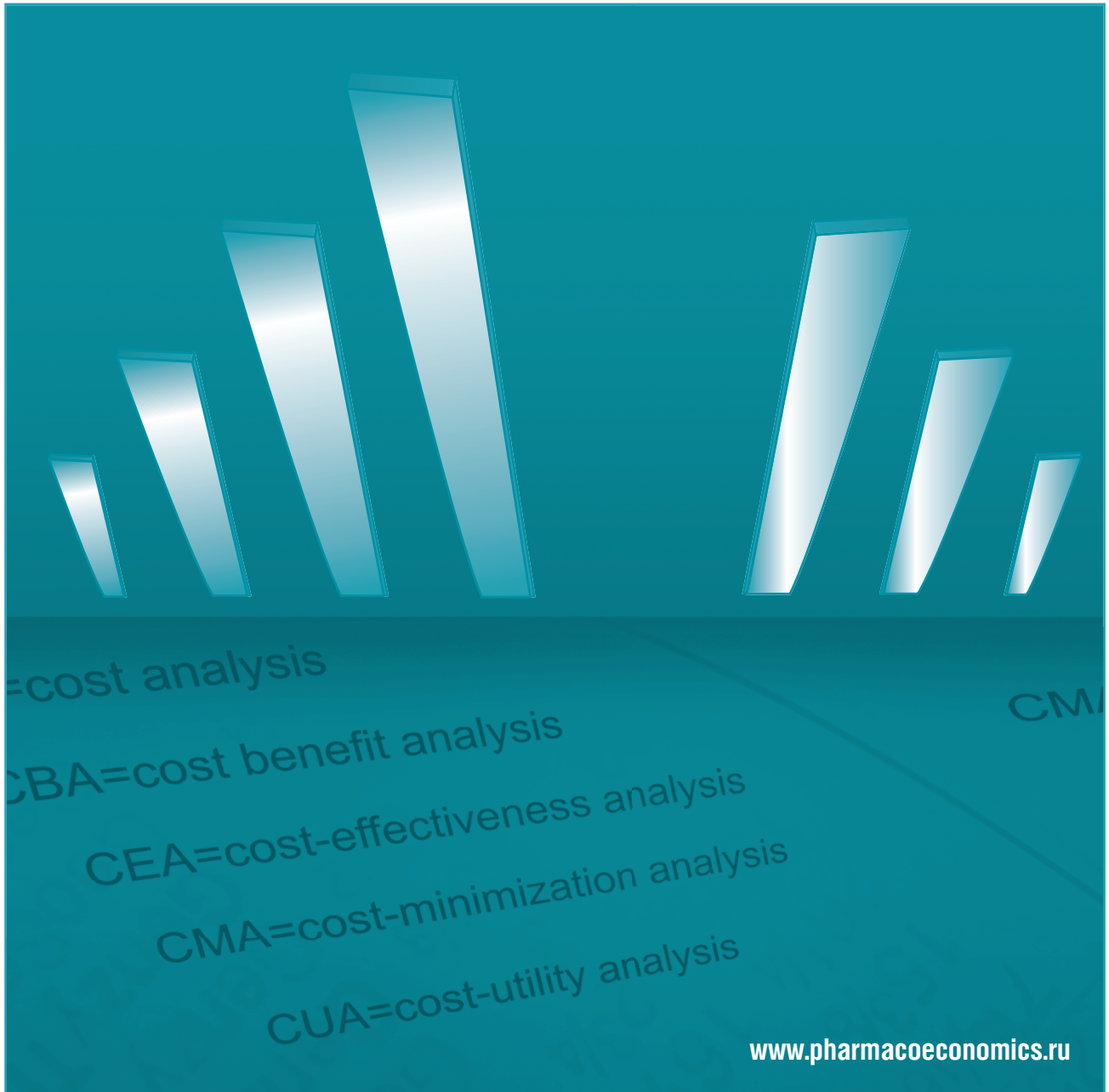


# Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).

**FARMAKOEkONOMIKA**  
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2026 Vol. 19 No. 1

№1

Том 19

2026

<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.367>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

# Систематический компьютерный анализ фундаментальных и клинических исследований фармакологии аллоферона

О.А. Громова, И.Ю. Торшин

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук  
(ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Аллоферон – пептид природного происхождения, проявляющий выраженные противовирусные и в то же время противовоспалительные свойства. Способствуя индукции биосинтеза интерферонов, аллоферон активирует лимфоцитарный иммунитет.

**Цель:** систематизация всех имеющихся научных данных по фармакологии аллоферона.

**Материал и методы.** Изучен массив всех имеющихся к настоящему времени публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям аллоферона (122 публикации в научных базах данных PubMed/MEDLINE и eLibrary). После загрузки этой выборки проведен ее систематический анализ с использованием топологического и метрического подходов научной школы Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова к анализу разнородных признаков описаний.

**Результаты.** Метрический анализ наиболее информативных терминов, описывающих фармакологию аллоферона, указал на его комплексное противовирусное действие: подавление репликации вируса папилломы человека (ВПЧ), вируса простого герпеса (ВПГ), вирусов гепатитов В и С. Инфекции ВПЧ и ВПГ стимулируют развитие дисплазий и других поражений тканей шейки матки, эндометрита, повторного невынашивания, поэтому аллоферон продемонстрировал высокую эффективность в терапии этих гинекологических патологий. Он также эффективен в терапии смешанных вирусных и бактериально-вирусных инфекций при простатите, болезнях глаз (вирусный иридоциклит, передний/задний увеит), рожистом воспалении (стрептококковая инфекция мягких тканей) и др. Возможные молекулярные механизмы действия аллоферона включают регуляцию экспрессии генов противовирусного и гуморального иммунитета, а также воспалительного отклика организма. Интересно отметить, что аллоферон, с одной стороны, стимулирует иммунитет, а с другой – предотвращает избыточное воспаление, приводящее к деградации тканей, развитию полиорганной патологии и утяжеляющее течение вирусных инфекций. Результаты фундаментальных и клинических исследований также указывают на перспективы использования аллоферона в комплексной противоопухолевой терапии.

**Заключение.** Аллоферон является модулятором иммунитета и воспаления, показавшим высокую эффективность против вирусных и смешанных инфекций на фоне хорошего профиля безопасности.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

пептиды, иммунитет, противовирусные препараты, воспаление, дисплазия шейки матки, аллоферон, Аллокин-Альфа

## Для цитирования

Громова О.А., Торшин И.Ю. Систематический компьютерный анализ фундаментальных и клинических исследований фармакологии аллоферона. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2026; 19 (1): 92–108. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.367>.

## Computer-based systematic analysis of fundamental and clinical studies on the pharmacology of alloferon

O.A. Gromova, I.Yu. Torshin

Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (44 bldg 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

## ABSTRACT

**Background.** Alloferon is a naturally occurring peptide that exhibits pronounced antiviral and anti-inflammatory properties. By inducing interferon biosynthesis, alloferon activates lymphocyte immunity.

**Objective:** To systematize all available scientific data on the pharmacology of alloferon.

**Material and methods.** A set of all currently available publications on alloferon from both fundamental and clinical studies (122 publications in PubMed/MEDLINE and eLibrary) was examined. After downloading this sample, it was systematically analyzed using the topological and metric approaches to heterogeneous feature descriptions developed by Yu.I. Zhuravlev and K.V. Rudakov.

**Results.** A metric analysis of the terms most informative for describing the pharmacology of alloferon revealed its complex antiviral action, involving the suppression of the replication of human papillomavirus virus (HPV), herpes simplex virus (HSV), and hepatitis B and C viruses. HPV and HSV infections stimulate the development of dysplasia and other cervical tissue lesions, endometritis, and recurrent miscarriage. Thus, the use of alloferon in treating these gynecological pathologies has proven highly effective. Additionally, alloferon successfully treats mixed viral and bacterial-viral infections in prostatitis, eye diseases (e.g., viral iridocyclitis, anterior/posterior uveitis), erysipelas, which is a streptococcal infection of the soft tissues, and others. Possible molecular mechanisms of alloferon's action include regulating the gene expression of antiviral and humoral immunity, as well as the body's inflammatory response. Notably, alloferon stimulates the immune system while preventing excessive inflammation, which can lead to tissue degradation, multiorgan pathology, and aggravated viral infections. Furthermore, research results from fundamental and clinical studies suggest using alloferon in complex antitumor therapy.

**Conclusion.** Alloferon is an immune and inflammatory modulator that has demonstrated high efficacy against viral and mixed infections with a good safety profile.

## KEYWORDS

peptides, immunity, antiviral drugs, inflammation, cervical dysplasia, alloferon, Allokin-Alpha

## For citation

Gromova O.A., Torshin I.Yu. Computer-based systematic analysis of fundamental and clinical studies on the pharmacology of alloferon. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2026; 19 (1): 92–108 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2026.367>.

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Фармакотерапия вирусных инфекций основана на комплексном подходе, который может включать активацию и поддержку иммунитета (препараты интерферонов, индукторы интерферонов), симптоматическую терапию (уменьшение дискомфорта, предотвращение осложнений – жаропонижающие, противовоспалительные средства и др.), а также противовирусные препараты (ингибиторы нейраминидазы и т.п.).

Известно, что при применении интерферонов, в т.ч. биохимически модифицированных (пегилированных и др.) могут развиваться лейкопения, тромбоцитопения, гриппоподобный синдром, депрессия и другие побочные явления [1]. Поэтому весьма перспективным направлением противовирусной терапии является использование индукторов интерферона – соединений, которые стимулируют биосинтез и секрецию эндогенных интерферонов, тем самым повышая иммунокомпетентность организма.

Аллоферон-1 (олигопептид с аминокислотной последовательностью HGVSGHGQHGQVHG, далее – аллоферон) является действующим началом препарата Аллокин-Альфа® лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 1 мг, ампулы № 3 и № 6 (ООО «Аллоферон», Россия) и служит индуктором альфа- и гамма-интерферонов, которые проявляют противовирусное и иммуномодулирующее действие. В экспериментах продемонстрирована высокая эффективность аллоферона в отношении инфекций, вызываемых вирусом

простого герпеса (ВПГ), вирусом папилломы человека (ВПЧ), вирусами гепатита В и С. Аллоферон не проявляет существенной общей токсичности, аллергенных свойств, мутагенного или канцерогенного эффекта. Побочные действия аллоферона встречаются редко, весьма умеренны и включают, как правило, слабость, головокружение, преходящие высыпания на коже [2].

Аллоферон был открыт в ходе исследования механизмов клеточного и гуморального иммунитета личинок мухи *Calliphora vicina*. Исследование выявило по крайней мере три группы фармакологически активных веществ: аллофероны, аллостатины и антимикробные пептиды. Аллофероны, выделенные из гемолимфы экспериментально инфицированной мухи, избирательно стимулируют цитотоксическую активность НК-лимфоцитов<sup>1</sup>, играющих ключевую роль в системе противовирусного и противоопухолевого иммунитета. Аллостатины, подобно аллоферонам, оказывают стимулирующее воздействие на цитотоксическую активность НК-лимфоцитов и выработку интерферона, но также усиливают иммунное распознавание чужеродных антигенов. Аллостатины используются для повышения устойчивости кожи и слизистых оболочек к вирусным инфекциям. Антимикробные пептиды дефензины, цекропины, диптерицины представляют большой интерес в качестве средств лечения и профилактики инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями [3].

К настоящему времени накоплен определенный массив научных данных по фундаментальным и клиническим исследованиям аллоферона. Систематический анализ всего массива

<sup>1</sup> НК (англ. natural killer) – естественные киллеры.

