

<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.1.16-35>
УДК 619:[636.2:636.4]:615.375



Интерфероны- α и - γ в клинической ветеринарной практике при профилактике и лечении инфекционных заболеваний у крупного рогатого скота и свиней (обзор)

© 2022. С. В. Шабунин, Г. А. Востроилова, Н. А. Григорьева , М. С. Жуков, В. А. Грицук

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж, Российская Федерация

В обзорной статье проанализирован имеющийся мировой опыт применения интерферонов ($IFN-\alpha$ и $-\gamma$), а также лекарственных средств на их основе в клинической ветеринарной практике у крупного рогатого скота и свиней. Подбор литературных источников осуществлялся на основе актуальности информации и глубины проведенных исследований (ретроспективность поиска – 30 лет). Установлено, что IFN широко применяются при профилактике и лечении заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной этиологии, которые можно разделить на 3 группы: вирусные инфекции; онкологические заболевания; болезни бактериальной и асептической природы. Использование IFN обусловлено их противовирусной активностью и иммунорегуляторным действием. Так, $IFN-\alpha$ проявляет антивирусную активность и является первой линией неспецифической иммунной защиты, индуктором синтеза $IFN-\gamma$ и основным координатором успешного ответа организма на вирусную инфекцию. При этом $IFN-\gamma$ обеспечивает иммунорегулирующее, противовоспалительное и опосредованное антибактериальное действие, стимулируя выработку макрофагов и участвуя в дифференцировке лимфоцитов. Клиническая эффективность выражается в снижении или прекращении инфекционного процесса, уменьшении лейкоцитоза и нейтрофилии, купировании ацидотического синдрома, увеличении массы тела животных и улучшении общего клинического состояния. В данный момент терапия IFN является одним из наиболее перспективных и постоянно расширяющихся направлений иммунофармакологии и лечения распространенных респираторных, желудочно-кишечных, акушерско-гинекологических заболеваний у сельскохозяйственных животных.

Ключевые слова: $IFN-\alpha$, $IFN-\gamma$, телята, свиноматки, поросята, инфекционные болезни

Благодарности: работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ в рамках Государственного задания ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» (тема АААА-А20-120091690071).

Авторы благодарят рецензентов за их вклад в экспертную оценку этой работы.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шабунин С. В., Востроилова Г. А., Григорьева Н. А., Жуков М. С., Грицук В. А. Интерфероны- α и - γ в клинической ветеринарной практике при профилактике и лечении инфекционных заболеваний у крупного рогатого скота и свиней (обзор). *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2022;23(1):16-35.

DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.1.16-35>

Поступила: 05.10.2021

Принята к публикации: 11.01.2022

Опубликована онлайн: 25.02.2022

Interferons- α and - γ in clinical veterinary practice in the prevention and treatment of infectious diseases in cattle and pigs (review)

© 2022. Sergey V. Shabunin, Galina A. Vostroilova, Natalya A. Grigoryeva , Maksim S. Zhukov, Vasilina A. Gritsyuk

All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, Voronezh, Russian Federation

The review article analyzes the existing world experience in the use of interferons $IFN-\alpha$ and $-\gamma$ as well as drugs based on them in clinical veterinary practice in cattle and pigs. The selection of literary sources was carried out on the basis of their relevance and the depth of the research (search retrospectiveness is 30 years). It has been established that $IFNs$ are widely used in the prevention and treatment of both infectious and non-infectious diseases, which can be divided into 3 groups: viral infections, oncological diseases, bacterial and aseptic diseases. The use of $IFNs$ is due to their antiviral activity and immunoregulatory effect. Thus, $IFN-\alpha$ exhibits antiviral activity and is the first line of nonspecific immune defense, an inducer of $IFN-\gamma$ synthesis and the main coordinator of the body's successful response to a viral infection. At the same time, $IFN-\gamma$ provides immunoregulatory, anti-inflammatory and mediated antibacterial action by stimulating the production of macrophages and participating in the differentiation of lymphocytes. Clinical efficacy is expressed in a decrease or cessation of the infectious process, a decrease in leukocytosis and neutrophilia, relief of acidotic syndrome, an increase in the body weight of animals and an improvement in the general clinical condition. Currently, IFN therapy is one of the most promising and constantly expanding areas of immunopharmacology and treatment of common respiratory, gastrointestinal, obstetric-gynecological diseases in farm animals.

Keywords: $IFN-\alpha$, $IFN-\gamma$, calves, sows, pigs, infectious diseases

Acknowledgements: the research was carried out under the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the state assignment of the All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy (theme No. AAAA-A20-120091690071).

The authors thank the reviewers for their contribution to the peer review of this work.

Conflict of interest: the authors stated no conflict of interest.

For citations: Shabunin S. V., Vostroilova G. A., Grigoryeva N. A., Zhukov M. S., Gritsyuk V. A. Interferons- α and - γ in clinical veterinary practice in the prevention and treatment of infectious diseases in cattle and pigs (review). *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka* = Agricultural Science Euro-North-East. 2022;23(1):16-35. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.1.16-35>

Received: 05.10.2021

Accepted for publication: 11.01.2022

Published online: 25.02.2022

В 1957 г. в журнале «Proceedings of the Royal Society» английскими вирусологами, сотрудниками Лондонского национального института медицинских исследований, Аликом Айзексом и Жаном Линдеманом были опубликованы две статьи, посвященные открытию и изучению белка, который способен ингибировать рост разнообразных вирусов в клетках животных [1, 2, 3, 4]. Именно с этих работ была начата эра изучения целого ряда белков под общим названием интерфероны (IFN). В дальнейшем учение об IFN получило быстрое развитие, обогащаясь новыми сведениями об их происхождении, видоспецифичности, молекулярной структуре.

IFN относятся к видоспецифическим цитокинам, представляя собой группу биологически активных белков и/или гликопротеинов, синтезируемых клетками в процессе иммунной реакции в ответ на воздействие стимулирующих агентов [5]. Относятся к полифункциональным биорегуляторам и гомеостатическим агентам. Система IFN причисляется к числу быстро реагирующих и их образование, и действие можно рассматривать как важнейший механизм врожденного (естественного) иммунитета, первой линии противoinфекционной защиты, так как индукция их синтеза, прежде всего натуральными киллерами, клетками моноцитарного ряда, а также дендритными клетками, предшествует формированию специфических иммунных реакций. Подобно другим цитокинам, специфические защитные эффекты IFN реализуют также через каскады проведения сигналов [6]. Многообразие физиологических функций данных белков указывает на их контрольно-регулирующую роль в сохранении гомеостаза.

Функционирование системы IFN складывается из строго следующих друг за другом этапов, которые представляют собой своеобразную цепную реакцию организма в ответ на внедрение чужеродной инфор-

мации. В настоящее время полностью расшифрована сигнальная система клеток, обеспечивающая передачу сигнала с рецепторов IFN в клеточное ядро и геном с активацией семейства генов, необходимых для формирования клеточной защиты от вирусных и бактериальных инфекций.

Схематично можно выделить четыре основных звена данной цепочки:

- индукция или «включение» системы, приводящей к дерепрессии генов IFN, транскрипции их информационных РНК с их последующей трансляцией;
- продукция – синтез клетками IFN- α , - β и - γ , их секреция в окружающую среду;
- действие – защита окружающих клеток от чужеродной информации (вирусы, бактерии и т. д.) вновь образованными IFN;
- эффекты – в литературе описано более 300 эффектов IFN. К наиболее важным для ветеринарной медицины относятся противовирусные, антимикробные, иммуномодулирующие, противоопухолевые и радиопротективные эффекты.

Исходя из рисунка 1, можно сказать, что представляющие интерес для ветеринарной медицины конечные эффекты IFN возможно получить, начиная с первого (индукция) или второго (продукция) звена данной цепочки. Это заключение принципиально важно для определения стратегии их клинического применения, «включающих» продукцию собственных (эндогенных) IFN.

Спектр заболеваний, при которых показано применение IFN, можно разделить на 3 большие группы: вирусные инфекции, онкологические заболевания, болезни бактериальной и асептической природы. Клиническая эффективность выражается в снижении или прекращении инфекционного процесса, уменьшении лейкоцитоза и нейтрофилеза, купировании acidotic синдрома, увеличении массы тела.



Рис. 1. Функционирование системы интерферонов [7] /
 Fig. 1. Functioning of the interferon system [7]

Антивирусное действие IFN реализуется через каскады проведения сигналов (рис. 2).

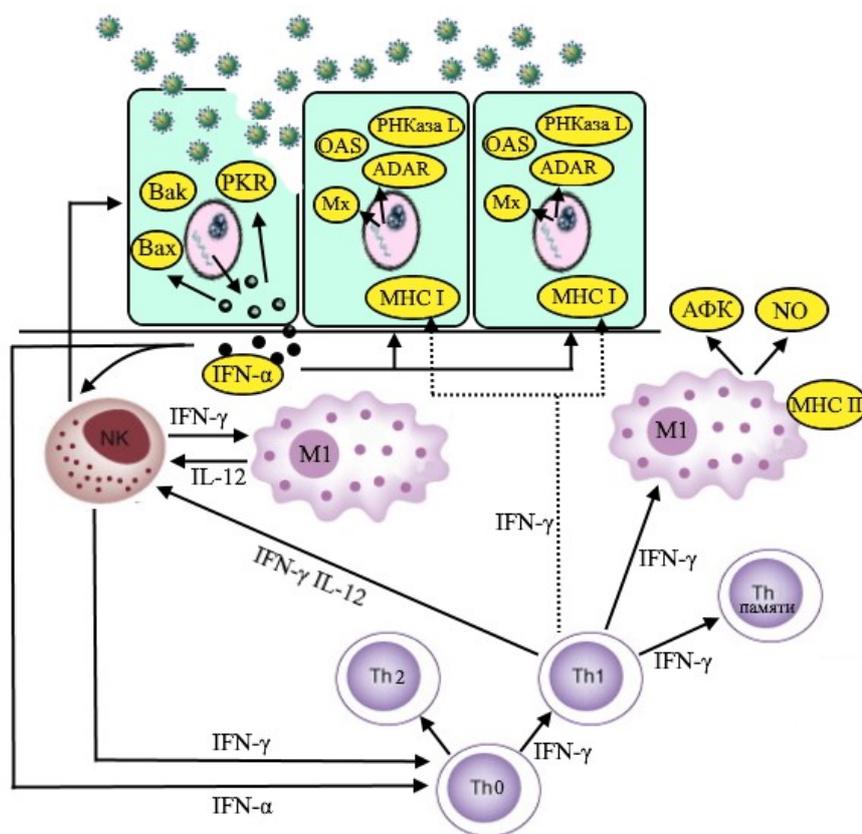


Рис. 2. Механизмы действия интерферонов в противовирусной защите: IFN-α – интерферон-α; IFN-γ – интерферон-γ; IL-12 – интерлейкин-12; Bak – проапоптотический белок Bak; Bax – проапоптотический белок Bax; PKR – протеинкиназы; ADAR – РНК-специфическая аденозиндеаминаза; OAS – 2',5'-олигоаденилатсинтетазы; Mx – белки из семейства Mx; РНКазы L – рибонуклеаза L; МНС I – молекула главного комплекса гистосовместимости 1-го класса; МНС II – молекула главного комплекса гистосовместимости 2-го класса; NO – оксид азота; АФК – активные формы кислорода; M1 – классически активированный макрофаг; NK – натуральные киллеры; Th0 – Т-лимфоциты; Th1 – Т-хелперы 1; Th2 – Т-хелперы 2; Th памяти – Т-лимфоциты памяти /