## Основные моменты

## Что уже известно об этой теме?

- ▶ Фармакотерапия вирусных инфекций включает активацию и поддержку иммунитета (препараты интерферонов, индукторы интерферонов), противовирусные препараты (ингибиторы нейраминидазы) и т.д.
- ▶ При применении интерферонов, в т.ч. биохимически модифицированных (пегилированных и др.) могут развиваться лейкопения, тромбоцитопения, гриппоподобный синдром, депрессия
- ▶ Перспективно использование индукторов интерферона – соединений, стимулирующих биосинтез и секрецию эндогенных интерферонов

## Что нового дает статья?

- ▶ Олигопептид (HGVSGHGQHGTVHG) аллоферон – действующее начало препарата Аллокин-Альфа® – является индуктором альфа- и гамма-интерферонов, оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие
- ▶ Аллоферон не проявляет существенной общей токсичности, аллергенных свойств, мутагенного или канцерогенного действия
- ▶ Аллоферон эффективен в комплексной терапии цервикальных дисплазий шейки матки, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), в т.ч. с высоким онкогенным риском, в терапии ВПЧ-инфекций с генитальными проявлениями (кондиломы), пролиферативных изменений кожи, комплексной терапии хронического рецидивирующего папилломавирусного цистита

## Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Высокая противовирусная активность аллоферона установлена по отношению к ВПЧ, приводящим к интраэпителиальной неоплазии шейки матки. Отмечены: элиминация вирусов, сокращение площади и толщины ацетобелого эпителия, что позволяет уменьшить объем хирургического вмешательства
- ▶ Аллоферон в терапии хронического эндометрита и повторного невынашивания улучшает морфологию эндометрия, стимулирует эрадикацию бактериальных и грибковых возбудителей, он эффективен в лечении микоплазматической, уреоплазматической и хламидийной инфекций (у мужчин и женщин), хронических форм простатита, простатовезикулита, уретропростатита
- ▶ По сравнению с ацикловиром и валацикловиром аллоферон больше усиливает элиминацию ВПГ 1-го и 2-го типов, он эффективен в комплексной терапии вирусов гепатита В и С
- ▶ Аллоферон усиливает действие ациклических нуклеозидов при инфекции, вызванной ВПГ 1-го и 2-го типов

## Highlights

## What is already known about the subject?

- ▶ Pharmacotherapy of viral infections includes activation and support of the immune system with interferon preparations, and interferon inducers, as well as using antiviral drugs such as neuraminidase inhibitors
- ▶ The use of interferons, particularly biochemically modified ones (pegylated, etc.), increases the risk of developing leukopenia, thrombocytopenia, flu-like syndrome, and depression
- ▶ The use of interferon inducers, compounds that stimulate the biosynthesis and secretion of endogenous interferons, is promising

## What are the new findings?

- ▶ Oligopeptide (HGVSGHGQHGTVHG) alloferon – the active ingredient in Allokin-Alpha®, is an inducer of alpha-gamma interferons that exhibits antiviral and immunomodulatory effects
- ▶ Alloferon does not exhibit significant general toxicity, allergenic properties, mutagenic or carcinogenic effects
- ▶ Alloferon is effective in the complex therapy of cervical dysplasia caused by human papillomavirus (HPV), including cases with a high oncogenic risk, the treatment of HPV infections with genital manifestations (condylomas), proliferative skin changes, and the complex therapy of chronic recurrent papillomavirus cystitis

## How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Alloferon has demonstrated high antiviral activity against HPV, which causes cervical intraepithelial neoplasia. Observed results include virus elimination and a reduction in the area and thickness of the acetowhite epithelium, thus reducing the extent of surgical intervention required
- ▶ When used to treat chronic endometritis and recurrent miscarriage, alloferon improves the morphology of the endometrium and stimulates the eradication of bacterial and fungal pathogens. It is effective in treating mycoplasma, ureaplasma and chlamydial infections in both men and women, as well as chronic forms of prostatitis, prostatovesiculitis, and urethroprostatitis
- ▶ When compared with acyclovir and valacyclovir, alloferon enhances the elimination of types 1 and 2 HSV more effectively; in addition, it works well in the combination therapy for hepatitis B and C viruses
- ▶ Alloferon enhances the action of acyclic nucleosides in infection caused by HSV types 1 and 2

публикаций может способствовать уточнению молекулярных механизмов действия аллоферона и важен для принятия решений о проведении тех или иных клинических исследований.

**Цель** – систематизация всех имеющихся научных данных по фармакологии аллоферона.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

## Поиск публикаций / Search for publications

В базе биомедицинских публикаций PubMed/MEDLINE по запросу «alloferon OR allokin» найдено 47 статей, а на ресурсе eLibrary – 81 статья. Всего в исследование включены 122 статьи (т.к. некоторые зарегистрированы на обоих ресурсах). После выгрузки данной выборки на локальный компьютер проведен их анализ.

Для нахождения наиболее информативных ключевых слов выполнено сравнение с контрольной выборкой из 122 текстов, случайно выбранных из 3016 публикаций, найденных по запросу «(Animals [MeSH Terms] OR Humans [MeSH Terms] OR Cell Line [MeSH Terms]) AND Amino Acid Sequence [MeSH Terms] AND Structure-Activity Relationship [MeSH Terms] AND Peptides/\*pharmacology [MeSH Terms]». Эти массивы публика-

ций анализировали с использованием топологического и метрического подходов к анализу данных [4, 5].

## Методология анализа / Methodology for analysis

Методами топологического анализа данных изучен массив из всех имеющихся к настоящему времени публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям аллоферона. Методология была многократно описана ранее [6–8]. Анализ основан на нахождении наиболее информативных терминов (ключевых слов, их сочетаний, рубрик Международной классификации болезней 10-го пересмотра, разделов международной номенклатуры Gene Ontology (GO), MESH-рубрикаторов базы данных PubMed/MEDLINE и др.) при сравнении выборки литературы с контролем (в качестве контрольной использовали указанную выше выборку публикаций из PubMed/MEDLINE).

Все ключевые слова сортировали по эмпирическим функционалам информативности Рудакова–Торшина в контексте комбинаторной теории разрешимости [6]. Затем проводили комбинаторное тестирование условия разрешимости [7] и из списка терминов выделяли только термины с наибольшей информативностью, которые принципиально необходимы

для выполнимости данного условия. В результате систематического анализа литературы определены наиболее информативные биомедицинские термины, отличающие тексты исследований по теме («фармакология аллоферона») от публикаций в контроле («фармакология»). На основании полученного списка терминов осуществляли дальнейший поиск и отбор источников.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

### Метрическая диаграмма / Metric diagram

В результате анализа 122 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям аллоферона выделено 47 наиболее информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по фармакологии аллоферона от публикаций в контроле.

Аннотация полученных терминов в соответствии с международной номенклатурой молекулярно-биологических процессов GO позволила описать комплексную фармакологию аллоферона, представленную на метрической диаграмме наиболее информативных биомедицинских терминов (рис. 1). На диаграмме очевидны два кластера (сгущения) терминов: кластер 1 «Патологии» и кластер 2 «Возможные механизмы действия аллоферона».

Термины кластера 1 указывают на патологии, при которых продемонстрирована эффективность и безопасность применения аллоферона, либо патологии, при которых оно активно исследуется в настоящее время. В первую очередь, следует отметить вирусные инфекции, при которых эффективность аллоферона была многократно доказана: K73.9 Хронический гепатит неуточненный, B00 Инфекции, вызванные вирусом герпеса (*Herpes simplex*), что важно в терапии ряда акушерско-гинекологических патологий (бесплодие, эндометрит, невынашивание беременности, C53 Злокачественное новообразование шейки матки) и мочеполовой системы у мужчин (N41 Воспалительные болезни предстательной железы). Перспективно применение аллоферона при патологиях лейкоцитов (B27 Инфекционный мононуклеоз, C95 Лейкоз неуточненного клеточного типа, D72.8 Другие уточненные нарушения белых кровяных клеток), заболеваниях глаз вирусной этиологии (H20.9 Иридоциклит неуточненный, H20.0 Острый и подострый иридоциклит), заболеваниях дыхательной системы (бронхиальная астма, J11.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус не идентифицирован). Частично данный кластер включает и термины, описывающие механизмы противовирусного действия аллоферона (GO:0001730 2'-5'-олигодендилатсинтаза, GO:0010819 Хемотаксис Т-клеток, GO:0033003 Активация тучных клеток).

Кластер 2 включает термины, относящиеся к молекулярно-физиологическим аспектам фармакологии аллоферона, в т.ч. к механизмам действия данного пептида. В целом эти механизмы включают воздействие на лимфоциты (GO:0002253 Активация иммунного ответа, GO:0002920 Гуморальный иммунный ответ, GO:0008253 5'-нуклеотидаза, GO:0035769 Хемотаксис В-клеток) и воспаление (GO:0004667 Простагландин-D-синтаза, GO:0050220 Простагландин-E-синтаза, GO:0008063 Толл-рецепторы, GO:0031724 Рецептор хемокина CXCR5, GO:0031726 Рецептор хемокина CCR1, GO:0031735 Рецептор хемокина CCR10, GO:0032640 Биосинтез фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), GO:0043308 Дегрануляция эозинофилов).

«Внекластерные» наиболее информативные термины, описывающие фармакологию аллоферона, включают некоторые из описаний механизмов действия пептида в иммунной системе человека и животных (GO:0002827 Иммунный ответ Т-хелперов 1-го типа, GO:0004908 Активность рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1), GO:0032651 Продукция интерлейкина 1-бета (ИЛ-1β), GO:0038031 Сигнальный путь Wnt через каскад янус-киназ (англ. janus kinase, JNK), GO:0046732 Индукция иммунного ответа хозяина вирусом), атеросклероз, папиллома-ассоциированные бородавки и алеутскую болезнь норки, в терапии которой аллоферон показал высокую эффективность.

Использование указанных на диаграмме терминов, связанных с экспериментальной и клинической фармакологией аллоферона, для дальнейших таргетированных поисков литературы позволило выделить следующие важные направления исследований аллоферона:

- противовирусные эффекты в отношении ВПЧ и связанных с ним акушерско-гинекологических патологий, а также в отношении ВПГ, смешанных вирусных и бактериально-вирусных инфекций, хронических вирусных гепатитов (ХВГ) типов В и С и других вирусных или бактериальных патогенов;
- механизмы действия;
- противовоспалительное действие;
- противоопухолевые эффекты.

### Противовирусные эффекты / Antiviral effects

#### Вирус папилломы человека

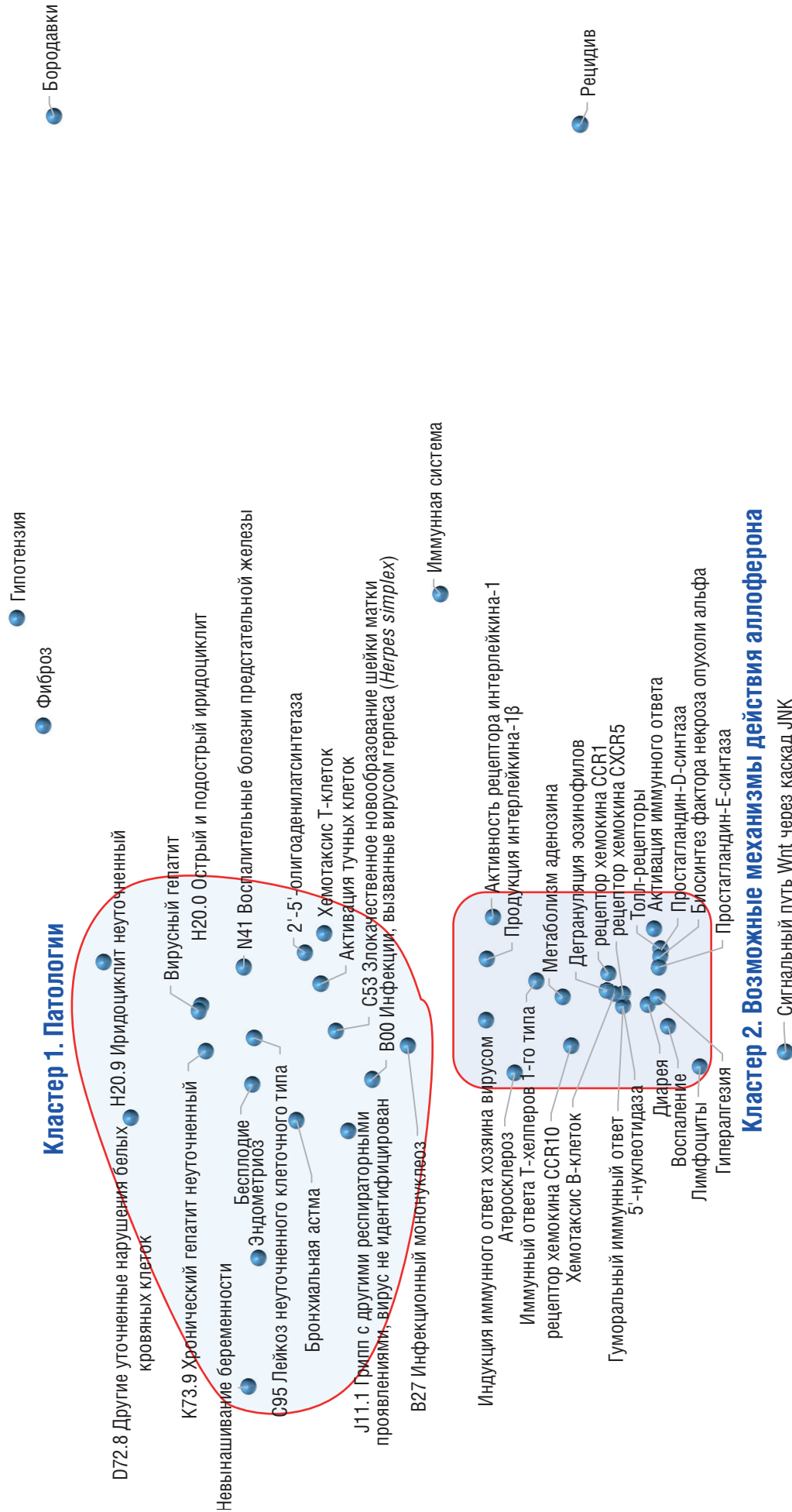
Аллоферон широко апробирован для лечения хронических заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), в т.ч. разновидностями ВПЧ с высоким онкогенным риском. Он применяется в комплексной терапии, включая лечение предраковых состояний, вызванных инфекцией ВПЧ (таких как цервикальная дисплазия). Препарат часто назначается в сочетании с так называемыми деструктивными методами (хирургическим удалением новообразований), в т.ч. для снижения вирусной нагрузки (ВН) перед операциями. При использовании в комплексной терапии аллоферон показал достоверное снижение ВН ВПЧ и частоты рецидивов инфекции при хорошем профиле безопасности [9].

#### Папилломавирусная инфекция

Применение аллоферона в терапии персистирующей ПВИ (6–12 мес) у пациенток репродуктивного возраста (n=60) привело к устойчивому противовирусному отклику (снижение ВН крови до клинически малозначимой концентрации), устранению рецидивов заболеваний, ассоциированных с инфекцией ВПЧ, и сопутствующих инфекций [10].

Наиболее часто аллоферон используется в терапии ПВИ с генитальными проявлениями (кондиломы и др.) как у женщин, так и у мужчин. Аллоферон в терапии заболеваний генитальной локализации, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, у женщин (n=26) приводил к исчезновению клинических жалоб и вирусологическому выздоровлению (элиминация ВН у 89% пациенток) [11]. В терапии ВПЧ-инфекций у женщин 17–45 лет (n=45) препарат стимулировал положительную клиническую динамику (уменьшение/исчезновение кондилом) в 87% случаев (контроль – 43%). Отрицательные результаты теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ВПЧ выявлены у 95% пациенток (контроль – 56%) [12].

Аллоферон (1 мг № 6) эффективен в терапии остроконечных кондилом (аногенитальных бородавок), вызванных ВПЧ 6/11-го



**Рисунок 1.** Метрическая диаграмма, отражающая карту взаимосвязей между фармакологическими эффектами аллоферона и терминами, описывающими клинические состояния пациентов. Диаграмма получена в результате систематического компьютерного анализа публикаций как оптимальная проекция многомерной метрической конфигурации на плоскость. Расстояние между парой любых точек, соответствующей паре терминов, обратно пропорционально «взаимодействию» терминов, т.е. их совместной встречаемости в исследованной выборке (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление терминов). Биологические активности по международной номенклатуре Gene Ontology приведены на рисунке без кодов

**Figure 1.** A metric diagram depicting the relationship between the pharmacological effects of alloferon and terms describing patients' clinical conditions. The diagram was obtained through a systematic computer analysis of publications as an optimal projection of multidimensional metric configuration onto a plane. The distance between any pair of points corresponding to a pair of terms is inversely proportional to the "interaction" of the terms, i.e., their co-occurrence in the studied sample (the closer two arbitrary points, the more frequently the terms are used together). Biological activities according to the international Gene Ontology nomenclature are shown in the figure without codes

типов, у женщин. Через 1 мес после начала лечения отмечен регресс кондилом: полное исчезновение у 19 пациенток, значимое уменьшение количества элементов кондилом у 10. Отсутствия положительной динамики на протяжении всего лечения не наблюдалось ни у одной пациентки. Ни в одном случае не зафиксировано побочных явлений и аллергических реакций [13].

Аллоферон (1 мг № 9 подкожно через сутки (ч/сут)) использовался в терапии рецидивов генитальных ВПЧ-поражений (кондилом) у мужчин (n=73). В монотерапии его применение приводило к снижению рецидивов до 6,4%, в сочетании с неовиром (2 мг/сут № 10 внутримышечно) – до 3,7%. В контроле (рекомбинантный  $\alpha 2$ -интерферон, 3 млн Ед/сут № 6 и криодеструкция кондилом) уровень рецидива составил 20%. Частота побочных эффектов была низкой (аллоферон – 3,2%, аллоферон в сочетании с неовиром – 7,4%, в контроле – 23%) [14].

При применении аллоферона (1 мг № 6 подкожно ч/сут) наряду с хирургическим удалением кондилом в терапии ВПЧ у мужчин (n=46) частота рецидивов на 60-е сутки после терапии составила 6,9%. В контроле (рекомбинантный  $\alpha 2$ -интерферон, 3 млн Ед № 6 с хирургическим удалением кондилом) уровень рецидивов был достоверно выше и составил 17,3% [15].

Помимо генитальных форм ВПЧ показана эффективность аллоферона в терапии пролиферативных изменений кожи, в т.ч., индуцированных ВПЧ. В исследование таких пациентов (n=109) вошли больные с подошвенными бородавками (n=46), остроконечными кондиломами (n=16), себорейными кератомами (n=47). Аллокин-Альфа® влиял на долговременные результаты лечения. Спонтанный регресс кератом отмечен после третьего курса аллоферона у 65% пациентов и ни у одного из 18 пациентов в группе сравнения. Рецидивы бородавок и остроконечных кондилом в течение 12 мес наблюдения зарегистрированы у 27% участников группы сравнения и лишь у 5,6% пациентов основной группы, при остроконечных кондиломах – ни у одного из 9 пациентов основной группы и лишь у 2 (28,6%) в группе сравнения [16]. При папилломах и кератомах у 65,5% пациентов основной группы после третьего курса препарата Аллокин-Альфа® наблюдали спонтанный регресс или значительное уменьшение размеров более трети элементов. Подобного эффекта не было ни у одного из 18 пациентов в контроле [17].

Аллоферон улучшает результаты лечения пациентов с тяжелой лейкоплакией полости рта (n=56). В частности, препарат (1 мг № 6 подкожно ч/сут) эффективен в комплексной терапии пациентов с веррукозной формой лейкоплакии (n=30, 18 женщин и 12 мужчин, возраст 34–72 лет), развитие которой ассоциировано с наличием ВПЧ-16. У всех 19 больных основной группы после проведения курса лечения препаратом Аллокин-Альфа® наблюдалось уменьшение площади распространения гиперкератоза на участках, иссечение которых не проводилось. Гистологический мониторинг указал на постепенное восстановление слоистой структуры с четким контрастом эпителия и соединительной ткани, что снизило риск рецидивов [18].

Кроме того, аллоферон эффективен в терапии ВПЧ-индуцированных поражений эпителия внутренних органов. Показана эффективность препарата (1 мг № 6 подкожно ч/сут) в комплексной терапии хронического рецидивирующего папилломавирусного цистита у женщин (n=46). При использовании аллоферона уже через 1 мес после начала терапии отмечены достоверное снижение болевой симптоматики, улучшение

качества жизни, снижение уровня лейкоцитов и эритроцитов в моче. Цитологическое исследование мочи продемонстрировало снижение характерного признака папилломавирусного поражения слизистой мочевого пузыря (койлоцитоза): через 6 мес от начала терапии в группе получавших аллоферон койлоциты в моче не обнаружены, тогда как в контрольной группе они выявлены у 8 (33,3%) пациенток [19].

#### Поражения шейки матки

Изменения эпителия шейки матки, индуцируемые ВПЧ, включают остроконечные кондиломы, цервикальные интраэпителиальные неоплазии (англ. cervical intraepithelial neoplasia, CIN) и опасны тем, что существенно повышают риск опухолевых заболеваний. Наиболее опасными считаются «онкогенные» типы ВПЧ-16 и ВПЧ-18, вызывающие выраженную дисплазию и существенно повышающие онкориск (найжены у 70% пациентов с раком шейки матки). В терапии цервикальной неоплазии, ассоциированной с ВПЧ, аллоферон корректирует нарушения локального иммунитета, обусловленные дисбалансом биосинтеза цитокинов, способствуя нормализации цитокинового статуса пациенток в контексте противовирусной защиты, что сокращает количество рецидивов и приводит к полному выздоровлению [20, 21].

Комплексная терапия препаратом Аллокин-Альфа® в дозе 1 мг (лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения) у пациенток 18–44 лет с CIN I–II степеней (n=50) приводила к лучшим результатам лечения по сравнению с базовой терапией (по данным расширенной кольпоскопии, генотипирования ВПЧ, оценки ВН, гистологического обследования через 3 и 6 мес) [22].

Аллоферон в комбинированной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки (n=42) позволил добиться снижения ВН и нормальной кольпоскопической картины. До начала лечения низкая ВН была у 1 пациентки (3,7%), умеренная – у 25 (92,6%), высокая – у 1 (3,7%). Через 3 мес после курса терапии доля пациенток с отрицательными и клинически незначимыми результатами ПЦР на ВПЧ составила 89%, тогда как в контроле ВН сохранилась у всех (100%) пациенток [23].