Fig. 2. Mechanisms of interferon action in antiviral protection: IFN-α - interferon-α; IFN-γ - interferon-γ; IL-12 - interleukin-12; Bak - proapoptotic protein Bak; Bax - proapoptotic protein Bax; PKR - protein kinases; ADAR - RNA-specific adenosine deaminase; OAS - 2', 5'-oligoadenylate synthetase; Mx - proteins from the Mx family; RNase L - ribonuclease L; MHC I - molecule of the major histocompatibility complex of class 1; MHC II - molecule of the major histocompatibility complex of class 2; NO - nitric oxide; ROS - reactive oxygen species; M1 - classically activated macrophage; NK - natural killer cells; Th0 - T-lymphocytes; Th1 - T-helpers 1; Th2 - T-helpers 2; Th memory - memory T lymphocytes

При попадании вируса в клетку, зараженная клетка начинает синтезировать IFN. Внутри собственной клетки и соседних IFN подавляет общий синтез белков, за счет чего уменьшается синтез вирусных белков и, в некоторых случаях, ингибируется процесс сборки вирусных частиц. В соседних клетках IFN активирует синтез белков МНС I, МНС II и протеасомы. Белки МНС I (*major histocompatibility complex*, основной комплекс гистосовместимости) модифицируют клеточные мембраны, уменьшая или полностью блокируя процесс связывания вирусных частиц с рецепторами мембран клеток и, соответственно, препятствуя заражению клеток. За счет активации IFN протеасомы (крупной мультисубъединичной протеазы) происходит гидролиз белков в сильно зараженных клетках (деление на зараженные клетки и сильно зараженные – условное) и разрушение самих клеток. Также разрушение клеток происходит за счет активации IFN белка р53, что приводит к апоптозу клетки. Он активирует синтез белков МНС II, высокий уровень которых увеличивает презентацию вирусных белков Т-хелперам (Т-лимфоциты, усиливающие адаптивный иммунный ответ). Т-хелперы активируют деятельность Т-киллеров (цитотоксические Т-лимфоциты), НК-клеток (большие гранулярные лимфоциты, натуральные киллеры) и запускают гуморальный иммунитет за счет активации и дифференцировки В-лимфоцитов. Активация IFN белков МНС I также приводит к увеличению презентации вирусных белков, но не Т-хелперам, а Т-киллерам и НК-клеткам [8, 9].

Представленные эффекты и определяют практическую значимость препаратов IFN в ветеринарной медицине.

Согласно работе Ф. И. Ершова и А. Н. Наровлянского [10], историю исследования IFN можно условно подразделить на три периода. В первом периоде была установлена универсальность биологической продукции и действия IFN как антивирусного белка, в результате чего в прикладном плане были разработаны лекарственные препараты лейкоцитарного человеческого IFN и доказана их эффективность. Но в связи с незначительным количеством получаемого IFN и высокой ценой исходного сырья, возможности интерферонотерапии долгое время были ограничены. Второй, так называемый «биотехнологический», период ознаменован созданием целого семейства рекомбинантных IFN (rIFN).

Использование методов генной инженерии и современной биотехнологии позволило решить «сырьевую проблему» получения IFN, которые в настоящее время производятся с помощью технологии рекомбинантных ДНК, в количестве достаточном для их широкомасштабного клинического применения. Третий, или «иммунологический», период свидетельствует о том, что IFN занял достойное место среди иммунорегуляторных биомолекул, проявляющих широкий спектр биологической активности, а препараты на его основе нашли применение в терапии различных патологий.

В 1980 году Гилберту и Вейсману в США удалось получить IFN в генетически сконструированной *E. coli*. По выделенной мРНК получили ДНК-копию, которую встроили в плазмиду и клонировали в *E. coli*. В том же году были установлены нуклеотидные последовательности α - и β -IFN, что позволило химическим синтезом получить их гены, которые клонировали в *E. coli*. Прогресс в этом направлении был достигнут при применении моноклональных антител, которые можно использовать для аффинной хроматографии. Это позволило фармацевтической промышленности не только увеличить объем выработки и производить IFN любого класса, но и снизить объем балластных белков в готовом препарате [11, 12]. В следующем 1981 г. была расшифрована нуклеотидная последовательность иммунного IFN. Получение генно-инженерных белков, по сравнению с методом культуры клеток, позволило снизить затраты более чем в 100 раз [13].

Использование рекомбинантных IFN, обеспечивающих адекватную и целенаправленную медикаментозную коррекцию иммунных дисфункций, повышает эффективность иммунотерапии и лечения в целом. При введении в организм они восполняют дефицит эндогенных регуляторных молекул и полностью воспроизводят их эффекты. Это особенно важно в условиях тяжелой или хронической патологии, когда применение традиционных стимулирующих иммунную систему веществ или индукторов синтеза цитокинов бесполезно из-за истощения компенсаторных возможностей иммунной системы.

В настоящее время терапия rIFN является одним из наиболее перспективных и постоянно расширяющихся направлений иммунофармакологии.

На сегодняшний день IFN подразделяют на 3 типа: I – IFN- α , IFN- β , IFN- ω ; II – IFN- γ ; III – IFN- λ , отличия которых основаны на наличии специфических клеточных мембранных рецепторов, гомологии последовательностей аминокислот и функциональной активности [14, 15, 16]. Несмотря на различия в рецепторах, IFN I и III типов индуцируют сходные целевые гены, а IFN II типа индуцирует свой набор целевых генов как отмечают Ф. И. Ершов и А. Н. Наровлянский [10]. В зависимости от клеток, в которых они продуцируются, IFN классифицируют на лейкоцитарный (IFN- α), фибробластный (IFN- β) и иммунный (IFN- γ) [8].

Описано более 300 различных эффектов данных белков, при этом основная функция IFN I и III типа – противовирусная активность, а IFN II типа – иммунорегуляторная, что и определило медицинскую и ветеринарную значимость препаратов на основе каждой группы IFN. Благодаря своей функциональной активности они в полной мере могут претендовать на роль лечебно-профилактических препаратов при вирусных, бактериальных и смешанных инфекциях, а также высокоэффективных иммуномодулирующих и антистрессовых агентов [16, 17, 18]. Поэтому вполне обоснованно, что наиболее широко изученными и используемыми в фармакологической промышленности являются IFN- α и - γ .

Цель работы – проанализировать имеющийся мировой опыт применения IFN- α и - γ в клинической ветеринарной практике при профилактике и лечении инфекционных заболеваний у крупного рогатого скота и свиней.

Материал и методы. Материалом для исследования стали научные публикации отечественных и зарубежных авторов, посвященные изучению клинической эффективности IFN при лечении и профилактике заболеваний у крупного рогатого скота и свиней. Поиск научных источников осуществлялся в базах данных e-Library, Cyberleninca, PubMed, NCBI, ResearchGate, CABInt, Google Scholar. В поисковых запросах были использованы следующие основные комбинации ключевых слов: интерферон- α ; интерферон- γ ; клиническая эффективность интерферона- α /- γ при инфекционных болезнях телят/поросят; клиническая эффективность интерферона- α /- γ при респираторных болезнях телят/поросят; клиническая эффективность интерферона- α /- γ

при желудочно-кишечных болезнях телят/поросят; клиническая эффективность интерферона- α /- γ в лечении маститов/эндометритов; применение интерферонов для профилактики и лечения инфекционных болезней у крупного рогатого скота/свиней; препараты интерферона в ветеринарии. Глубина поиска составила 30 лет.

Литературные источники были включены в обзор по следующим критериям: актуальность, детальное описание методологии работы, наличие раздела обсуждения полученных результатов с другими авторами.

Основная часть. Механизм действия IFN- α и - γ в организме животных. В организме основными продуцентами IFN- α являются плазматоидные дендритные клетки, эпителиальные клетки, фибробласты, а также моноциты и В-лимфоциты [19]. Его эндогенная продукция индуцируется вирусной инфекцией, что является ранним неспецифическим механизмом защиты. В результате IFN- α проявляет антивирусную активность в клетках-хозяевах путём повышения экспрессии нескольких сотен генов, среди которых есть гены, кодирующие ферменты, ингибирующие синтез вирусных белков и разрушающие вирусную РНК. Одними из таких веществ являются протеинкиназы PKR, 2,5-олигоденилатсинтазы (OAS) и РНКазы L, РНК-специфичной аденозиндезаминазы (ADAR) и белки из семейства Mx [20].

Помимо противовирусного действия на уровне одной клетки, IFN- α вызывает многочисленные изменения в иммунной системе. Он контролирует ответ натуральных киллеров (NK-клетки) и Т-клеток в ответ на стимуляцию интерлейкином-12, который продуцируется антигенпрезентирующими клетками (макрофаги, В-клетки и дендритные клетки). Такая стимуляция проявляется в экспрессии Т-клетками IFN- γ , который направляет иммунный ответ на путь Th1. Таким образом, IFN- α является первой линией неспецифической иммунной защиты, индуктором синтеза IFN- γ и координатором успешного ответа организма на вирусную инфекцию [21, 22]. При этом вирусы-агенты достаточно чувствительны к противовирусному действию данных белков и некоторые из них выделяют вещества, блокирующие противовирусное действие IFN, как отмечает С. Е. Samuel [23].

В свою очередь, IFN- γ индуцирует экспрессию белков главного комплекса гистосовместимости (МНС) первого и второго класса, которые способствуют представлению антигенов для Т-лимфоцитов и активируют НК-клетки. Ю. А. Вавиленкова указывает, что именно посредством IFN- γ , НК-клетки и Th1 цитолитические лимфоциты направляют макрофаги для выполнения деструктивных функций в отношении тканей, повреждённых антигеном [8]. Макрофаги можно разделить на два поляризованных подмножества, называемых классически активированными (M1) и альтернативно активированными (M2). Дифференциация макрофагов в M1 или M2 зависит от сигналов микросреды [24], и они включают изменения уровня IFN- β . Как отмечает F. O. Martinez с соавторами, именно таким образом IFN способствует поляризации макрофагов по направлению к профилю M1 [25]. Макрофаги M1 характеризуются выработкой противовоспалительных цитокинов и являются эффективными продуцентами активных форм кислорода и оксида азота, а также способствуют дифференцировке Th-клеток в Th1-лимфоциты. В свою очередь, макрофаги M2 обладают противовоспалительным и иммунорегулирующим действием. Тем самым IFN- γ способен управлять многочисленными защитными функциями организма, реализуя иммуномодулирующий эффект, а также противовирусное и антибактериальное действие в отношении инфекционных агентов [9]. Таким образом, IFN- α и - γ находят широкое применение в терапии инфекционных болезней сельскохозяйственных животных.

Пути введения IFN-содержащих препаратов. В результате поиска наиболее оптимальных путей введения лекарственных препаратов на основе IFN было установлено, что их можно вводить внутримышечно, подкожно, внутривенно, интраназально и местно [26, 27, 28]. При этом оральное введение не принимается во внимание, поскольку белки расщепляются пищеварительными ферментами. Однако, как отмечают M. Dec и A. Puchalski, в период новорожденности, когда функционирование пищеварительной системы еще не развито, применение IFN *per os* возможно [29]. А. Н. Щеврук с соавторами указывает, что внутривенная инфузия, в свою очередь, приводит к более быстрому распределению

и высокой концентрации IFN в крови, но период полувыведения при этом значительно сокращается, и белки быстрее выводятся из организма по сравнению с другими путями введения. По этой причине внутримышечное или подкожное введение более эффективно для терапевтического использования [28].

Применение IFN для лечения крупного рогатого скота и свиней при инфекционных патологиях. Наличие потенциальной противовирусной эффективности IFN побудило исследователей проводить изучение возможностей использования IFN-содержащих препаратов для профилактики или лечения вирусных заболеваний крупного рогатого скота (КРС) и свиней.

В исследованиях *in vitro*, проведённых J. Kohara с соавторами и подтвержденных работами Т. И. Гловой с соавторами на культурах клеток, преимущественно из трахеи КРС, установлено, что IFN способен ингибировать инфекционный процесс, вызванный вирусами инфекционного ринотрахеита, парагриппа-3, вирусной диареи КРС, респираторно-синцитиальной инфекции, везикулярного стоматита и др. [30, 31, 32]. Например, как указывает S. F. Peek с группой ученых, подкожное введение rIFN КРС (BoIFN) в дозе 10^6 Ед/кг 5 раз в неделю в течение 2 недель приводит к снижению вирусной нагрузки на организм животных при вирусной диарее КРС [33]. А введение человеческого рекомбинантного IFN- α (rHuIFN- α) телятам с аналогичным заболеванием сопровождалось выработкой сывороточного IFN в течение периода лечения и его сохранением до 2 недель после прекращения курса, по данным M. Iqbal с соавторами [34].

Аналогичные исследования были проведены коллективом во главе с L. Shan на культурах клеток почки свиней, которые показали эффективность защитного действия IFN против ряда вирусов различного происхождения: свиной оспы, герпеса типа 1, аденовируса типа 3, парвовируса, свиного гриппа, везикулярного стоматита, трансмиссивного гастроэнтерита, ротавируса, энтеровирусов типа 2 и 8 [35]. Положительные результаты проведенных работ подтверждаются и публикациями В. М. Оксамитный [36].

Клинические исследования IFN- α на телятах с респираторными болезнями, прове-

дённые J. A. Georgiades, показали, что однократное введение натурального человеческого IFN- α (nHuIFN- α) из расчета 33 МЕ/100 кг живой массы в сочетании с базовой схемой лечения сокращало время выздоровления телят на 20,5 % и снижало смертность с 5,9 до 3,6 % [37]. Также было показано его потенциальное профилактическое воздействие на развитие респираторных болезней у КРС. Многие авторы отмечают, что при использовании IFN- α в лечении инфекционного ринотрахеита наблюдается снижение выраженности клинических признаков патологии и уменьшение потребности в применении антибиотиков [38, 39, 41].

Несмотря на положительные результаты действия nHuIFN- α на возбудитель вирусной диареи КРС в исследованиях *in vitro*, он не показал себя в клинических испытаниях. Так, в проведённых экспериментах разными группами учёных, в частности, S. F. Peek и J. Kohara с соавторами, не было выявлено его противовирусного действия у инфицированных вирусной диареей животных, при этом в период лечения развивалась микроцитарная анемия, которая сохранялась до 13 недель после прекращения лечения [33, 42]. D. G. Bryson и Ia. H. Kishko с соавторами также были получены противоречивые данные в отношении использования IFN- α для профилактики или снижения заболеваемости парагриппом-3 [43, 44]. В соответствии с этим вопрос об эффективности применения IFN- α для профилактики и лечения вирусной диареи и парагриппа-3 у КРС остаётся открытым и требует дальнейшего изучения.

Последнее исследование, проведенное M. E. Quintana с соавторами на мышах BALB/c в качестве модели в 2020 году, предоставило первое доказательство активности IFN- α против вирусной диареи в исследованиях *in vivo* [45].

Также необходимо отметить имеющиеся положительные результаты при применении IFN- α в профилактике и лечении желудочно-кишечных болезней у телят. J. M. Cummins с соавторами было показано, что 5-дневное применение рекомбинантного HuIFN- α в дозе 500 МЕ/теленка весом 40-50 кг снижало заболеваемость неонатальной диареей, а у телят, которые заболели, отмечено более лёгкое течение болезни [46]. Этот же автор в более поздних своих исследованиях уточняет, что

лечение ротавирусной диареи у телят HuIFN- α в дозе 0,5 МЕ/кг массы тела значительно снижало тяжесть и продолжительность диареи, и уменьшало репродукцию ротавируса [47]. Эффективность применения аналогичных доз HuIFN- α для лечения ротавирусной диареи у телят младше 30 дней подтверждается в работе J. M. Cummins с соавторами [48].

О. М. Алтынбеков и А. В. Андреева установили, что применение rBoIFN- γ коровам-матерям перед отелом и введение аналогичного препарата новорожденным телятам за 48 ч до вакцинации однократно в дозе 1 мл/кг массы тела приводит к количественному увеличению в крови титра антител к ротавирусу, коронавирусу и вирусу диареи после выпойки молозива и достигает максимальных показателей на 7 день. Телята, получавшие препарат, имели существенные различия по основным показателям развития (абсолютный и среднесуточный приросты живой массы) по сравнению с животными в контроле [49].

IFN- γ также нашел применение при лечении многих патологий. Клинические испытания IFN- γ , проведенные И. Х. Кишко и М. И. Василенко при колибактериозе и парагриппе-3 у телят, показали высокую терапевтическую эффективность лекарственного средства. Так, при его применении происходило значительное снижение смертности заболевшего молодняка при сокращении сроков выздоровления. Профилактическое введение IFN- γ новорожденным телятам предотвращало инфекционную заболеваемость более чем на 90 % и резко повышало их сохранность [50]. Исследование J. M. Roth также показало эффективность IFN- γ в терапии КРС при бактериальной пневмонии, связанной с иммуносупрессией, но без вовлечения вирусного компонента [51].

Помимо этого, группой учёных во главе с L. A. Vabiuk был разработан способ лечения и профилактики мастита у коров, который предусматривал интрацистернальное введение бычьего IFN- γ (BoIFN- γ) в дозе 10^5 МЕ, с доказанной эффективностью лечения мастита и способностью снижать тяжесть, продолжительность заболевания бактериальной инфекцией [52].

Н. Т. Климов и С. В. Шабунин с соавторами в ряде статей указывают на способ профилактики мастита, который осуществляется путём двукратного, с интервалом 24 часа,

внутримышечного введения ВоIFN- α - и ВоIFN- γ в дозе $2,5 \times 10^4$ МЕ ежемесячно с первого дня после отела. Испытание заявленного способа позволило установить, что указанная профилактика значительно снижала заболеваемость животных маститом (в 87,5 % случаев) [53, 54, 55]. В. Н. Скориковым и коллективом авторов представлены материалы, свидетельствующие, что применение IFN- α и - γ в предродовый период обеспечивает снижение послеродовой патологии в 3,4 раза, а их применение в комплексном лечении гнойно-катарального эндометрита повышает терапевтическую эффективность на 15,8 % при сокращении сроков восстановления плодovitости коров в среднем на 20 дней [56, 57, 58].

Таким образом, мировой опыт показывает достаточно высокую клиническую эффективность применения IFN- α и - γ в профилактике и лечении респираторных, желудочно-кишечных, акушерско-гинекологических заболеваний и ряда инфекционных болезней крупного рогатого скота. Безусловно, требуется проведение дальнейших испытаний терапевтической эффективности препаратов на основе IFN с расширением спектра инфекционных заболеваний, при которых возможно их применение.

Аналогичные клинические исследования по изучению эффективности применения IFN для лечения и профилактики болезней вирусно-бактериальной этиологии проведены на свиньях. В работе J. G. Лессе с соавторами, посвященной изучению эффективности IFN при экспериментальном заражении ротавирусом новорожденных поросят, не получавших молозива, было показано, что оральное введение nHuINF- α в дозе 50 МЕ/кг массы тела снижало показатели экскреции вируса и смертность животных на 20-30 % [59].

Имеются данные, что парентеральное введение nHuIFN- α в дозах 1,0, 10,0 или 20,0 МЕ поросятку в течение 4 дней увеличивало выживаемость поросят в возрасте 1-12 дней, но самый высокий показатель (50 %) наблюдали у поросят, которым вводили nHuIFN- α в дозе 20 МЕ по сравнению с 12,5 % в группе с плацебо. При этом J. M. Cummins и коллектив авторов уточняют, что величина эффекта зависит от используемой дозы, возраста животных, подвергшихся лечению, и стадии заболевания на момент начальной терапии [60].

Иа. Н. Kishko и М. S. Mukvych, основываясь на экспериментальных данных, доказали стимулирующее действие IFN- α на бактерицидную и поглотительную функцию фагоцитов крови и антителолиз, разработали методы терапии и профилактики трансмиссивного гастроэнтерита и колибактериоза свиней. Ими было установлено, что оптимальная разовая терапевтическая доза натурального свиного IFN- α (nPoIFN- α) для внутримышечного введения новорожденным поросятам составляет 2000-4000 МЕ на голову, а профилактическая – 1000-2000 МЕ. IFN необходимо было вводить трижды с интервалом 48 ч. Последние исследования профилактического действия очищенного рекомбинантного свиного IFN- α (rPoIFN- α), проведенные коллективом авторов во главе с D.-M. Gao, показали, что его применение в дозе 2×10^7 МЕ новорожденным поросятам за 48 ч до контакта с вирусом трансмиссивного гастроэнтерита может защитить свиней от заражения или снизить выраженность клинических симптомов в случае заражения [44, 61].

М. Amadori и E. Razzuoli проведены двухэтапные полевые испытания терапии с использованием перорального низкодозированного лечения HuIFN- α в дозе 10 МЕ/кг массы тела в день в проблемных стадах, пострадавших от повторяющихся вспышек репродуктивно-респираторного синдрома свиней. Во время первого этапа обработки проводили на свиноматках, помещенных в станки для опороса, во время второго – на всех супоросных свиноматках независимо от срока беременности. В обоих случаях имелись явные косвенные доказательства значительного снижения как абортот у свиноматок, так и смертности у подсосных поросят в течение 2 недель после введения IFN- α . Однако отсутствие контрольных групп животных не позволило оценить реальную эффективность применяемого лечения [62]. В то же время это даёт ориентир для дальнейших исследований и свидетельствует о перспективности применения данного IFN.

Помимо этого, в работе K. Gibbert и U. Dittmer указывается, что IFN- α может использоваться в качестве адьюванта для повышения адаптивного иммунитета при вакцинации от вирусных болезней [63]. Например, IFN- α , действующий как адьювант, усиливает иммунный ответ на ослабленный

репродуктивно-респираторный синдром свиней и свиной грипп, что подтверждается рядом исследований, проведенных в 2011-2017 гг. [64, 65, 66]. Данные исследования актуальны и вероятнее всего в будущем получат более широкое практическое внедрение в ветеринарную медицину.

Серия клинических исследований, проведенных И. Х. Кишко и М. И. Василенко, показала, что применение nPoIFN- γ в дозе 1000 МЕ в значительной степени повышает поглотительную активность фагоцитов (особенно моноцитов у новорожденных животных). При этом резко повышалась бактерицидная активность фагоцитов, их функциональный резерв у подопытных животных был значительно выше (в 2-3 раза), чем в контроле. Иммунизация колибактериозной вакциной с дополнительной обработкой nPoIFN- γ повышала антителогенез в 3-8 раз по сравнению с контролем, и эти титры были более стабильными в течение двух месяцев после ревакцинации [67, 68]. В то же время, как отмечено в работах указанных авторов, 2-3-кратное профилактическое введение IFN предотвращало развитие инфекционных болезней более чем у 90 % поросят-сосунов, повышая их сохранность до 90 % и выше. Применение nPoIFN- γ в терапии колибактериоза значительно снижало смертность заболевших поросят и ускоряло их выздоровление [69].

Также имеются данные Г. А. Востроиловой и А. Г. Шахова с соавторами, свидетельствующие о том, что сочетанное применение rPoIFN- α и rPoIFN- γ новорожденным пороссятам положительно сказывается на их естественной резистентности, способствуя снижению заболеваемости желудочно-кишечными болезнями [70, 71]. Применение rPoIFN- α и rPoIFN- γ в комплексе с антибиотиком и витаминами А и Е свиноматкам за 2 дня до опороса снижало их заболеваемость маститом, эндометритом и синдромом метрит-мастит-агалактия, как отмечено в работах научных коллективов во главе с С. В. Шабуниним и А. Г. Шаховым [72, 73].

Препараты на основе IFN для крупного рогатого скота и свиней. Таким образом, множественные положительные клинические испытания IFN- α и IFN- γ указывают на эффективность их применения в профилактике и

лечении ряда инфекционных патологий у крупного рогатого скота и свиней. В связи с этим на их основе был разработан ряд ветеринарных фармакологических средств для данных видов животных (табл.) [74, 75, 76]. При этом существует практика использования в качестве действующего компонента как человеческих IFN (HuIFN) [74], так и IFN животных, обладающих видоспецифичностью [77].