Показана эффективность аллоферона в терапии CIN I степени на фоне ПВИ (n=98): повышение уровня ИЛ-18 и, как следствие, активация интерферона-гамма (что соответствует высокой степени элиминации ВПЧ), снижение уровней каспазы-3 и каспазы-9 (что соответствует цитопротекции) [24].

Терапия аллофероном у пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN II степени (n=194) приводила к снижению ВН ВПЧ в 141 раз в 70% случаев. Частота элиминации ВПЧ увеличилась от 54% (контрольная группа) до 95% (аллоферон + стандартная терапия). Частота рецидивов через 12 мес в основной группе снизилась в 7,4 раза по сравнению с контрольной группой [25].

Применение аллоферона при эксцизионных вмешательствах у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки (n=57, возраст 38,3±6,3 года) достоверно снижало площадь патологических изменений и толщину ацетобелого эпителия, что позволило уменьшить объем хирургического вмешательства. Через 60 дней после окончания комбинированного лечения отмечено снижение числа позитивных сигналов РНК онкобелка p16ink4a в 2 раза (60% до лечения, 30% после него). У 23 (77%) пациенток, получивших терапию аллофероном, выявлено достоверное снижение ВН, у 5 (17%) она не изменилась, и только у 2 (7%) выросла на фоне отрицательного p16ink4a и уменьшения цитологических повреждений. В группе

сравнения у 6 (22%) обследованных выявлено повышение ВН ( $p > 0,005$ ), у 16 (78%) значение показателя ВН не изменилось. Побочных реакций при применении препарата не зафиксировано [26].

В терапии дисплазий шейки матки с кератозом ( $n=76$ ) применение препарата Аллокин-Альфа® (1 мг № 6 подкожно ч/сут) в сочетании с интерфероном в форме суппозитория (1 000 000 МЕ/сут, 14 сут) и с последующей диатермоэксцизией зоны трансформации положительная динамика кольпоскопии наблюдалась через 3 нед после окончания курса лечения. Кольпоскопия показала достоверно более частое уменьшение площади и степени выраженности поражения на фоне применения аллоферона (87%, контроль – 63%), причем кольпоскопически нормальные результаты были получены для 97% (контроль – 32%) [27].

Применение аллоферона у пациенток с тяжелыми ВПЧ-обусловленными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки II–III степеней перед эксцизией зоны трансформации ( $n=60$ , ВН $>20$  RLU) достоверно снижало ВН в 72% случаев, а медиана значений NS2-теста на гепатит С достоверно уменьшилась с 340 до 68 ед. ( $p=0,035$ ). В группе контроля ВН не сократилась ни у одной пациентки, а наоборот: у 26 из 28 отмечен рост ВН ( $p < 0,0001$ ) [28].

Обзор исследований аллоферона в терапии CIN включил 646 пациенток (361 получала аллоферон, а 285 составили группу контроля) и показал высокую эффективность аллоферона в отношении ПВИ в монотерапии (85%: элиминация ВПЧ – 32%, значимое снижение ВН – 53%) и в комплексной терапии (93%: элиминация ВПЧ – 89,7%, снижение ВН – 3,3%). В монотерапии клиническая эффективность составила 80%, в комплексной терапии – 97% [29].

Следует отметить позитивные отдаленные (через 1 год и более) эффекты аллоферона в терапии CIN II степени ( $n=86$ ). Использование комбинации «эксцизии + аллоферон» продемонстрировало достоверно более приемлемую кольпоскопическую картину даже через 18 мес после окончания терапии [30]. Показана эффективность аллоферона в терапии ВПЧ-индуцированных CIN I–II степеней в течение достаточно продолжительного времени после окончания терапии (18 мес)<sup>2</sup>.

#### Хронический эндометрит и повторное невынашивание

Хронический эндометрит (ХЭ) – вялотекущее воспаление слизистой матки, которое является одной из причин повторного невынашивания, замерших беременностей и бесплодия. Оно нарушает имплантацию эмбриона, изменяя структуру эндометрия, кровоснабжение и гормональную рецептивность. ХЭ развивается из-за острых процессов, внутриматочных вмешательств и, чаще всего, инфекций (прежде всего, ВПЧ). Лечение инфекционных форм ХЭ включает антибактериальную и противовирусную терапию, физиотерапию, гормональную терапию. Своевременное лечение ХЭ значительно повышает шансы на успешную беременность [31].

В эксперименте у мышей аллоферон тормозил развитие ХЭ, вызванного бактериальными липополисахаридами, посредством ингибирования сигнального каскада инфламмосомы-интерлейкинов (NLRP3/CASP1/ИЛ-1/ИЛ-18) [32].

Аллоферон эффективен в прегравидарной подготовке пациенток с вирусным ХЭ [32]. В сочетании со стандартной

антибактериальной, антимикотической терапией, приемом противопаразитарных средств при прегравидарной подготовке у пациенток с повторным невынашиванием беременности (привычным выкидышем) и с хроническим эндометритом ( $n=25$ ) он стимулировал эрадикацию бактериальных и грибковых возбудителей и вирусных агентов на фоне значительного улучшения морфологии эндометрия [31].

Применение аллоферона (1 мг № 9) в терапии вирус-ассоциированного ХЭ у пациенток 25–37 лет с бесплодием и инфекцией ВПЧ ( $n=33$ ) показал, что по сравнению с контролем (валацикловир 500 мг/сут, 30 сут) удельный вес элиминации ВПЧ составил 71,4% (контроль – 17%,  $p=0,008$ ) [34].

#### Вирус простого герпеса

ВПГ – распространенная вирусная инфекция, которая возникает, как правило, на фоне ослабления иммунитета и проявляется в виде болезненных высыпаний, пузырьков и язв на коже и слизистых, астении, повышения температуры и болей в мышцах. Вирусы типа ВПГ-1 чаще всего вызывают «простуду на губах», а типа ВПГ-2 – генитальный герпес. Неонатальный герпес, возникающий при передаче от матери к ребенку во время родов, может быть весьма опасен для здоровья новорожденного. При сильно ослабленном иммунитете герпес способен поражать глаза (кератит, конъюнктивит), нервную систему (энцефалит, менингит) и внутренние органы (прежде всего, печень).

Тесты *in vitro* с использованием клеточной линии Vero показали достоверное ингибирование репликации ВПГ-1 аллофероном [35]. Применение препарата Аллокин-Альфа® (1 мг № 6 подкожно ч/сут) в терапии рецидивирующей герпесной инфекции приводило к достоверному уменьшению продолжительности и тяжести текущего и последующего рецидивов, удлинению периода ремиссии, уменьшению частоты рецидивов, повышению функциональной активности НК-лимфоцитов, сокращению продолжительности болевого синдрома, чувству жжения и других симптомов [36].

Аллоферон (1 мг № 6 подкожно ч/сут) улучшал результаты комплексной терапии пациенток репродуктивного возраста, инфицированных ВПГ, с цитологическими и кольпоскопическими признаками плоской и экзофитных кондилом и CIN низкой степени ( $n=60$ ). Препарат применялся в период лечения аргонеплазменной аблацией. В контроле участницы получали 1000 мг/сут ацикловира (7 сут). Через 6 мес терапии тест на вирус был отрицательным у 28 (90,3%) пациенток на аллофероне и у 20 (69%) в контроле ( $p < 0,05$ ). Число рецидивов ВПГ-инфекции за период наблюдения было достоверно ниже в основной группе. Серьезных нежелательных явлений не отмечено ни в одном случае [37].

Сравнение аллоферона с ацикловиrom в терапии пациенток с генитальной формой хронического рецидивирующего ВПГ ( $n=60$ ) показало, что при высокой частоте рецидивов герпеса противовирусная терапия препаратом Аллокин-Альфа® более эффективна, чем стандартная терапия. Аллоферон способствовал уменьшению клинических проявлений ВПГ, сокращению продолжительности рецидивов и заметному снижению их частоты в отдаленном периоде [38].

Лечение аллофероном (дозы 0,1, 1, 10 мг/сут) у пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом достоверно сни-

<sup>2</sup> Епифанова О.В. Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I–II степеней. Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2023.

жало продолжительность и тяжесть текущего и последующего рецидивов, увеличивало продолжительность ремиссии, уменьшало частоту последующих рецидивов. Клиническая эффективность была сопоставима с эффективностью терапии ацикловиром (7 или 30 сут) [39].

Прегаивидарная и антенатальная профилактика аллоферона рецидивов ВПГ положительно влияет на течение беременности и на состояние здоровья новорожденных, снижая риск внутриутробного инфицирования плода в 22 раза. Применение препарата у беременных с рецидивирующей ВПГ-инфекцией (n=342) на догестационном этапе и рекомбинантного интерферона альфа-2b в антенатальном периоде снижало частоту осложнений гестации, в т.ч. внутриутробного инфицирования ВПГ и угнетения неспецифического иммунитета новорожденных [40].

При применении аллоферона в терапии ВПГ у пациентов с метаболическим синдромом помимо активации клеточного иммунитета (клетки иммунотипа CD4+CD25+Foxp+) отмечены положительные изменения липидного профиля и снижение уровней биомаркеров системного воспаления [41].

Аллоферон (1 мг № 6 ч/сут) в терапии иммунокомпромированных пациентов с хронической непрерывно рецидивирующей герпесвирусной мочеполовой инфекцией нормализовал уровни биомаркеров Т-лимфоцитарного иммунитета (CD3+, CD8+, CD4+, CD16+, CD22+, HLA-DR, CD25+) и цитокинового профиля (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, интерферона альфа, интерферона гамма, ФНО- $\alpha$ ), что приводило к улучшению клинико-лабораторных показателей пациентов, снижая частоту рецидивов и их продолжительность [42].

#### Смешанные вирусные и бактериально-вирусные инфекции

Применение препарата Аллокин-Альфа® в терапии пациентов со смешанной бактериально-вирусной инфекцией гениталий (n=35) способствовало улучшению клинической картины и снижению вирусно-бактериальной нагрузки в 72% случаев [43]. При терапии ВПЧ после электроэксцизии подкожное введение препарата как активатора иммунологической защиты от патогенов показало снижение вероятности рецидива. В комплексе с антибактериальной терапией он был эффективен при терапии микоплазматической, уреаплазматической и хламидийной инфекций [44].

Описано использование препарата Аллокин-Альфа® в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, осложненных экскреторно-токсической формой бесплодия, у мужчин 18–45 лет (n=67). Больные страдали хроническим простатитом, хроническим простатовезикулитом, хроническим уретропростатитом, у всех были установлены инфекционные возбудители заболеваний. Пациенты контрольной группы получали традиционную терапию (этиотропные препараты, альфа-адреноблокаторы и др.). Включение препарата Аллокин-Альфа® в комплексную терапию способствовало более быстрой и полной эрадикации возбудителей инфекции, а также нормализации показателей спермограммы [45].

Аллоферон (1 мг № 6 подкожно ч/сут) также был эффективен в терапии смешанной вирусной инфекции (ВПГ, ВПЧ) с клиническими проявлениями в виде генитальных кондилом у пациенток 20–42 лет (n=50). По сравнению со стандартной терапией в контроле (интерферон альфа-2b 3 млн ед. № 10) применение аллоферона приводило к лучшим клиническим исходам лечения кондиломатозных поражений половых органов, уменьшению количества высыпаний через 6–12 дней

после начала терапии, степени диспластических изменений шейки матки. Важно подчеркнуть отсутствие рецидивов при употреблении аллоферона (в группе сравнения у 32% пациенток был установлен рецидив заболевания). Побочных эффектов в результате применения препарата Аллокин-Альфа® зарегистрировано не было. У 76% пациенток в контроле, получавших интерферон альфа-2b, наблюдались выраженные гриппоподобные симптомы, требующие дополнительного назначения дезинтоксикационных препаратов. Элиминация ВПЧ установлена в 92% случаев при применении аллоферона (в группе сравнения – 78%), элиминация ВПГ – в 96% случаев (в группе сравнения – 75%) [46].

#### Вирус гепатита

Показана эффективность препарата Аллокин-Альфа® в терапии простого и опоясывающего герпеса, ХВГ типов В и С, острых респираторных вирусных инфекций [47]. Аллоферон стимулирует лейкоцитоз у пациентов с ХВГ, нормализует исходно сниженный уровень лейкоцитов и усиливая отклик на терапию альфа-интерфероном, также улучшая субъективное состояние пациентов [48].

Применение препарата Аллокин-Альфа® в терапии пациентов с ХВГ типов В и С с лейкопенией (n=76) достоверно снизило встречаемость лейкопении и нейтропении на фоне увеличения уровней лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов (p<0,05) [49].

Коррекция лейкопении препаратом Аллокин-Альфа® (1 мг № 18 подкожно ч/сут) у пациентов 18–36 лет с ХВГ типа С, получающих комбинированную противовирусную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином (n=65), оказалась успешна в 75% случаев, что дает возможность провести большинству пациентов весь курс лечения без снижения дозы интерферона [1].

#### Другие бактериальные и вирусные патогены

Показана эффективность аллоферона (1 мг № 6–9 подкожно ч/сут) в терапии пациентов с вирусным иридоциклитом (n=41). Исходно у больных отмечен дефицит Т-хелперов и снижение содержания CD4-лимфоцитов. После курсового лечения аллофероном значительно выросли число Т-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс и уровни CD16 (NK-лимфоциты, от 7,56±1,25 до 17,7±1,86), процента Т-лимфоцитов (от 38,2±0,5% до 63,4±1,2%), снизилась концентрация CD19-лимфоцитов (от 24,4% до 21,8%), что указывает на улучшение противовирусного иммунитета. Лечение привело к купированию воспалительного процесса, улучшению остроты зрения, нормализации клеточного и гуморального иммунитета [50].

Терапия препаратом Аллокин-Альфа® у пациентов с острой и хроническими передними и задними увеитами вирусной этиологии (n=61) привела к достоверному повышению уровня интерферона гамма в крови в 1,6 раза (соответствует стимулированию аллофероном NK-лимфоцитов к синтезу и секреции интерферонов), позволила сократить срок лечения в 2 раза, частоту рецидивов в 3 раза и повысить остроту зрения в 2 раза (на фоне стихания всех признаков воспаления глаза) [50].

Лечение аллофероном (1 мг № 6 ч/сут) рожи (стрептококковая инфекция мягких тканей) с вторичным иммунодефицитом по относительно гиперсупрессорному типу (n=38) снижало симптоматику и иммунодефицит, тем самым обеспечивая наиболее благоприятные исходы лечения, включая устранение рецидивов [51].

Получены свидетельства клинической эффективности аллоферона в терапии инфекций, вызванных вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), который является одним из факторов этиопатологии рассеянного склероза. Среди факторов взаимодействия иммунной системы с ВЭБ, способствующих развитию рассеянного склероза, следует отметить сниженную цитотоксическую активность NK-лимфоцитов против клеток, проявляющих перекрестную реактивность к антигенам ВЭБ. Последнее делает перспективным применение средств, усиливающих активность NK-лимфоцитов, в частности аллоферона [52].

Использование аллоферона (1 мг № 9 подкожно ч/сут) в терапии пациентов, инфицированных ВЭБ (n=59, 45 женщин и 14 мужчин, средний возраст  $32,5 \pm 1,8$  года), приводило к отрицательным результатам ПЦР у 59,7% пациентов, в контроле (валацикловир *per os* 500 мг 2 раза в сутки) отрицательные результаты ПЦР отмечены только в 27,3% случаев [53]. Аллокин-Альфа® может быть рекомендован для лечения хронического ВЭБ в дозе 1 мг подкожно ч/сут при курсовой дозе не менее 9 инъекций [54].

Интересно подчеркнуть комплексное воздействие аллоферона на полиорганную патологию, установленное в результате проведения экспериментальных исследований по терапии алеутской болезни норки (опасная парвовирусная инфекция куньих, характеризующаяся хроническим течением, тяжелыми иммунокомплексными поражениями). Ключевую роль в исходе болезни играет поражение почек, связанное с развитием гломерулонефрита.

Исследования на норках породы «сапфир» показали достоверное снижение смертности на фоне уменьшения интенсивности плазмоцитарной инфильтрации органов и тканей. Аллоферон способствовал торможению дисфункции почек, снижая содержание в крови общего белка на 19,6%, глобулинов – на 24,4%, мочевины – в 2 раза, креатинина – в 1,5 раза. Показатели аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы оказались ниже в 2,5 и 1,6 раза соответственно (что указывает на улучшение функции печени) [55]. Гистологическое исследование тканей норки показало отсутствие очагов кровоизлияний при приеме аллоферона, в то время как в контроле наблюдались тяжелые полиорганые поражения<sup>3</sup>. Средняя масса самок, получавших Аллокин-Альфа®, была выше на 19,7%, самцов – на 15,6% в сравнении с контролем. Норки при приеме аллоферона в опытной группе имели крепкое и пропорциональное телосложение, животные были очень подвижны и живо реагировали на внешние раздражители, тогда как в контроле наблюдались сниженная реакция, вялость и сонливость. Помимо прочего, у норки в опытной группе нормализовались процессы пищеварения. Не выявлено клеток кишечного эпителия, пигментов крови, присутствия растворимого белка в фекалиях норки из опытной группы, в отличие от контрольной, что указывает на сохранность эпителия желудочно-кишечного тракта, приводящую к нормализации процесса пищеварения [56]. Таким образом, помимо противовирусного и антибактериального действия аллоферон также способствует торможению развития полиорганной патологии.

### Механизмы действия / Mechanisms of action

По фармакологическому действию аллоферон (действующее начало препарата Аллокин-Альфа®) является эффективным

индуктором синтеза эндогенных интерферонов и активатором Т-лимфоцитов NK-типа, что способствует распознаванию и переработке цитотоксическими Т-лимфоцитами зараженных и поврежденных клеток тканей [57].

Однако описанный выше общий механизм действия аллоферона как индуктора интерферона не изучен на достаточно детальном уровне. В самом деле, для индукции интерферона должны быть соблюдены следующие условия:

- аллоферон должен специфически взаимодействовать с целевым белком-рецептором (или белками-рецепторами) протеома человека;
- белок-рецептор аллоферона должен активировать определенный сигнальный каскад (или каскады);
- сигнальный каскад должен активировать биосинтез интерферона (посредством активации транскрипции гена, усиления синтеза белка-интерферона, усиления секреции интерферона и т.д.).

К настоящему времени не имеется достоверных и верифицированных данных о целевых белках протеома, с которыми интерферон может взаимодействовать. Фундаментальные и клинические исследования показали, что аллоферон быстро (за часы) проникает в плазму крови, где взаимодействует с иммунокомпетентными клетками, причем эффект сохраняется в течение 7 сут после введения. Попадая внутрь клеток, он быстро проникает в цитоплазму и концентрируется в ядрах и вокруг них [58]. Концентрация аллоферона внутри и вокруг ядер клеток указывает на возможность того, что целевой белок-рецептор является внутриядерным белком (наподобие, скажем, стероидных рецепторов), который, вероятно, напрямую влияет на транскрипцию генов. Данный вопрос требует проведения детального биоинформационного исследования и биофизического моделирования соответствующих белков-рецепторов.

Анализ сигнальных каскадов реактома человека, на которые могут действовать целевые белки аллоферона, осложнен тем, что установленные в экспериментальных и клинических исследованиях изменения экспрессии генов, уровней белков, активности тех или иных каскадов могут иметь вторичный характер. Иначе говоря, нельзя исключить ситуацию, при которой целевой белок аллоферона изменяет активность каскада или экспрессию генов в одном виде клеток (для примера, в печени) и уже эти изменения, отразившиеся на уровнях белков или метаболитов плазмы, воздействуют на лимфоциты. Поэтому изменения в активности белков или экспрессии генов, наблюдаемые при воздействии аллоферона, будут иметь множественные интерпретации, подтверждение или опровержение которых может быть осуществлено только посредством проведения дополнительных экспериментов.

Информация о воздействии аллоферона на экспрессию генов и активность сигнальных каскадов фрагментарна и разрозненна. Исследования изменений генной экспрессии показали, что аллоферон влияет на экспрессию генов человека *SLC6A14*, *IL22R*, *TGFJ31*, *FOXP3*, перфорина и *NKR2B4*. Ингибируя экспрессию гена белка-транспортера аминокислот *SLC6A14*, аллоферон снижает обеспеченность опухолевых клеток глутамином [59]. Он тормозит экспрессию рецептора ИЛ-22 (ген *IL22R*) в модели псориаза, вызванного имиквимодом. В клетках в культуре аллоферон снижал экспрессию рецептора

<sup>3</sup> Гумберидзе М.М. Эффективность препарата «Аллокин-альфа» при алеутской болезни норки. Дис. ... канд. вет. наук. Санкт-Петербург; 2023.

ИЛ-22R в псориазоподобных кератиноцитах, обработанных ФНО- $\alpha$ , что было подтверждено результатами экспериментов на мышах [60].

Применение препарата Аллокин-Альфа® в терапии пациенток с хронической ПВИ уменьшало экспрессию генов ингибирующего цитокина TGFJ31 и транскрипционного фактора FOXP3, что соответствует улучшению иммунномодуляции на уровне регуляторных лимфоцитов и усилению противовирусного ответа организма [61]. Увеличивая экспрессию перфорина/гранзима В и NK-рецепторов 2B4 (ген *NKR2B4*), активирующих NK-лимфоциты, аллоферон усиливает цитотоксичность NK-лимфоцитов против опухолевых клеток [62]. Как было отмечено выше, простейшим объяснением его влияния на транскрипцию генов является связывание с внутриядерным белком-рецептором, который непосредственно воздействует на транскрипцию генов.

Исследования активности сигнальных каскадов указали на влияние аллоферона на сигнальные пути ядерного фактора каппа В (англ. nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B), нуклеотид-связывающего олигомеризационного доменоподобного рецептора, содержащего пириновый домен 3 (NLRP3), и каспаз, вовлеченных в процесс апоптоза. Аллоферон усиливает NK-лимфоциты, активируя сигнальный путь NF- $\kappa$ B посредством регуляции окислительно-восстановительного потенциала, что влияет на синтез интерферонов [63]. Аллоферон-1 смягчает остеопороз, вызванный дефицитом эстрогена (овариэктомия у мышей), за счет подавления сигнального пути NLRP3/каспаза-1/ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-18, что указывает на возможность его применения в адъювантной терапии постменопаузального остеопороза [64]. При использовании аллоферона в лечении пациенток с патологиями шейки матки, ассоциированными с ВПЧ, показано воздействие на апоптоз с участием каспазы-3 и каспазы-9<sup>4</sup>.

#### Противовоспалительное действие / Anti-inflammatory action

Косвенные указания на противовоспалительное действие аллоферона были получены при изучении клинической динамики, наблюдаемой при использовании препарата в терапии заболеваний, вызываемых ВПЧ, ВПГ, ХВГ, смешанными инфекциями (соответствующие публикации были процитированы ранее). Экспериментальные исследования позволили получить прямые доказательства противовоспалительного действия аллоферона.