Особого внимания заслуживают комплексные препараты на основе IFN, в состав которых также входят антибактериальные компоненты, так как исходя из данных литературы известно, что антибактериальная терапия способна вызвать ряд осложнений, в том числе повышенную чувствительность и цитопению [78, 79, 80, 81]. Как указывают С. М. Белоцкий и Р. Р. Авталион, существует ряд антибиотиков, например, сульфаниламиды, тетрациклин, стрептомицин, гентамицин, которые способны подавлять систему комплимента. Кроме того, некоторые антибактериальные препараты подавляют основные функции фагоцитов: хемотаксис (тетрациклин, эритромицин, гентамицин и др.); фагоцитоз (тетрациклин, полимиксин В); бактерицидность (сульфаниламиды, амингликозиды); продукцию реактивных метаболитов кислорода (эритромицин, рифампицин, сульфаниламиды и др.) [82]. При этом нередко встречается развитие антибиотикорезистентности ряда микроорганизмов, особенно при бесконтрольном использовании антибактериальных средств [83, 84, 85]. IFN, в данном случае, могут выступать в качестве модификаторов действия антибиотиков, тем самым усиливая антибактериальный эффект и нивелируя отрицательное воздействие на иммунную систему.

Однако необходимо отметить, что терапия высокими дозами IFN способна привести к проявлению побочных реакций, таких как гипертермия, потеря аппетита, анемия и апатия. Возможно проявление индивидуальной чувствительности в виде аллергических реакций. Более того, большие дозы IFN- α вызывают выработку нейтрализующих антител в организме хозяина. Негативные побочные явления наблюдались как у людей [86, 87], так и у животных [88, 89]. В связи с этим необходимо строго соблюдать дозирование при назначении препаратов на основе IFN.

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Таблица – Препараты на основе IFN для крупного рогатого скота и свиней /
Table – IFN-based drugs for cattle and pigs

Название препарата / Drug name	Действующее вещество / Active ingredient	Производитель / Manufacturer
Крупный рогатый скот / Cattle		
IFN бычий рекомбинантный / Recombinant bovine IFN	rBoIFN	ООО «НПЦ БелАгроГен» / LLC «RPC BelAgroGen»
Биферон-Б / Viferon-B	rBoIFN- α rBoIFN- γ	ООО «НПЦ ПроБиоТех» / LLC «RPC ProBioTech»
Гентаферон-Б / Gentaferon-B	Гентамицин / Gentamicin rBoIFN	ООО «НПЦ БелАгроГен» / LLC «RPC BelAgroGen»
Гентабиферон-Б / Gentabiferon-B	Гентамицин / Gentamicin rBoIFN- α rBoIFN- γ	ООО «НПЦ ПроБиоТех» / LLC «RPC ProBioTech»
Линкоферон-Б / Linkoferon-B	Линкомицин / Lincomycin rBoIFN	ООО «НПЦ БелАгроГен» / LLC «RPC BelAgroGen»
Мастоферон / Mastoferon	rBoIFN	
Миксоферон® / Mixoferon®	HuIFN α -2b	АО «Мосагроген» / JSC «Mosagrogen»
Мультиферон® / Multiferon®	HuIFN α -2b	
Эндометрамаг-грин® / Endometramag-green®	Пропранолол / Propranolol HuIFN α -2b	
Энрофлоксаферон-Б / Enrofloxafeferonum-B	Энрофлоксацин / Enrofloxacin rBoIFN	ООО «НПЦ БелАгроГен» / LLC «RPC BelAgroGen»
Энрофлоксаветферон-Б / Enrofloxavetferonum-B	Энрофлоксацин / Enrofloxacin rBoIFN- α	ООО «НПЦ ПроБиоТех» / LLC «RPC ProBioTech»
Свиньи / Pigs		
IFN свиной рекомбинантный / Recombinant porcine IFN	rPoIFN	ООО «НПЦ БелАгроГен» / LLC «RPC BelAgroGen»
Биферон-С / Viferon-S	rPoIFN- α rPoIFN- γ	ООО «НПЦ ПроБиоТех» / LLC «RPC ProBioTech»
Гентаферон-С / Gentaferon-S	Гентамицин / Gentamicin rPoIFN	ООО «НПЦ БелАгроГен» / LLC «RPC BelAgroGen»
Гентабиферон-С / Gentabiferon-S	Гентамицин / Gentamicin rPoIFN- α rPoIFN- γ	ООО «НПЦ ПроБиоТех» / LLC «RPC ProBioTech»
Линкоферон-С / Linkoferon-C	Линкомицин / Lincomycin rPoIFN	ООО «НПЦ БелАгроГен» / LLC «RPC BelAgroGen»
Миксоферон® / Mixoferon®	HuIFN α -2b	АО «Мосагроген» / JSC «Mosagrogen»
Мультиферон® / Multiferon®	HuIFN α -2b	
Ципропиг / Tsipropig	Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin rPoIFN- α rPoIFN- γ Витамин Е / Vitamin E	ООО «НПЦ БелАгроГен» / LLC «RPC BelAgroGen»
Энрофлоксаферон-С / Enrofloxafeferonum-C	Энрофлоксацин / Enrofloxacin rPoIFN	ООО «НПЦ БелАгроГен» / LLC «RPC BelAgroGen»
Энрофлоксаветферон-С / Enrofloxavetferonum-C	Энрофлоксацин / Enrofloxacin rPoIFN- α	ООО «НПЦ ПроБиоТех» / LLC «RPC ProBioTech»

Заключение. В результате проведённого анализа научных работ можно сделать вывод, что система IFN является первой линией

защиты при развитии инфекционных заболеваний, препятствуя проникновению патогенного агента внутрь клетки и запуская цитоток-

сический ответ и адаптивный иммунитет. Такая полинаправленность действия позволяет рассматривать препараты IFN в качестве перспективных средств для применения с профилактической и лечебной целью при респираторных, желудочно-кишечных, акушерско-гинекологических заболеваниях и ряда инфекционных болезней у КРС и свиней. При этом

актуальным является дальнейшее изучение фундаментальных основ функционирования IFN, которое позволит повысить обоснованность применения уже существующих препаратов при ряде заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, а также разработать новые фармакологические средства для применения в ветеринарной медицине.

Список литературы

1. Chevaliez S., Pawlotsky J. M. Interferons and their use in persistent viral infections. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;189:203-241. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-540-79086-0_8
2. George P. M., Badiger R., Alazawi W., Foster G. R., Mitchell J. A. Pharmacology and therapeutic potential of interferons. *Pharmacol Ther.* 2012;135(1):44-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.03.006>
3. Денисов Л. А., Шолохов И. В. Открытие интерферона и его клиническое применение. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2017;(1):23-31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otkrytie-interferona-i-ego-klinicheskoe-primenenie>
4. Валиев Т. Т. Клиническое применение интерферонов: современный взгляд на вопросы эффективности и безопасности. *Обзор литературы. Педиатрия. Consilium Medicum.* 2020;(3):95-104. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44155087>
5. Василевский И. В., Лавриенко А. В. Клинико-фармакологическое обоснование применения интерферонов в клинической практике. *Здравоохранение.* 2016;(7):51-63. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28825240>
6. Айламазян Э. К., Павлов И. П. Иммунокорректирующая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы. СПб.: Тактик-Студио, 2007. 56 с. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1673/>
7. Ершов Ф. И. Открытие биологического феномена и его последующее научное познание. *Вопросы вирусологии.* 2012;57(4):4-8. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18750403>
8. Вавиленкова Ю. А. Современные представления о системе интерферона. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2012;11(2):74-82. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-sisteme-interferona>
9. Kak G., Raza M., Tiwari B. K. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomol Concepts.* 2018;9(1):64-79. DOI: <https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0007>
10. Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. *Вопросы вирусологии.* 2018;63(1):10-18. DOI: <http://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>
11. Friesen H. J., Stein S., Evinger M., Familletti P. C., Moschera J., Meienhofer J., Shively J., Pestka S. Purification and molecular characterization of human fibroblast interferon. *Archives of biochemistry and biophysics.* 1981;206(2):432-450. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(81\)90111-9](https://doi.org/10.1016/0003-9861(81)90111-9)
12. Rubinstein M., Rubinstein S., Familetty P. C., Gross M. S., Miller R. S., Waldman A. A., Pestka S. Human leukocyte interferon purified to homogeneity. *Science.* 1978;202(4374):1289-1290. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.725605>
13. Лиджиева А. А., Смолярчук Е. А., Кокорина А. Е., Смирнов В. В., Егоренков Е. А. Использование биотехнологических препаратов как способ повышения безопасности фармакотерапии: современное состояние проблемы и перспективы развития. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2016;16(3):145-150. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26619560>
14. Negishi H., Taniguchi T., Yanai H. The Interferon (IFN) Class of Cytokines and the IFN Regulatory Factor (IRF) Transcription Factor Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(11):a028423. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028423>
15. Li S. F., Gong M. J., Zhao F. R., Shao J. J., Xie Y. L., Zhang Y. G., Chang H. Y. Type I Interferons: Distinct Biological Activities and Current Applications for Viral Infection. *Cell Physiol Biochem.* 2018;51(5):2377-2396. DOI: <https://doi.org/10.1159/000495897>
16. Lazear H. M., Schoggins J. W., Diamond M. S. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. *Immunity.* 2019;50(4):907-923. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.025>
17. Прокулевич В. А., Потапович М. И. Ветеринарные препараты на основе интерферона. *Вестник БГУ. Серия 2: Химия. Биология. География.* 2011;(3):51-55. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21699862>
18. Козлова О. А., Медведева Г. Ф. Эффективность применения биопрепарата «Биферон-Б» коровам в период запуска. *Продолжительность стельности, тяжесть отела, заболеваемость телят. Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства.* 2020;(23-2):156-161. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43355827>
19. Мазина Н. К., Мазин П. В., Редькина Д. В. Влияние циклоферона на эффективность фармакотерапии инфекционных заболеваний широкого спектра у детей и взрослых. *Антибиотики и химиотерапия.* 2018;63(11-12):31-40. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38236173>