В эксперименте аллоферон (22 мг/кг внутривенно) смягчал острые воспалительные реакции на каррагинановой модели отека лапы у мышей. Он предотвращал экссудацию и приток нейтрофилов в плевру мышей, а также миграцию нейтрофилов в стимулированные каррагинаном воздушные мешочки. Введение аллоферона подавляло экспрессию провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP1), ИЛ-5, указывая на новые возможности использования препарата в терапии острых воспалительных состояний [65].

В эксперименте также был продемонстрирован противовоспалительный эффект аллоферона при астме, вызванной овальбумином у мышей. Препарат значительно снизил количество эозинофилов, макрофагов и нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости. Биосинтез ИЛ-5 и ИЛ-17 также снижался,

а показатели общего иммуноглобулина не изменялись. Эффекты аллоферона синергически усиливались при применении преднизолона (2,5 мг/кг) [66].

Аллоферон облегчает колит в модели воспалительного заболевания кишечника, вызванного декстрансульфатом, у мышей. Колит индуцировали путем введения декстрансульфата в питьевую воду в течение 7 дней, что приводило к отеку, эрозии эпителия, инфильтрации лейкоцитов. Аллоферон сокращал эти провоспалительные изменения, также снижая повышенный уровень ИЛ-6, ингибировал вызванную ФНО- $\alpha$  дегенерацию эпителия [67].

При введении в желудочек головного мозга крыс аллоферон оказывает антиноцицептивный эффект в тестах на погружение хвоста и на горячей пластине, не проявляя какого-либо явного токсического воздействия на центральную нервную систему [68].

В эксперименте аллоферон тормозил развитие эндометрита, вызванного бактериальными липополисахаридами у мышей, посредством ингибирования сигнального каскада инфламмосомы-интерлейкинов (NLRP3/CASP1/ИЛ-1/ИЛ-18). В частности, препарат снижал основные клинические признаки эндометрита (покраснение, отек и застой кровообращения), одновременно восстанавливая структурную целостность эндометрия. Это сопровождалось торможением экспрессии ключевых провоспалительных медиаторов, таких как NLRP3, цистеин-аспартат-специфическая протеаза-1 (CASP1), ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, что соответствовало снижению активности провоспалительного сигнального каскада NLRP3/CASP1/ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-18 [32].

Установлен противовоспалительный эффект аллоферона при воспалении кожи, индуцированном ультрафиолетом, который достигается посредством снижения уровня провоспалительных цитокинов. Аллоферон сокращал продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-18 как на уровне мРНК, так и на уровне белков, ингибировал митоген-активируемую протеинкиназу p38, индуцированную ультрафиолетовым излучением [69].

#### Противоопухолевые эффекты / Antitumor effects

Фундаментальные и клинические исследования показали эффективность аллоферона в терапии предраковых состояний и опухолевых заболеваний. Препарат усиливал цитотоксичность NK-лимфоцитов против опухолевых клеток посредством повышения секреции перфорина/гранзима В и экспрессии NK-рецепторов 2B4, активирующих NK-лимфоциты. Противоопухолевый эффект аллоферона был подтвержден *in vivo*, продемонстрированы эффективное замедление роста опухоли в ксенотрансплантационной модели у мышей и усиление экзоцитоза гранул из NK-лимфоцитов [62].

Аллоферон влияет на чувствительность к химиотерапии рака поджелудочной железы доксорубицином, регулируя экспрессию белка-транспортера SLC6A14. Известно, что опухолевые клетки поглощают большое количество глутамин для обеспечения быстрой пролиферации, что связано с повышением экспрессии аминокислотного транспортера SLC6A14. Воздействие аллоферона на опухолевые клеточные линии Panc-1 и AsPC-1 в течение 3 нед привело к снижению экспрессии SLC6A14 и уменьшению всасывания глутамин, что соответствует торможению прогрессирования опухоли [60]. Аллоферон усили-

<sup>4</sup> Артемова О.И. Оптимизация ведения пациенток с патологиями шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека. Дис. ... канд. мед. наук. Самара; 2021.

вал ингибирующую активность доксорубина в пролиферации опухолевых клеток линии P388D1 (макрофагоподобная клеточная линия мыши с лимфомой) [63].

В эксперименте подтверждена противоопухолевая активность аллоферона-1 у мышей линии DBA/2, которым были трансплантированы клетки мышшиной лейкемии линии P388. Аллоферон-1 применялся отдельно или в комбинации с традиционной цитотоксической химиотерапией (смесь циклофосфамида, доксорубина и винкристина). Монотерапия препаратом продемонстрировала умеренную противоопухолевую активность, сопоставимую с низкодозовой химиотерапией. При сочетании аллоферона-1 и цитотоксических лекарственных препаратов в режиме пульсовой иммунохимиотерапии комбинированная противоопухолевая активность явно превосходила активность методов лечения, применяемых по отдельности [70, 71].

Проведен ряд клинических исследований, продемонстрировавших целесообразность использования аллоферона при различных формах рака шейки матки, этиопатогенез которого обусловлен инфекцией ВПЧ. Иммунокоррекция аллофероном (1 мг № 6 подкожно ч/сут) в комплексной терапии пациенток с раком шейки матки стимулировала снижение уровней CD19+, T-регуляторных (Treg) клеток, активированных CD3+HLA-DR+ клеток, что соответствует минимизации воспалительного компонента патофизиологии [72]. Аллоферон совместно с изолированным лазерным лечением предопухолевых заболеваний шейки матки (n=177, генотипы ВПЧ высокой канцерогенности) позволил достигнуть эффективность лечения 95,7% и предупредить рецидивы [61].

Аллоферон стимулирует снижение уровней онкобелка Е6 (вирусный белок, вырабатываемый высокоонкогенными типами ВПЧ) в терапии опухолей шейки матки (n=237). Пациенткам 1-й основной группы (n=84) проводили стандартную неоадьювантную химиотерапию (НАХТ), 2-й основной группы (n=93) – модифицированную НАХТ с предварительным сеансом плазмафереза и аллоферона, 1-ю контрольную группу составили пациентки с хирургическим лечением на первом этапе (n=40), 2-ю контрольную группу – пациентки без опухоли шейки матки, положительные по ВПЧ (n=20). Наименьшие значения онкобелка Е6 зарегистрированы в группе пациенток с положительным статусом ВПЧ без опухоли шейки матки. После модифицированной НАХТ уровень белка Е6 в ткани опухоли оставался в 4,6 раза выше по сравнению с интактной тканью, однако в этой группе отмечены минимальные значения онкобелка Е6 среди всех групп пациенток с раком шейки матки. В ткани опухоли уровень онкобелка Е6 был достоверно ниже, чем в аналогичном образце 1-й основной группы (в 3,3 раза) и в 8 раз ниже по сравнению с 1-й контрольной группой. В ткани перифокальной зоны пациенток 2-й основной группы уровень белка Е6 был в 1,9 раза ниже, чем в аналогичном образце 1-й основной группы, и в 2,2 раза ниже, чем в 1-й контрольной группе. Таким образом, применение аллоферона в комплексной терапии опухолей шейки матки влияет на ключевое звено цервикального канцерогенеза [73].

Аллоферон, применяемый на фоне плазмафереза у пациенток с раком шейки матки, эффективно корректирует иммунный статус. Анализ профилей цитокинов указал на минимальные провоспалительный и неопластический компоненты у больных, прошедших терапию аллофероном (в частности, снижение уровней ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-8, ИЛ-10) [73]. Коррекция иммун-

ного статуса пациенток с раком шейки матки посредством аллоферона и плазмафереза приводила к снижению уровня Treg-лимфоцитов, а при проведении только полихимиотерапии происходило его повышение. Воспалительный и неопластический компоненты нормализовались, на что указывает достоверное уменьшение показателей ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-8, ИЛ-10 по сравнению с контролем [74].

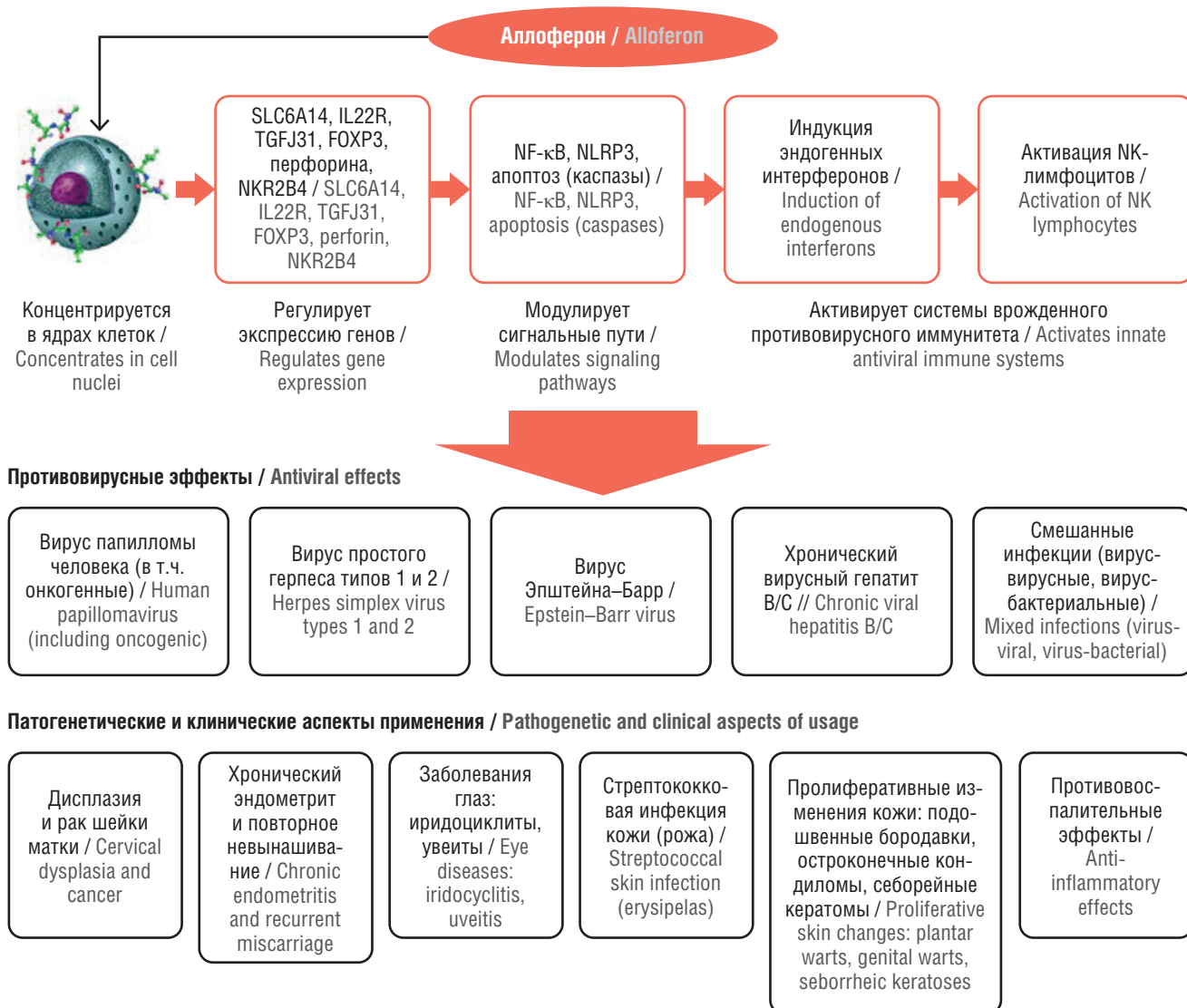
Плазмаферез и применение аллоферона в терапии пациенток с местно-распространенными формами рака шейки матки (n=72) позволяет в более короткие сроки добиться регрессии опухоли и выполнить оптимальный объем хирургических вмешательств [75]. Комбинация неоадьювантной химиотерапии с лечебным плазмаферезом и иммунотерапией дает возможность быстрее достигнуть регрессии опухоли, увеличивает безрецидивную выживаемость пациенток, снижает частоту и выраженность осложнений, ингибирует метастазирование [76].

Сопровождение аллофероном плазмафереза и неоадьювантной химиотерапии (цисплатин, блеомицин) у пациенток с раком шейки матки (n=237) показало, что максимальное количество полных регрессий опухоли наблюдалось именно при использовании аллоферона (25,8%, контроль – 3,6%). Аллоферон способствовал достижению опухоли операбельного статуса (94%, контроль – 55%) и сокращению числа необходимых для этого курсов химиотерапии: 3 курса НАХТ в контрольной группе было проведено в 69% случаев, на аллофероне – только в 22,6% случаев. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в контрольной группе составила 44,5±6,7%, в группе аллоферона – 69,3±6,4% [77].

При применении в кумулятивной дозе 24±2,0 мг (т.е. за весь курс) аллоферон эффективен при лучевой терапии рака орофарингеальной зоны у пациентов с ВПЧ-позитивным статусом. После 1-го этапа облучения у 58% больных, получавших Аллокин-Альфа®, прекратились боли, 37% перестало беспокоить чувство инородного тела в горле, 58% – запах изо рта, слабость и субфебрилитет. В контроле эффекты были достигнуты только в 23,8%, 19,0% и 28,6% случаев соответственно. Общий контролируемый эффект в основной группе установлен у 94,7% пациентов (p<0,05) при полной регрессии опухоли в 68,4% случаев и резорбции метастазов в лимфоузлах в 47,3% случаев (p<0,05), в контрольной группе при стандартной терапии – у 71,4%, 42,9% и 9,6% пациентов соответственно [78].

#### Общий вывод: фармакологические эффекты аллоферона / Key findings: pharmacological effects of alloferon

Таким образом, аллоферон, концентрируясь в ядрах клеток (в т.ч. лимфоцитов), снижает экспрессию генов белков SLC6A14, IL22R, TGFJ31, FOXP3, перфорина, NKR2B4, модулирует сигнальные пути NF-κB, NLRP3 и апоптоз через активность каспаз, индуцирует биосинтез интерферонов и активирует NK-лимфоциты. Эти аспекты фармакологического действия аллоферона стимулируют развитие выраженного противовирусного эффекта (в т.ч. против ВПЧ, ВПГ, ВЭБ, ХВГ, смешанных инфекций и др.). Противовирусные, противовоспалительные, противоопухолевые эффекты аллоферона обеспечивают клиническую эффективность в терапии различных акушерско-гинекологических патологий (поражения шейки матки, эндометрит, повторное невынашивание), мочеполовых инфекций, заболеваний глаз, пролиферативных изменений кожи (рис. 2).



**Рисунок 2.** Фармакологические эффекты аллоферона.

SLC6A14 – белок-транспортер семейства 6A14; IL-22R (англ. interleukin-22R) – интерлейкин-22R; TGFJ31 (англ. transforming growth factor J31) – трансформирующий фактор роста J31; FOXP3 (англ. forkhead box P3) – ключевой транскрипционный фактор и основной регулятор развития и функционирования регуляторных Т-клеток, подавляющих иммунный ответ и предотвращающих аутоиммунные реакции; NKR2B4 (англ. natural killer cell receptor 2B4) – рецептор клеток – естественных киллеров 2B4; NF-κB (англ. nuclear factor kappa B) – ядерный фактор каппа В; NLRP3 – криопирин, внутриклеточный белок-сенсор, формирующий инфламмасому, которая запускает врожденный иммунный ответ, включающий синтез и секрецию провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-18; NK (англ. natural killer) – естественные киллеры

**Figure 2.** Pharmacological effects of alloferon.

SLC6A14 – transporter protein of 6A14 family; IL-22R – interleukin-22R; TGFJ31 – transforming growth factor J31; FOXP3 (forkhead box P3) – a key transcription factor and major regulator of the development and function of regulatory T cells that suppress the immune response and prevent autoimmune reactions; NKR2B4 – natural killer cell receptor 2B4; NF-κB – nuclear factor kappa B; NLRP3 – cryopyrin, an intracellular sensor protein that forms an inflammasome, which triggers the innate immune response, including the synthesis and secretion of proinflammatory cytokines IL-1 and IL-18; NK – natural killer

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION**

Пептид аллоферон, индуцирующий биосинтез эндогенных интерферонов альфа и гамма, способствует улучшению иммунного статуса мужчин и женщин с различными вирусными инфекциями, включая ВПЧ (вызывает поражения шейки матки и эндометрия, провоцирующие привычный выкидыш), ВПГ, вирусы гепатита В/С, смешанные вирусные и бактериально-вирусные инфекции.

Хотя молекулярный механизм фармакологического действия аллоферона не очевиден (прежде всего, вследствие неизвестных таргетных белков-рецепторов протеома), доказательная база по аллоферону значительна (около 80 клиниче-

ских исследований, включая те, результаты которых изложены в обзорных статьях). Клинические исследования независимо подтвердили эффективность и безопасность аллоферона (препарат Аллокин-Альфа®) в терапии ВПЧ-ассоциированных дисплазий и рака шейки матки, хронического эндометрита, заболеваний глаз (иридоциклиты, увеиты), а также стрептококковой инфекции мягких тканей с вторичным иммунодефицитом.

Противовоспалительное действие органично дополняет иммуностимулирующие эффекты аллоферона, тем самым улучшая самочувствие и скорость выздоровления пациентов. Клиническая практика показала эффективность и безопасность аллоферона в составе комплексной противоопухолевой терапии рака шейки матки и профилактики этого заболевания.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 27.02.2026 В доработанном виде: 22.03.2026 Принята к печати: 26.03.2026 Опубликована: 30.03.2026	Received: 27.02.2026 Revision received: 22.03.2026 Accepted: 26.03.2026 Published: 30.03.2026
Вклад авторов	Authors' contribution
Авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	The authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. The authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Исследование проведено в рамках текущего финансирования организации	The study was conducted within the framework of the organization's current funding
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Раскрытие данных	Data sharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2026 О.А. Громова, И.Ю. Торшин; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA ( <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a> )	© 2026 O.A. Gromova, I.Yu. Torshin. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license ( <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a> )

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Сапронов Г.В., Беляева Н.М. Возможности коррекции интерферон-индуцированной лейкопении у больных хроническим гепатитом С. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2012; 4: 16–20.
- Sapronov G.V., Belyaeva N.M. Possibilities of correcting interferon-induced leukopenia in patients with chronic hepatitis C. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2012; 4: 16–20 (in Russ.).
- Справочник лекарственных средств Видаль. Аллокин-альфа®. URL: [https://www.vidal.ru/drugs/allokin-alfa\\_\\_31352](https://www.vidal.ru/drugs/allokin-alfa__31352) (дата обращения 09.12.2025).
- Vidal's Drug Directory. Allokin-alfa®. Available at: [https://www.vidal.ru/drugs/allokin-alfa\\_\\_31352](https://www.vidal.ru/drugs/allokin-alfa__31352) (in Russ.) (accessed 09.12.2025).
- Черныш С.И., Гордя Н.А. Иммунная система личинок Calliphora vicina (diptera, calliphoridae) как источник лекарственных веществ. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2011; 47 (6): 444–52.
- Chernysh S.I., Gordia N.A. Immune system of the blowworm Calliphora vicina (diptera, calliphoridae) as a source of medicines. *Zhurnal evolyutsionnoi biokhimii i fiziologii*. 2011; 47 (6): 444–52 (in Russ.).
- Торшин И.Ю. О задачах оптимизации, возникающих при применении топологического анализа данных к поиску алгоритмов прогнозирования с фиксированными корректорами. *Информатика и ее применения*. 2023; 17 (2): 2–10. <https://doi.org/10.14357/19922264230201>.
- Torshin I.Yu. On optimization problems arising from the application of topological data analysis to the search for forecasting algorithms with fixed correctors. *Informatics and Applications*. 2023; 17 (2): 2–10 (in Russ.). <https://doi.org/10.14357/19922264230201>.
- Торшин И.Ю. О формировании множеств прецедентов на основе таблиц разнородных признаков описаний методами топологической теории анализа данных. *Информатика и ее применения*. 2023; 17 (3): 2–7. <https://doi.org/10.14357/19922264230301>.
- Torshin I.Yu. On the formation of sets of precedents based on tables of heterogeneous feature descriptions by methods of topological theory of data analysis. *Informatics and Applications*. 2023; 17 (3): 2–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.14357/19922264230301>.
- Torshin I.Yu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal*. 2010; 20: 386–95. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Кобалава Ж.Д. и др. Дефицит магния и гиперкоагуляционные состояния: метрический анализ данных выборки пациентов 18–50 лет лечебно-профилактических учреждений России. *Кардиология*. 2018; 58 (4): 22–35. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.4.10106>.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kobalava Zh.D., et al. Deficit of magnesium and states of hypercoagulation: intellectual analysis of data obtained from a sample of patients aged 18–50 years from medical and preventive facilities in Russia. *Kardiologiya*. 2018; 58 (4): 22–35 (in Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.4.10106>.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В. и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен “fake news”. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (2): 146–63. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021>.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., et al. Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of “fake news”. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya/FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (2): 146–63 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021>.
- Хисматуллина З.Р., Мустафина Г.Р., Тергулова Г.А. и др. Использование препарата Аллокин-альфа в комплексном лечении папилломавирусных поражений аногенитальной области у женщин. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011; 6 (3): 111–4.