20. Наровлянский А. Н., Ершов Ф. И., Гинцбург А. Л. Интерфероны: перспективные направления исследований. Иммунология. 2013;34(3):168-172. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19528083>
21. Sun S., Zhang X., Tough D., Sprent J. Multiple effects of immunostimulatory DNA on T cells and the role of type I interferons. Springer Semin Immunopathol. 2000;22(1-2):77-84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002810000028>
22. Mehrotra A., D'Angelo J. A., Romney-Vanterpool A., Chu T., Bertolotti A., Janssen H. L. A., Gehring A. J. IFN- α Suppresses Myeloid Cytokine Production, Impairing IL-12 Production and the Ability to Support T-Cell Proliferation. J Infect Dis. 2020;222(1):148-157. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa064>
23. Samuel C. E. Antiviral actions of interferons. Clinical microbiology reviews. 2001;14(4):778-809. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.14.4.778-809.2001>
24. Italiani P., Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. Frontiers in Immunology. 2014;5:514. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>
25. Martinez F. O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. F1000Prime Reports. 2014;6:13. DOI: <https://doi.org/10.12703/P6-13>
26. Гамалей С. Г., Батенева А. В., Шишкина Л. Н., Скарнович М. О., Медикова Л. Д., Богрянцева М. П., Иванова О. С., Левагина Г. М., Даниленко Е. Д. Интерферон-индуцирующая и противовирусная активность препарата на основе аналога интерферона-гамма и индуктора интерферона. Медицинская иммунология. 2017;19(S):266. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/interferon-indutsiryuschaya-i-protivovirusnaya-aktivnost-preparata-na-osnove-analoga-interferona-gamma-i-induktora-interferona>
27. Матвеев В. А., Шевцова В. В. Генно-инженерный интерферон альфа-2 β для местного применения (ЛАФЕРОН-ФармБиотек НАЗАЛЬНЫЙ) в профилактике и лечении острых респираторных вирусных инфекций. Клиническая инфектология и паразитология. 2013;4(07):136-142. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20918965>
28. Щеврук А. Н., Вдовиченко В. П., Бронская Г. М., Хребтова О. М., Маханькова Т. В. Интерфероны в современной фармакотерапии. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2014;13(2):66-75. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/interferony-v-sovremennoy-farmakoterapii>
29. Dec M., Puchalski A. Use of oromucosally administered interferon-alpha in the prevention and treatment of animal diseases. Polish journal of veterinary sciences. 2008;11(2):171-182. URL: https://www.researchgate.net/publication/23152509_Use_of_oromucosally_administered_interferon-a_in_the_prevention_and_treatment_of_animal_diseases
30. Kohara J., Nishikura Y., Konnai S., Tajima M., Onuma M. Effects of interferon-tau on cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. Jpn. J. Vet. Res. 2012;60(2-3):63-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23094581/>
31. Глотова Т. И., Кунгурцева О. В., Глотов А. Г. Действие препаратов экзогенного интерферона на вирус вирусной диареи-болезни слизистых крупного рогатого скота. Аграрный вестник Урала. 2012;(5(97)):34-36. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17840245>
32. Глотова Т. И., Никонова А. А., Глотов А. Г. Противовирусные соединения и препараты, эффективные в отношении вируса вирусной диареи крупного рогатого скота. Вопросы вирусологии. 2017;62(5):204-210. DOI: <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-5-204-210>
33. Peek S. F., Bonds M. D., Schaele P., Weber S., Friedrichs K., Schultz R. D. Evaluation of antiviral activity and toxicity of recombinant human interferon alfa-2a in calves persistently infected with type 1 bovine viral diarrhoea virus. Am. J. Vet. Res. 2004;65(6):865-870. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.865>
34. Iqbal M., Poole E., Goodbourn S., McCauley J. W. Role for bovine viral diarrhoea virus Erns glycoprotein in the control of activation of beta interferon by double-stranded RNA. J. Virol. 2004;78(1):136-145. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.78.1.136-145.2004>
35. Shan L., Fu F., Xue M., Zhu X., Li L., Feng L., Liu P. Interferon gamma inhibits transmissible gastroenteritis virus infection mediated by an IRF1 signaling pathway. Archives of virology. 2019;164:2659-2669. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04362-2>
36. Оксамитний В. М. Интерферони: застосування у ветеринарії. Біологія тварин. 2017;19(3):55-68. DOI: <https://doi.org/10.15407/animbiol19.03.055>
37. Georgiades J. A. Effect of low dose natural human interferon alpha given into the oral cavity on the recovery time and death loss in feedlot hospital pen cattle: a field study. Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis. 1993;41(3-4):205-207. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8129563/>
38. Babiuk L. A., Lawman M. J., Gifford G. A. Use of recombinant bovine alpha 1 interferon in reducing respiratory disease induced by bovine herpesvirus type 1. Antimicrob agents chemother. 1987;31(5):752-757. DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.31.5.752>
39. Peel J. E., Kolly C., Siegenthaler B., Martinod S. R. Prophylactic effects of recombinant bovine interferon-alpha II on acute Salmonella typhimurium infection in calves. American journal of veterinary research. 1990;51(7):1095-1099. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2202241/>
40. Akiyama K., Sugii S., Hirota Y. A clinical trial of recombinant bovine interferon alpha 1 for the control of bovine respiratory disease in calves. Journal of Veterinary Medical Science. 1993;55(3):449-452. DOI: <https://doi.org/10.1292/jvms.55.449>
41. Cummins J. M., Hutcheson D. P., Cummins M. J., Georgiades J. A., Richards A. B. Oral therapy with human interferon alpha in calves experimentally injected with infectious bovine rhinotracheitis virus. Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis. 1993;41(3-4):193-197. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8129561/>

42. Kohara J., Nishikura Y., Tajima M., Onuma M., Yokomizo Y. Antiviral effects of bovine IFN-tau and human-IFN-alpha on bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary immunology and immunopathology*. 2009;128(1-3):331. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.10.258>
43. Bryson D. G., McNulty M. S., Evans R. T., Allan G. Studies of the effect of recombinant human-alpha 1 interferon on experimental parainfluenza type 3 virus infections of the respiratory tract of calves. *Veterinary Record*. 1989;125(25):615-618. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2559530/>
44. Kishko Ia. H., Mukvich M. S. Treatment and prophylaxis of some infectious diseases of swine and cattle using of natural alpha-interferons. *Mikrobiologichnii Zhurnal*. 1998;60(3):70-79. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9785802/>
45. Quintana M. E., Barone L. J., Trotta M. V., Turco C., Mansilla F. C., Capozzo A. V., Cardoso N. P. In-vivo Activity of IFN- λ and IFN- α Against Bovine-Viral-Diarrhoea Virus in a Mouse Model. *Frontiers in veterinary science*. 2020;7:45. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00045>
46. Cummins J. M., Gawthrop J., Hutcheson D. P., Cummins M. J., Zeck D. The effect of low dose oral human interferon alpha therapy on diarrhoea in veal calves. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 1993;41(3-4):199-203. URL: https://www.researchgate.net/publication/15068815_The_effect_of_low_dose_oral_human_interferon_alpha_therapy_on_diarrhoea_in_veal_calves
47. Cummins J. M. Interferon administered orally to the bovine species helps treat diseases. *Journal of Veterinary Medicine and Research*. 2018;5(8):1153. URL: <https://www.jsicedcentral.com/VeterinaryMedicine/veterinarymedicine-5-1153.pdf>
48. Cummins J. M., Krakowka G. S., Thompson C. G. Systemic effects of interferons after oral administration in animals and humans. *American Journal of Veterinary Research*. 2006;66(1):164-176. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.164>
49. Алтынбеков О. М., Андреева А. В. Влияние иммуностимуляторов на накопление специфических антител к возбудителям вирусных инфекций в крови телят. *Ветеринарный врач*. 2019;(2):3-8. DOI: <https://doi.org/10.33632/1998-698X.2019-2-3-8>
50. Kishko Ia. H., Vasylenko M. I. The use of gamma-interferon for the prevention and treatment of infectious diseases in piglets and calves. *Mikrobiologichnii Zhurnal*. 1999;61(5):28-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10643274/>
51. Roth J. M. Immunomodulation in Bovine Respiratory Disease. *The bovine proceedings*. 1990;22:150-152. URL: <https://journals.tdl.org/bovine/index.php/AABP/article/view/6916/6349>
52. Babiuk L. A., Sordillo L. M., Campos M., Hughes H. P., Rossi-Campos A., Harland R. Application of interferons in the control of infectious diseases of cattle. *Journal of Dairy Science*. 1991;74(12):4385-4398. DOI: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(91\)78635-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(91)78635-9)
53. Климов Н. Т., Зимников В. И., Ерин Д. А., Пашенцев А. В. Разработка оптимальных доз бычьих рекомбинантных альфа и гамма-интерферонов для профилактики мастита у лактирующих коров. *Ветеринарный фармакологический вестник*. 2018;(3):46-48. DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2018.3.46>
54. Климов Н. Т., Зимников В. И., Ерин Д. А., Пашенцев А. В., Манжурина О. А., Пархоменко Ю. С., Чернышова И. С., Тюрина Е. В. Влияние бычьих рекомбинантных альфа и гамма-интерферонов на цитологические и микробиологические показатели молока при субклиническом мастите. *Ветеринарный фармакологический вестник*. 2018;(3):100-103. DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2018.3.100>
55. Шабунин С. В., Климов Н. Т., Востроилова Г. А., Прокулевич В. А., Потапович М. И., Зимников В. И., Ерин Д. А., Маланыч Е. В., Пашенцев А. В. Способ профилактики мастита у лактирующих коров: пат № 2683289 Российская Федерация. № 2018113982; заяв. 16.04.2018; опубл. 27.03.2019. Бюл. №9. 6 с. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2683289C1.pdf>
56. Скориков В. Н. Применение бычьих рекомбинантных α -, γ -интерферонов и простагландина $f2\alpha$ для профилактики острого послеродового эндометрита у коров. *Ветеринарный фармакологический вестник*. 2019;(2):51-55. DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2019.2.51>
57. Скориков В. Н., Нежданов А. Г., Михалёв В. И., Прокулевич В. А., Потапович М. И. Бычьи рекомбинантные α и γ -интерфероны для профилактики острого послеродового эндометрита у коров. *Ветеринария*. 2019;(11):41-44. DOI: <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2019.22.11.41-44>
58. Скориков В. Н., Нежданов А. Г., Михалёв В. И., Прокулевич В. А., Потапович М. И. Рекомбинантные α и γ -интерфероны в многокомпонентной терапии коров при послеродовом эндометрите. *Ветеринария*. 2020;(6):10-13. DOI: <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2020.23.6.10-13>
59. Lecce J. G., Cummins J. M., Richards A. B. Treatment of rotavirus infection in newborn pigs using natural human interferon alpha. *Molecular biotherapy*. 1990;2(4):211-216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1963065/>
60. Cummins J. M., Mock R. E., Shive B. W., Krakowka S., Richards A. B., Hutcheson D. P. Oral treatment of transmissible gastroenteritis with natural human interferon alpha: a field study. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 1995;45(3-4):355-360. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(94\)05351-r](https://doi.org/10.1016/0165-2427(94)05351-r)
61. Gao D.-M., Yu H.-Y., Zhou W., Xia B.-B., Li H.-Z., Wang M.-L., Zhao J. Inhibitory effects of recombinant porcine interferon- α on porcine transmissible gastroenteritis virus infections in TGEV-seronegative piglets. *Veterinary Microbiology*. 2021;252:108930. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108930>

62. Amadori M., Razzuoli E. Immune Control of PRRS: Lessons to be Learned and Possible Ways Forward. *Frontiers in veterinary science*. 2014;1:2. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2014.00002>
63. Gibbert K., Dittmer U. Distinct antiviral activities of IFN- α subtypes. *Immunotherapy*. 2011;3(7):813-816. DOI: <https://doi.org/10.2217/imt.11.74>
64. Brockmeier S. L., Loving C. L., Eberle K. C., Hau S. J., Buckley A., Van Geelen A., Montiel N. A., Nicholson T., Lager K. M. Interferon alpha inhibits replication of a live-attenuated porcine reproductive and respiratory syndrome virus vaccine preventing development of an adaptive immune response in swine. *Veterinary Microbiology*. 2017;212:48-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.11.004>
65. Liu L., Fan W., Zhang H., Zhang S., Cui L., Wang M., Bai X., Yang W., Sun L., Yang L., Liu W., Li J. Interferon as a Mucosal Adjuvant for an Influenza Vaccine in Pigs. *Virologica sinica*. 2019;34(3):324-333. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12250-019-00102-7>
66. Yu H. Y., Qu M. S., Zhang J. L., Gan L., Zhao Y., Shan X. Q., Zhou W., Xia B. B., Chen J., Wang M. L., Zhao J. Recombinant Porcine Interferon Alpha Enhances Immune Responses to Killed Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Vaccine in Pigs. *Viral Immunology*. 2019;32(9):383-392. DOI: <https://doi.org/10.1089/vim.2019.0092>
67. Kishko Ia. H., Vasylenko M. I. Properties of natural animal gamma-interferons and peculiarities of their action. *Mikrobiologichnii Zhurnal*. 1998;60(2):65-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9670756/>
68. Kishko Ia. G., Vasylenko M. I. Action of natural gamma-interferons on functional activity of phagocytes and antibody synthesis after vaccination. *Mikrobiologichnii Zhurnal*. 2000;62(6):26-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11247346/>
69. Kishko Ia. H., Vasylenko M. I. The use of gamma-interferon for the prevention and treatment of infectious diseases in piglets and calves. *Mikrobiologichnii Zhurnal*. 1999;61(5):28-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10643274/>
70. Востроилова Г. А., Шахов А. Г., Шабунин С. В., Сашнина Л. Ю., Паршин П. А., Ческидова Л. В., Канторович Ю. А. Корректирующее влияние Гентабиферона-С на иммунный статус поросят-отъемышей и его эффективность при профилактике кишечных инфекций. *Российская сельскохозяйственная наука*. 2018;(6):58-61. DOI: <https://doi.org/10.31857/S250026270001834-2>
71. Шахов А. Г., Сашнина Л. Ю., Жейнес М. Ю., Владимиров Ю. Ю., Карманова Н. В. Влияние биферона-с на естественную резистентность и клинический статус поросят на фоне иммуномодулирующей профилактики послеродовых болезней у свиноматок. *Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины*. 2020;56(4):72-77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44367325>
72. Шабунин С. В., Шахов А. Г., Востроилова Г. А., Ческидова Л. В., Паршин П. А., Ермакова Т. И., Григорьева Н. А. Иммуностимулирующий эффект биферона-С на фоне медикаментозной профилактики болезней свиноматок и поросят в промышленном свиноводстве. *Сельскохозяйственная биология*. 2018;53(4):851-859. DOI: <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2018.4.851rus>
73. Шахов А. Г., Сашнина Л. Ю., Жейнес М. Ю., Владимиров Ю. Ю., Карманова Н. В. Влияние комплексного препарата на основе интерферонов на иммунный статус свиноматок и его эффективность при профилактике послеродовых болезней. *Ветеринарный фармакологический вестник*. 2020;(2):49-60. DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2020.2.49>
74. Хмылов А. Г., Гавриков А. В. Миксоферон и Мультиферон: методические рекомендации для ветеринарных врачей. М.: ЗАО «Мосагроген», 2013. 44 с. Режим доступа: <https://fermer.ru/files/v2/forum/255858/miksoferonimultiferonmetodicheskierekomendaciidlyavetvrachey.pdf>
75. Ческидова Л. В., Брюхова И. В., Григорьева Н. А. Перспективные направления создания лекарственных средств нового поколения для животных с применением биотехнологий (обзор). *Ветеринарный фармакологический вестник*. 2019;(2):29-38. DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2019.2.29>
76. Шахов А. Г., Сашнина Л. Ю., Владимиров Ю. Ю., Тараканова К. В., Карманова Н. В. Применение цитокинов и их индукторов молодяку сельскохозяйственных животных (обзор). *Ветеринарная патология*. 2019;(2):70-79. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38566762>
77. Потапович М. И., Прокулевич В. А. «Белковая ветеринария» как альтернатива антибиотикам. *Лечебно-профилактические ветеринарные препараты на основе рекомбинантных белков. Вестник БГУ. Серия 2: Химия. Биология. География*. 2016;(3):68-72. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29749071>
78. Сороходкина О. В., Лунцов А. В. Лекарственная аллергия при проведении антибиотикотерапии. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(3):60-67. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19118941>
79. Молчан Н. В., Смирнова Ю. А., Вельц Н. Ю., Дармостукова М. А., Казаков А. С., Поливанов В. А. Фторхинолоновые антибиотики: безопасность применения на примере ципрофлоксацина. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(2):72-83. DOI: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-72-83>
80. Кузьмина А. В., Поливанов В. А., Асещкая И. Л., Зырянов С. К. Вопросы безопасности при использовании антибактериальных препаратов в современной клинической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015;17(2):146-156. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-bezopasnosti-pri-ispolzovanii-antibakterialnyh-preparatov-v-sovremennoy-klinicheskoy-praktike>

81. Пикуза О. И., Самороднова Е. А. Теневые стороны антибиотикотерапии у детей: о чем должен помнить педиатр. *Практическая медицина*. 2018;16(8):50-55. DOI: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-8-50-55>
82. Белоцкий С. М., Авталион Р. Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты: монография. М.: Издательство БИОНОМ, 2008. 240 с.
83. Dodds D. R. Antibiotic resistance: A current epilogue. *Biochem Pharmacol*. 2017;134:139-146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.12.005>
84. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А. Антибиотикорезистентность в современном мире. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(5):341-354. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1782>
85. McEwen S. A., Collignon P. J. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr*. 2018;6(2). DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017>
86. Antonelli G., Currenti M., Turriziani O., Dianzani F. Neutralizing antibodies to interferon-alpha: relative frequency in patients treated with different interferon preparations. *The Journal of infectious diseases*. 1991;163(4):882-885. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/163.4.882>
87. Lin F. C., Young H. A. Interferons: Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(4):369-376. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.015>
88. Zeidner N. S., Mathiason-DuBard C. K., Hoover E. A. Reversal of Feline Leukemia Virus Infection by Adoptive Transfer of Lectin/Interleukin-2-Activated Lymphocytes, Interferon- α , and Zidovudine. *Journal of Immunotherapy with Emphasis on Tumor Immunology*. 1993;14(1):22-32. DOI: <https://doi.org/10.1097/00002371-199307000-00004>
89. Moore B. R. Clinical application of interferons in large animal medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1996;208(10):1711-1715. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8641958/>

References

- Chevaliez S., Pawlotsky J. M. Interferons and their use in persistent viral infections. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;189:203-241. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-540-79086-0_8
- George P. M., Badiger R., Alazawi W., Foster G. R., Mitchell J. A. Pharmacology and therapeutic potential of interferons. *Pharmacol Ther*. 2012;135(1):44-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.03.006>
- Denisov L. A., Sholokhov I. V. *Otkrytie interferona i ego klinicheskoe primeneniye*. [Interferon discovery and its clinical experience]. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* = Infectious diseases. News, Opinions, Training. 2017;(1):23-31. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otkrytie-interferona-i-ego-klinicheskoe-primeneniye>
- Valiev T. T. *Klinicheskoe primeneniye interferonov: sovremennyy vzglyad na voprosy effektivnosti i bezopasnosti. Obzor literatury*. [Interferon clinical use: modern view on efficacy and safety. Literature review]. *Pediatriya. Consilium Medicum* = Pediatrics. Consilium Medicum. 2020;(3):95-104. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44155087>
- Vasilevsky I. V., Lavrienko A. V. *Kliniko-farmakologicheskoe obosnovaniye primeneniya interferonov v klinicheskoy praktike*. [Clinico-pharmacological rationale for using interferons in clinical practice]. *Zdravookhraneniye* = Healthcare. 2016;(7):51-63. (In Belarus). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28825240>
- Aylamazyan E. K., Pavlov I. P. *Immunokorrigiruyushchaya terapiya infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniy zhenskoy polovoy sfery*. [Immunocorrective therapy of infectious and inflammatory diseases of the female genital area]. Saint-Petersburg: *Taktik-Studio*, 2007. 56 p. URL: <https://medi.ru/info/1673/>
- Ershov F. I. *Otkrytie biologicheskogo fenomena i ego posle-duyushchee nauchnoye poznanie*. [Discovery and scientific investigation of a biological phenomenon]. *Voprosy virusologii* = Problems of Virology. 2012;57(4):4-8. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18750403>
- Vavilenkova Yu. A. *Sovremennyye predstavleniya o sisteme interferona*. [Modern conception of interferon system]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* = Vestnik of Smolensk State Medical Academy. 2012;11(2):74-82. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-predstavleniya-o-sisteme-interferona>
- Kak G., Raza M., Tiwari B. K. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomol Concepts*. 2018;9(1):64-79. DOI: <https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0007>
- Ershov F. I., Narovlyansky A. N. *Teoreticheskie i prikladnye aspekty sistemy interferonov: k 60-letiyu otkrytiya interferonov*. [Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons]. *Voprosy virusologii* = Problems of Virology. 2018;63(1):10-18. (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>
- Friesen H. J., Stein S., Evinger M., Familletti P. C., Moschera J., Meienhofer J., Shively J., Pestka S. Purification and molecular characterization of human fibroblast interferon. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1981;206(2):432-450. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(81\)90111-9](https://doi.org/10.1016/0003-9861(81)90111-9)
- Rubinstein M., Rubinstein S., Familletti P. C., Gross M. S., Miller R. S., Waldman A. A., Pestka S. Human leukocyte interferon purified to homogeneity. *Science*. 1978;202(4374):1289-1290. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.725605>
- Lidzhieva A. A., Smolyarchuk E. A., Kokorina A. E., Smirnov V. V., Egorenkov E. A. *Ispol'zovaniya biotekhnologicheskikh preparatov kak sposob povysheniya bezopasnosti farmakoterapii: sovremennoe sostoyaniye problemy i perspektivy razvitiya*. [Biotechnological preparations as a means of improving the safety of pharmacotherapy: state of the art and prospects of development]. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye* = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2016;16(3):145-150. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26619560>

14. Negishi H., Taniguchi T., Yanai H. The Interferon (IFN) Class of Cytokines and the IFN Regulatory Factor (IRF) Transcription Factor Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(11):a028423. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028423>
15. Li S. F., Gong M. J., Zhao F. R., Shao J. J., Xie Y. L., Zhang Y. G., Chang H. Y. Type I Interferons: Distinct Biological Activities and Current Applications for Viral Infection. *Cell Physiol Biochem.* 2018;51(5):2377-2396. DOI: <https://doi.org/10.1159/000495897>
16. Lazear H. M., Schoggins J. W., Diamond M. S. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. *Immunity.* 2019;50(4):907-923. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.025>
17. Prokulevich V. A., Potapovich M. I. *Veterinarnye preparaty na osnove interferona.* [Veterinary drugs based on interferon]. *Vestnik BGU. Seriya 2: Khimiya. Biologiya. Geografiya.* 2011;(3):51-55. (In Belarus). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21699862>
18. Kozlova O. A., Medvedeva G. F. *Effektivnost' primeneniya biopreparata «Biferon-B» korovam v period zapuska. Prodolzhitel'nost' stel'nosti, tyazhest' otela, zaboлеваemost' telyat.* [The effectiveness of the use of the biological product "Biferon-B" to cows during the cow drying-off period. Duration of gestation, severity of calving, morbidity of calves]. *Aktual'nye problemy intensivnogo razvitiya zhivotnovodstva.* 2020;(23-2):156-161. (In Belarus). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43355827>
19. Mazina N. K., Mazin P. V., Redkina D. V. *Vliyanie tsikloferona na effektivnost' farmakoterapii infektsionnykh zabolevaniy shirokogo spektra u detey i vzroslykh.* [The influence of cycloferone on the effectiveness of pharmacotherapy of wide spectrum of infectious diseases in children and adults: systematic review and meta-analysis]. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2018;63(11-12):31-40. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38236173>
20. Narovlyansky A. N., Ershov F. I., Gintsburg A. L. *Interferony: perspektivnye napravleniya issledovaniy.* [Interferons: perspective directions of research]. *Immunologiya = Immunologia.* 2013;34(3):168-172. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19528083>
21. Sun S., Zhang X., Tough D., Sprent J. Multiple effects of immunostimulatory DNA on T cells and the role of type I interferons. *Springer Semin Immunopathol.* 2000;22(1-2):77-84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002810000028>
22. Mehrotra A., D'Angelo J. A., Romney-Vanterpool A., Chu T., Bertoletti A., Janssen H. L. A., Gehring A. J. IFN- α Suppresses Myeloid Cytokine Production, Impairing IL-12 Production and the Ability to Support T-Cell Proliferation. *J Infect Dis.* 2020;222(1):148-157. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa064>
23. Samuel C. E. Antiviral actions of interferons. *Clinical microbiology reviews.* 2001;14(4):778-809. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.14.4.778-809.2001>
24. Italiani P., Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. *Frontiers in Immunology.* 2014;5:514. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>
25. Martinez F. O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Reports.* 2014;6:13. DOI: <https://doi.org/10.12703/P6-13>
26. Gamaley S. G., Bateneva A. V., Shishkina L. N., Skarnovich M. O., Medikova L. D., Bogryantseva M. P., Ivanova O. S., Levagina G. M., Danilenko E. D. *Interferon-indutsiruyushchaya i protivovirusnaya aktivnost' preparata na osnove analoga interferona-gamma i induktora interferona.* [Interferon-inducing and antiviral activity of a drug based on an analogue of interferon-gamma and an interferon inducer]. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia).* 2017;19(S):266. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/interferon-indutsiruyuschaya-i-protivovirusnaya-aktivnost-preparata-na-osnove-analoga-interferona-gamma-i-induktora-interferona>
27. Matveev V. A., Shevtsova V. V. *Genno-inzhenernyy interferon al'fa-2b dlya mestnogo primeneniya (LAFERON-FarmBiotek NAZAL"-NYY) v profilaktike i lechenii ostryykh respiratornykh virusnykh infektsiy.* [The topical genetically engineered interferon alfa-2b used in prevention and treatment of acute respiratory viral infections]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya = Clinical infectology and parasitology.* 2013;4(07):136-142. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20918965>
28. Schevruk A. N., Vdovichenko V. P., Bronskaya G. M., Hrebtova O. M., Mahankova T. V. *Interferony v sovremennoy farmakoterapii.* [Interferons in modern pharmacotherapy]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Vestnik of Smolensk State Medical Academy.* 2014;13(2):66-75. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/interferony-v-sovremennoy-farmakoterapii>
29. Dec M., Puchalski A. Use of oromucosally administered interferon-alpha in the prevention and treatment of animal diseases. *Polish journal of veterinary sciences.* 2008;11(2):171-182. URL: https://www.researchgate.net/publication/23152509_Use_of_oromucosally_administered_interferon-a_in_the_prevention_and_treatment_of_animal_diseases
30. Kohara J., Nishikura Y., Konnai S., Tajima M., Onuma M. Effects of interferon-tau on cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *Jpn. J. Vet. Res.* 2012;60(2-3):63-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23094581/>
31. Glotova T. I., Kungurtseva O. V., Glotov A. G. *Deystvie preparatov ekzogennoy interferona na virus virusnoy diarei-bolezni slizistykh krupnogo rogatogo skota.* [The drugs exogenous interferon in BVDV]. *Agrarnyy vestnik Urala = Agrarian Bulletin of the Urals.* 2012;(5(97)):34-36. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17840245>
32. Glotova T. I., Nikonova A. A., Glotov A. G. *Protivovirusnye soedineniya i preparaty, effektivnye v otnoshenii virusa virusnoy diarei krupnogo rogatogo skota.* [Antiviral compounds and preparations effective against bovine viral diarrhoea]. *Voprosy virusologii = Problems of Virology.* 2017;62(5):204-210. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-5-204-210>

33. Peek S. F., Bonds M. D., Schaele P., Weber S., Friedrichs K., Schultz R. D. Evaluation of antiviral activity and toxicity of recombinant human interferon alfa-2a in calves persistently infected with type 1 bovine viral diarrhea virus. *Am. J. Vet. Res.* 2004;65(6):865-870. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.865>
34. Iqbal M., Poole E., Goodbourn S., McCauley J. W. Role for bovine viral diarrhea virus Erns glycoprotein in the control of activation of beta interferon by double-stranded RNA. *J. Virol.* 2004;78(1):136-145. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.78.1.136-145.2004>
35. Shan L., Fu F., Xue M., Zhu X., Li L., Feng L., Liu P. Interferon gamma inhibits transmissible gastroenteritis virus infection mediated by an IRF1 signaling pathway. *Archives of virology.* 2019;164:2659-2669. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04362-2>
36. Oksamytny V. M. *Interferoni: zastosuvannya u veterinarii*. [Interferons: application in veterinary medicine]. *Biologiya tvarin = The Animal Biology.* 2017;19(3):55-68. (In Ukr.). DOI: <https://doi.org/10.15407/animbiol19.03.055>
37. Georgiades J. A. Effect of low dose natural human interferon alpha given into the oral cavity on the recovery time and death loss in feedlot hospital pen cattle: a field study. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis.* 1993;41(3-4):205-207. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8129563/>
38. Babiuk L. A., Lawman M. J., Gifford G. A. Use of recombinant bovine alpha 1 interferon in reducing respiratory disease induced by bovine herpesvirus type 1. *Antimicrob agents chemother.* 1987;31(5):752-757. DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.31.5.752>
39. Peel J. E., Kolly C., Siegenthaler B., Martinod S. R. Prophylactic effects of recombinant bovine interferon-alpha II on acute Salmonella typhimurium infection in calves. *American journal of veterinary research.* 1990;51(7):1095-1099. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2202241/>
40. Akiyama K., Sugii S., Hirota Y. A clinical trial of recombinant bovine interferon alpha 1 for the control of bovine respiratory disease in calves. *Journal of Veterinary Medical Science.* 1993;55(3):449-452. DOI: <https://doi.org/10.1292/jvms.55.449>
41. Cummins J. M., Hutcheson D. P., Cummins M. J., Georgiades J. A., Richards A. B. Oral therapy with human interferon alpha in calves experimentally injected with infectious bovine rhinotracheitis virus. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis.* 1993;41(3-4):193-197. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8129561/>
42. Kohara J., Nishikura Y., Tajima M., Onuma M., Yokomizo Y. Antiviral effects of bovine IFN-tau and human IFN-alpha on bovine viral diarrhea virus. *Veterinary immunology and immunopathology.* 2009;128(1-3):331. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.10.258>
43. Bryson D. G., McNulty M. S., Evans R. T., Allan G. Studies of the effect of recombinant human-alpha 1 interferon on experimental parainfluenza type 3 virus infections of the respiratory tract of calves. *Veterinary Record.* 1989;125(25):615-618. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2559530/>
44. Kishko Ia. H., Mukvich M. S. Treatment and prophylaxis of some infectious diseases of swine and cattle using of natural alpha-interferons. *Mikrobiologichnii Zhurnal.* 1998;60(3):70-79. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9785802/>
45. Quintana M. E., Barone L. J., Trotta M. V., Turco C., Mansilla F. C., Capozzo A. V., Cardoso N. P. In-vivo Activity of IFN-λ and IFN-α Against Bovine-Viral-Diarrhea Virus in a Mouse Model. *Frontiers in veterinary science.* 2020;7:45. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00045>
46. Cummins J. M., Gawthrop J., Hutcheson D. P., Cummins M. J., Zeck D. The effect of low dose oral human interferon alpha therapy on diarrhea in veal calves. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis.* 1993;41(3-4):199-203. URL: https://www.researchgate.net/publication/15068815_The_effect_of_low_dose_oral_human_interferon_alpha_therapy_on_diarrhea_in_veal_calves
47. Cummins J. M. Interferon administered orally to the bovine species helps treat diseases. *Journal of Veterinary Medicine and Research.* 2018;5(8):1153. URL: <https://www.jsicimedcentral.com/VeterinaryMedicine/veterinarymedicine-5-1153.pdf>
48. Cummins J. M., Krakowka G. S., Thompson C. G. Systemic effects of interferons after oral administration in animals and humans. *American Journal of Veterinary Research.* 2006;66(1):164-176. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.164>
49. Altynbekov O. M., Andreeva A. V. *Vliyanie immunostimulyatorov na nakoplenie spetsificheskikh antitel k vozбудitelyam virusnykh infektsiy v krovi telyat*. [The effect of immunostimulants on the accumulation of specific antibodies to viral infection agents in the blood of calves]. *Veterinarnyy vrach.* 2019;(2):3-8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33632/1998-698X.2019-2-3-8>
50. Kishko Ia. H., Vasylenko M. I. The use of gamma-interferon for the prevention and treatment of infectious diseases in piglets and calves. *Mikrobiologichnii Zhurnal.* 1999;61(5):28-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10643274/>
51. Roth J. M. Immunomodulation in Bovine Respiratory Disease. *The bovine proceedings.* 1990;22:150-152. URL: <https://journals.tdl.org/bovine/index.php/AABP/article/view/6916/6349>
52. Babiuk L. A., Sordillo L. M., Campos M., Hughes H. P., Rossi-Campos A., Harland R. Application of interferons in the control of infectious diseases of cattle. *Journal of Dairy Science.* 1991;74(12):4385-4398. DOI: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(91\)78635-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(91)78635-9)
53. Klimov N. T., Zimnikov V. I., Erin D. A., Pashentsev A. V. *Razrabotka optimal'nykh doz bych'ikh rekombinantnykh alfa i gamma-interferonov dlya profilaktiki mastita u laktiruyushchikh korov*. [Development of optimal doses of recombinant bovine alpha and gamma interferon for prevention of mastitis in lactating cows]. *Veterinarnyy farmakologicheskii vestnik = Bulletin of Veterinary Pharmacology.* 2018;(3):46-48. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2018.3.46>

54. Klimov N. T., Zimnikov V. I., Erin D. A., Pashentsev A. V., Manzhurina O. A., Parkhomenko Yu. S., Chernyshova I. S., Tyurina E. V. *Vliyanie bych'ikh rekombinantnykh alfa i gamma-interferonov na tsitologicheskie i mikrobiologicheskie pokazateli moloka pri subklinicheskom mastite*. [The effect of bovine recombinant alpha- and gamma-interferons on cytological and microbiological characteristics of milk with subclinical mastitis]. *Veterinarnyy farmakologicheskiy vestnik* = Bulletin of Veterinary Pharmacology. 2018;(3):100-103. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2018.3.100>

55. Shabunin S. V., Klimov N. T., Vostroilova G. A., Prokulevich V. A., Potapovich M. I., Zimnikov V. I., Erin D. A., Malanych E. V., Pashentsev A. V. Method for the prevention of mastitis in lactating cows: patent Russian Federation no. 2683289, 2019. URL: <https://patent.ru/patent/RU2683289C1.pdf>

56. Skorikov V. N. *Primenenie bych'ikh rekombinantnykh α -, γ -interferonov i prostaglandina f2a dlya profilaktiki ostrogo posle-rodovogo endometrita u korov*. [Combined use of recombinant bull α -, γ -interferons and prostaglandins f2a for the prevention of acute postpartum endometritis in cows]. *Veterinarnyy farmakologicheskiy vestnik* = Bulletin of Veterinary Pharmacology. 2019;(2):51-55. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2019.2.51>

57. Skorikov V. N., Nezhdanov A. G., Mikhalev V. I., Prokulevich V. A., Potapovich M. I. *Bych'i rekombinantnye α i γ -interferony dlya profilaktiki ostrogo poslerodovogo endometrita u korov*. [Prevention of acute postpartum endometritis in cows with the use of recombinant bull α -, γ -interferons]. *Veterinariya* = Veterinary. 2019;(11):41-44. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2019.22.11.41-44>

58. Skorikov V. N., Nezhdanov A. G., Mikhalev V. I., Prokulevich V. A., Potapovich M. I. *Rekombinantnye α i γ -interferony v mnogokomponentnoy terapii korov pri poslerodovom endometrite*. [Recombinant interferons alpha and gamma in multicomponent bovine therapy of postpartum endometritis]. *Veterinariya* = Veterinary. 2020;(6):10-13. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2020.23.6.10-13>

59. Lecce J. G., Cummins J. M., Richards A. B. Treatment of rotavirus infection in newborn pigs using natural human interferon alpha. *Molecular biotherapy*. 1990;2(4):211-216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1963065/>

60. Cummins J. M., Mock R. E., Shive B. W., Krakowka S., Richards A. B., Hutcheson D. P. Oral treatment of transmissible gastroenteritis with natural human interferon alpha: a field study. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 1995;45(3-4):355-360. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(94\)05351-r](https://doi.org/10.1016/0165-2427(94)05351-r)

61. Gao D.-M., Yu H.-Y., Zhou W., Xia B.-B., Li H.-Z., Wang M.-L., Zhao J. Inhibitory effects of recombinant porcine interferon- α on porcine transmissible gastroenteritis virus infections in TGEV-seronegative piglets. *Veterinary Microbiology*. 2021;252:108930. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108930>

62. Amadori M., Razuoli E. Immune Control of PRRS: Lessons to be Learned and Possible Ways Forward. *Frontiers in veterinary science*. 2014;1:2. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2014.00002>

63. Gibbert K., Dittmer U. Distinct antiviral activities of IFN- α subtypes. *Immunotherapy*. 2011;3(7):813-816. DOI: <https://doi.org/10.2217/imt.11.74>

64. Brockmeier S. L., Loving C. L., Eberle K. C., Hau S. J., Buckley A., Van Geelen A., Montiel N. A., Nicholson T., Lager K. M. Interferon alpha inhibits replication of a live-attenuated porcine reproductive and respiratory syndrome virus vaccine preventing development of an adaptive immune response in swine. *Veterinary Microbiology*. 2017;212:48-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.11.004>

65. Liu L., Fan W., Zhang H., Zhang S., Cui L., Wang M., Bai X., Yang W., Sun L., Yang L., Liu W., Li J. Interferon as a Mucosal Adjuvant for an Influenza Vaccine in Pigs. *Virologica sinica*. 2019;34(3):324-333. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12250-019-00102-7>

66. Yu H. Y., Qu M. S., Zhang J. L., Gan L., Zhao Y., Shan X. Q., Zhou W., Xia B. B., Chen J., Wang M. L., Zhao J. Recombinant Porcine Interferon Alpha Enhances Immune Responses to Killed Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Vaccine in Pigs. *Viral Immunology*. 2019;32(9):383-392. DOI: <https://doi.org/10.1089/vim.2019.0092>

67. Kishko Ia. H., Vasylenko M. I. Properties of natural animal gamma-interferons and peculiarities of their action. *Mikrobiologichnii Zhurnal*. 1998;60(2):65-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9670756/>

68. Kishko Ia. G., Vasylenko M. I. Action of natural gamma-interferons on functional activity of phagocytes and antibody synthesis after vaccination. *Mikrobiologichnii Zhurnal*. 2000;62(6):26-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11247346/>

69. Kishko Ia. H., Vasylenko M. I. The use of gamma-interferon for the prevention and treatment of infectious diseases in piglets and calves. *Mikrobiologichnii Zhurnal*. 1999;61(5):28-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10643274/>

70. Vostroilova G. A., Shakhov A. G., Shabunin S. V., Sashnina L. Yu., Parshin P. A., Cheskidova L. V., Kantorovich Yu. A. *Korrigiruyushchee vliyanie Gentabiferona-S na immunnyy status porosyat-ot'emyshey i ego effektivnost' pri profilaktike kishhechnykh infektsiy*. [Corrective influence of Hentabiferon-C on the immune status of post-weaned piglets and its effectiveness in the prevention of intestinal infections]. *Rossiyskaya sel'skokhozyaystvennaya nauka*. 2018;(6):58-61. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S250026270001834-2>

71. Shakhov A. G., Sashnina L. Yu., Zheyne M. Yu., Vladimirova Yu. Yu., Karmanova N. V. *Vliyanie biferona-na na estestvennyuyu rezistentnost' i klinicheskiy status porosyat na fone immunomoduliruyushchey profilaktiki poslerodovoykh bolezney u svinomatok*. [The effect of biferon-c on natural resistance and clinical status of piglets against the background of immunomodulatory prophylaxis of postpartum diseases in sows]. *Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya Vitebskaya ordena Znak pocheta gosudarstvennaya akademiya veterinarnoy meditsiny*. 2020;56(4):72-77. (In Belarus). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44367325>

72. Shabunin S. V., Shakhov A. G., Vostroilova G. A., Cheskidova L. V., Parshin P. A., Ermakova T. I., Grigoreva N. A. *Immunostimuliruyushchiy effekt biferona-S na fone medikamentoznoy profilaktiki bolezney svinomatok i porosyat v promyshlennom svinovodstve*. [Porcine biferon-C applied together with medicinal prophylaxis in commercial pig breeding provides immunostimulation of sows and an increased viability of their piglets]. *Sel'skokhozyaystvennaya biologiya = Agricultural Biology*. 2018;53(4):851-859. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2018.4.851rus>
73. Shakhov A. G., Sashnina L. Yu., Zheyne M. Yu., Vladimirova Yu. Yu., Karmanova N. V. *Vliyanie kompleksnogo preparata na osnove interferonov na immunnyy status svinomatok i ego effektivnost' pri profilaktike poslerodovykh bolezney*. [The effect of the complex drug based on interferons on the immune status of sows and its efficacy in prevention of postpartum diseases]. *Veterinarnyy farmakologicheskiy vestnik = Bulletin of Veterinary Pharmacology*. 2020;(2):49-60. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2020.2.49>
74. Khmylov A. G., Gavrikov A. V. *Miksoferon i Multiferon: metodicheskie rekomendatsii dlya veterinarnykh vrachey*. [Mixoferon and Multiferon: guidelines for veterinarians]. Moscow: ZAO «Mosagrogen», 2013. 44 p. URL: <https://fermer.ru/files/v2/forum/255858/miksoferonmultiferonmetodicheskie rekomendacii dlyavetvrachey.pdf>
75. Cheskidova L. V., Briukhova I. V., Grigoreva N. A. *Perspektivnyye napravleniya sozdaniya lekarstvennykh sredstv novogo pokoleniya dlya zhivotnykh s primeneniem biotekhnologii (obzor)*. [Advanced research directions of creation of new generation medicines for animals with application of biotechnologies (review)]. *Veterinarnyy farmakologicheskiy vestnik = Bulletin of Veterinary Pharmacology*. 2019;(2):29-38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2019.2.29>
76. Shakhov A. G., Sashnina L. Yu., Vladimirova Yu. Yu., Tarakanova K. V., Karmanova N. V. *Primenenie tsitokinov i ikh induktorov molodnyaku sel'skokhozyaystvennykh zhivotnykh (obzor)*. [Cytokines and their inducers using to young farm animals (overview)]. *Veterinarnaya patologiya = Veterinary Pathology*. 2019;(2):70-79. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38566762>
77. Potapovich M. I., Prokulevich V. A. *«Belkovaya veterinariya» kak al'ternativa antibiotikam. Lechebno-profilakticheskie veterinarnye preparaty na osnove rekombinantnykh belkov*. [“Protein veterinary” as alternative to antibiotics. Treatment-and-prophylactic veterinary preparations based on recombinant proteins]. *Vestnik BGU. Seriya 2: Khimiya. Biologiya. Geografiya*. 2016;(3):68-72. (In Belarus). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29749071>
78. Skorokhodkina O. V., Luntsov A. B. *Lekarstvennaya allergiya pri provedenii antibiotikoterapii*. [Drug allergy in antibiotics using]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;6(3):60-67. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19118941>
79. Molchan N. V., Smirnova Yu. A., Velts N. Yu., Darmostukova M. A., Kazakov A. S., Polivanov V. A. *Ftorkhinolonovye antibiotiki: bezopasnost' primeneniya na primere tsiprofloksatsina*. [Fluoroquinolone antibiotics: safety of use by the example of ciprofloxacin]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):72-83. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-72-83>
80. Kuzmina A. V., Polivanov V. A., Asetskeya I. L., Zyryanov S. K. *Voprosy bezopasnosti pri ispol'zovanii antibakterial'nykh preparatov v sovremennoy klinicheskoy praktike*. [Safety issues with the use of antimicrobials in current clinical practice]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;17(2):146-156. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-bezopasnosti-pri-ispolzovanii-antibakterialnyh-preparatov-v-sovremennoy-klinicheskoy-praktike>
81. Pikuza O. I., Samorodnova E. A. *Tenevye storony antibiotikoterapii u detey: o chem dolzhen pomnit' pediatr*. [Seamy sides of antibiotic treatment in children: what should a pediatrician remember about]. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2018;16(8):50-55. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-8-50-55>
82. Belotskiy S. M., Avtalion R. R. *Vospalenie. Mobilizatsiya kletok i klinicheskie efekty: monografiya*. [Inflammation. Mobilizing of cells and clinical effects: monograph]. Moscow: Izdatel'stvo BIONOM, 2008. 240 p.
83. Dodds D. R. Antibiotic resistance: A current epilogue. *Biochem Pharmacol*. 2017;134:139-146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.12.005>
84. Namazova-Baranova L. S., Baranov A. A. Antibiotikorezistentnost' v sovremennoy mire. [Antibiotic Resistance in Modern World]. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2017;14(5):341-354. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1782>
85. McEwen S. A., Collignon P. J. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr*. 2018;6(2). DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017>
86. Antonelli G., Currenti M., Turriziani O., Dianzani F. Neutralizing antibodies to interferon-alpha: relative frequency in patients treated with different interferon preparations. *The Journal of infectious diseases*. 1991;163(4):882-885. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/163.4.882>
87. Lin F. C., Young H. A. Interferons: Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(4):369-376. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.015>
88. Zeidner N. S., Mathiason-DuBard C. K., Hoover E. A. Reversal of Feline Leukemia Virus Infection by Adoptive Transfer of Lectin/Interleukin-2-Activated Lymphocytes, Interferon- α , and Zidovudine. *Journal of Immunotherapy with Emphasis on Tumor Immunology*. 1993;14(1):22-32. DOI: <https://doi.org/10.1097/00002371-199307000-00004>
89. Moore B. R. Clinical application of interferons in large animal medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1996;208(10):1711-1715. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8641958/>

Сведения об авторах

Шабунин Сергей Викторович, доктор вет. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», ул. Ломоносова, д. 114 Б, г. Воронеж, Российская Федерация, 394087, e-mail: vnivipat@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2689-6998>

Востроилова Галина Анатольевна, доктор биол. наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», ул. Ломоносова, д. 114 Б, г. Воронеж, Российская Федерация, 394087, e-mail: vnivipat@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2960-038X>

✉ **Григорьева Наталья Александровна**, кандидат вет. наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», ул. Ломоносова, д. 114 Б, г. Воронеж, Российская Федерация, 394087, e-mail: vnivipat@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7593-1198>, e-mail: gna_91@bk.ru

Жуков Максим Сергеевич, кандидат вет. наук, старший научный сотрудник лаборатории болезней органов воспроизводства, молочной железы и молодняка сельскохозяйственных животных НИЦ, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», ул. Ломоносова, д. 114 Б, г. Воронеж, Российская Федерация, 394087, e-mail: vnivipat@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9317-7344>

Грицюк Василина Александровна, кандидат с.-х. наук, докторант отдела экспериментальной фармакологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», ул. Ломоносова, д. 114 Б, г. Воронеж, Российская Федерация, 394087, e-mail: vnivipat@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5520-7303>

Information about the authors

Sergey V. Shabunin, DSc in Veterinary science, professor, Academician of RAS, Academic Advisor of All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, Lomonosov st., 114 B, Voronezh, Russian Federation, 394087, e-mail: vnivipat@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2689-6998>

Galina A. Vostroilova, DSc in Biological science, chief researcher, the Department of Experimental Pharmacology, All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, Lomonosov st., 114 B, Voronezh, Russian Federation, 394087, e-mail: vnivipat@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2960-038X>

✉ **Natalya A. Grigoryeva**, PhD in Veterinary science, senior researcher, the Department of Experimental Pharmacology, All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, Lomonosov st., 114 B, Voronezh, Russian Federation, 394087, e-mail: vnivipat@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7593-1198>, e-mail: gna_91@bk.ru

Maksim S. Zhukov, PhD in Veterinary science, senior researcher, the Laboratory of Reproductive Organs, Mammary Gland and Young Farm Animal Diseases, Research Center of All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, Lomonosov st., 114 B, Voronezh, Russian Federation, 394087, e-mail: vnivipat@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9317-7344>

Vasilina A. Gritsyuk, PhD in Agricultural science, Doctoral Student of the Department of Experimental Pharmacology of All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, Lomonosov st., 114 B, Voronezh, Russian Federation, 394087, e-mail: vnivipat@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5520-7303>

✉ – Для контактов / Corresponding author