- Khismatullina Z.R., Mustafina G.R., Teregulova G.A., et al. Allokin-alpha application in combination treatment for papilloma-associated lesions of anogenital region in female patients. *Bashkortostan Medical Journal*. 2011; 6 (3): 111–4 (in Russ.).
10. Анохова Л.И., Белокрыницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Маслова Т.М. Инновационный подход к терапии пациенток с вирусом папилломы человека высокого риска, применяющих аллокин-альфа. *Медицинский совет*. 2021; 13: 199–205. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-199-205>.
- Anokhova L.I., Belokrinitskaya T.Y., Belozertseva E.P., Maslova T.M. An innovative approach to the treatment of high-risk HPV patients using allokin-alpha. *Meditsinskiy sovet / Medical Council*. 2021; 13: 199–205 (in Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-199-205>.
11. Самышева Е.В., Матюшкина Л.С., Нагорнюк С.Г., Москалюк О.В. Опыт применения аллокина-альфа в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2010; 2: 49–51.
- Samysheva E.V., Matyushkina L.S., Nagornyuk S.G., Moskalyuk O.V. The use of allokin-alpha in the treatment of genital human papilloma virus infection in women. *Public Health of the Far East*. 2010; 2: 49–51 (in Russ.).
12. Иващенко М.Д., Меженина М.А., Тищенко М.С., Федорова Н.В. Клиническая эффективность препаратов аллоферона в лечении папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста. *Terra Medica Nova*. 2009; 2: 36–40.
- Ivaschenko M.D., Mezhenina M.A., Tishchenko M.S., Fedorova N.V. Clinical efficacy of alloferon preparations in the treatment of human papillomavirus infection in women of reproductive age. *Terra Medica Nova*. 2009; 2: 36–40 (in Russ.).
13. Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А. Аллоферон в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Акушерство и гинекология*. 2014; 6: 79–82.
- Dovletkhanova E.R., Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Mezhevitynova E.A. Experience with allokin-alpha in the treatment of human papillomavirus-associated diseases. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 6: 79–82 (in Russ.).
14. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Спиридоненко В.В. Рациональная терапия рецидивов папилломавирусных поражений половых органов у мужчин. *Здоровье мужчины*. 2015; 1: 112.
- Gorpyuchenko I.I., Gurzhenko Y.N., Spirydonenko V.V. Rational therapy relapse papillomavirus genital lesions in men. *Men's Health*. 2015; 1: 112 (in Russ.).
15. Спиридоненко В.В., Хомутов Д.В., Арсиенко Л.С. Терапия папилломавирусных поражений половых органов у мужчин. *Здоровье мужчины*. 2012; 4: 118.
- Spiridonenko V.V., Khomutov D.V., Arsienko L.S. Treatment of human papillomavirus lesions of the genital organs in men. *Men's Health*. 2012; 4: 118 (in Russ.).
16. Проценко О.А. Оптимизация лечения пролифераций кожи, индуцированных вирусом папилломы человека. *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии*. 2013; 4: 93–7.
- Protsenko O.A. Optimisation of therapy for proliferation of skin induced by human papilloma virus. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, and Cosmetology*. 2013; 4: 93–7 (in Russ.).
17. Волошин Р.Н., Проценко О.А., Диденко И.В., Снитко А.В. Оптимизация лечения пролифераций кожи, индуцированных вирусом папилломы человека. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021; 1: 75–9. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-1-75-79>.
- Voloshin R.N., Protsenko O.A., I.V., Snitko A.V. Optimization of treatment for HPV-induced skin proliferation. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2021; 1: 75–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-1-75-79>.
18. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Тогонидзе А.А. и др. Применение противовирусной терапии в комплексном лечении пациентов с веррукозной формой лейкоплакии. *Клиническая стоматология*. 2017; 1: 16–9.
- Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Tognidze A.A., et al. Anti-viral therapy application in comprehensive treatment of patients with verruciform leukokeratosis. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2017; 1: 16–9 (in Russ.).
19. Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В., Мамедов В.К., Паленый А.И. Эффективность аллоферона в комплексной терапии хронического рецидивирующего папилломавирусного цистита. *Урология*. 2021; 4: 35–40. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.4.35-40>.
- Ibishev Kh.S., Krakhotkin D.V., Mamedov V.K., Paleny A.I. The effectiveness of alloferon in the complex therapy of chronic recurrent papillomavirus cystitis. *Urologiya*. 2021; 4: 35–40 (in Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2021.4.35-40>.
20. Жук С.И., Таран О.А., Кошмеринская А.Н. Современные подходы к диагностике и терапии цервикальной неоплазии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. *Здоровье женщины*. 2012; 5: 134.
- Zhuk S.I., Taran O.A., Koshmerynska A.N. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cervical neoplasia associated with papillomavirus infection. *Women's Health*. 2012; 5: 134 (in Russ.).
21. Гайдук С.Н., Фолькерт И.Г., Комиссарова О.Н., Баласанян В.Г. Значение включения иммуномодуляторов в комплексное лечение папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 6: 1006.
- Gaidukov S.N., Folkert I.G., Komissarova O.N., Balasanyan V.G. The value of including immunomodulators in the comprehensive treatment of human papillomavirus infection of the genitals of women. *Modern Problems of Science and Education*. 2014; 6: 1006 (in Russ.).
22. Зароченцева Н.В., Меньшикова Н.С., Джиджихия Л.К. и др. Возможности применения препарата Аллокин-альфа у больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I–II степени. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013; 13 (5): 95–8.
- Zarochentseva N.V., Men'shikova N.S., Dzhdzhikhia L.K., et al. Possibilities of using Allokin-alpha in patients with cervical intraepithelial neoplasias grade I–II. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013; 13 (5): 95–8 (in Russ.).
23. Кононенко Т.С., Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А. Комбинированная терапия ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. 2024; 1: 26–33. [https://doi.org/10.46393/27826392\\_2024\\_1\\_26](https://doi.org/10.46393/27826392_2024_1_26).
- Kononenko T.S., Karahalys L.Yu., Penzhoyan G.A. Combination therapy for HPV-associated cervical diseases. *Issues of Practical Colposcopy. Genital Infections*. 2024; 1: 26–33 (in Russ.). [https://doi.org/10.46393/27826392\\_2024\\_1\\_26](https://doi.org/10.46393/27826392_2024_1_26).
24. Виноградова О.П., Андреева Н.А., Епифанова О.В., Артёмова О.И. Отдаленный эффект применения противовирусной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий II степени. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2022; 9 (4): 239–46. <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-239-246>.
- Vinogradova O.P., Andreeva N.A., Epifanova O.V., Artemova O.I. Long-term effect of antiviral therapy for grade II cervical intraepithelial neoplasia. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022; 9 (4): 239–46 (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-239-246>.
25. Епифанова О.В., Виноградова О.П., Андреева Н.А. Особенности консервативной иммунопротивовирусной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I степени. *Акушерство и гинекология*. 2020; 3: 174–80. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.3.174-180>.
- Epifanova O.V., Vinogradova O.P., Andreeva N.A. Immune antiviral drug therapy in patients with hpv-associated cervical intraepithelial neoplasia grade I. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; 3: 174–80 (in Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.3.174-180>.
26. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Синицына О.В. Эксцизионные вмешательства при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки: особенности предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных. *Вопросы гинекологии, акушерства*

- и перинатологии. 2017; 16 (1): 46–54. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-1-46-54>.
- Podzolkova N.M., Sozaeva L.G., Sinitsyna O.V. Excision interventions in HPV-associated diseases of the cervix: specificities of preoperative preparation and postoperative follow-up of patients. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2017; 16 (1): 46–54 (in Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-1-46-54>.
27. Лигирда Н.Ф., Кротевиц М.С., Свинцицкий В.С., Скорода Л.В. К вопросу диагностики и лечения дисплазий шейки матки, которые сопровождаются кератозом. *Здоровье женщины*. 2016; 6: 110.
- Lygyrda N.F., Krotevich M.S., Svintsitskiy V.S., Skoroda L.V. For the diagnosis and treatment cervical dysplasia, which are accompanied by keratosis. *Women's Health*. 2016; 6: 110 (in Russ.).
28. Короленкова Л.И. Снижение вирусной нагрузки, определенной методом гибридного захвата, у больных тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки, как результат эффективной предэксцизионной терапии аллокином-альфа. *Акушерство и гинекология*. 2012; 4-2: 78–82.
- Korolenkova L.I. Effective preexcision allokine-alpha therapy-induced reduction in the viral load determined by the hybrid capture assay in patients with severe cervical intraepithelial neoplasias. *Obstetrics and Gynecology*. 2012; 4-2: 78–82 (in Russ.).
29. Кононова И.Н., Карева Е.Н., Доброхотова Ю.Э. Противовирусный препарат аллоферон в лечении пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями: обзорный анализ исследований. *Женское здоровье и репродукция*. 2023; 2: 19–31.
- Kononova I.N., Kareva E.N., Dobrokhotova Yu.E. Alloferon antiviral drug studies in the treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasias: a systematic review. *Women's Health and Reproduction*. 2023; 2: 19–31 (in Russ.).
30. Виноградова О.П., Андреева Н.А., Епифанова О.В., Артёмова О.И. Эффективность применения иммунопротивовирусной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий I степени на фоне папилломавирусной инфекции. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2021; 8 (3): 155–66. <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-3-155-166>.
- Vinogradova O.P., Andreeva N.A., Epifanova O.V., Artemova O.I. Efficacy of immunological antiviral therapy for papillomavirus-associated grade I cervical intraepithelial neoplasia. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2021; 8 (3): 155–66 (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-3-155-166>.
31. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013; 13 (5): 21–7.
- Zarochentseva N.V., Arshakian A.K., Men'shikova N.S., Titchenko Yu.P. Chronic endometritis: etiology, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013; 13 (5): 21–7.
32. Chen S., Zhu L., Fang X., et al. Alloferon mitigates LPS-induced endometritis by attenuating the NLRP3/CASP1/IL-1 $\beta$ /IL-18 signaling cascade. *Inflammation*. 2025; 48 (2): 730–46. <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02083-6>.
33. Соснова Е.А. Прегравидарная подготовка пациенток с вирусными инфекциями. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011; 10 (5): 72–8.
- Sosnova E.A. Pregravid preparation of patients with viral infections. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2011; 10 (5): 72–8 (in Russ.).
34. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. и др. Вирус-ассоциированный хронический эндометрит: возможности терапии. *Гинекология*. 2022; 24 (5): 348–54. <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.5.201693>.
- Tapil'skaya N.I., Tolibova G.Kh., Tral T.G., et al. Virus-associated chronic endometritis: treatment options. *Gynecology*. 2022; 24 (5): 348–54 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.5.201693>.
35. Kuczer M., Dziubasik K., Midak-Siewirska A., et al. Studies of insect peptides alloferon, Any-GS and their analogues. Synthesis and antiherpes activity. *J Pept Sci*. 2010; 16 (4): 186–9. <https://doi.org/10.1002/psc.1219>.
36. Абидов М.Т., Карданова Л.В., Понежева Ж.Б. Оптимизация терапии рецидивирующей герпесной инфекции. *Доклады Адыгской (Черкесской) Международной академии наук*. 2015; 17 (1): 88–93.
- Abidov M.T., Kardanova L.V., Ponezheva Zh.B. Optimization of therapy for recurrent herpes infection. *Adyge International Scientific Journal*. 2015; 17 (1): 88–93 (in Russ.).
37. Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Некрасов П.А.Г., Полонская Н.Ю. Эффективность терапии заболеваний гениталий при сочетании папилломавирусной и герпесвирусной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2014; 9: 90–7.
- Rogovskaya S.I., Bebneva T.N., Nekrasov P.I., Polonskaya N.Yu. Efficiency of therapy for genital diseases concurrent with papillomavirus and herpesvirus infections. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 9: 90–7 (in Russ.).
38. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Новое поколение противовирусной терапии при рецидивирующем простом герпесе. *Эффективная фармакотерапия*. 2012; 18: 36–43.
- Shulzhenko A.E., Zuykova I.N. New generation of antiviral therapy for recurrent herpes simplex. *Effective Pharmacotherapy*. 2012; 18: 36–43 (in Russ.).
39. Ершов Ф.И., Исаков В.А., Беккер Г.П. и др. Эффективность аллокина-альфа в терапии генитального герпеса. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2007; S2: 25–9.
- Yershov F.I., Isakov V.A., Bekker G.P., et al. Efficacy of allokinalpha in therapy for genital herpes. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2007; S2: 25–9 (in Russ.).
40. Овчинникова М.А., Липатов И.С., Санталова Г.В. и др. Влияние прегравидарной и антенатальной профилактики рецидивов герпетической инфекции на течение беременности и состояние здоровья новорожденных. *Практическая медицина*. 2017; 10: 93–8.
- Ovchinnikova M.A., Lipatov I.S., Santalova G.V., et al. Influence of pregravid and prenatal prevention of herpetic infection recurrences on the course of pregnancy and infant health. *Practical Medicine*. 2017; 10: 93–8 (in Russ.).
41. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Авакумова Ж.В. и др. Эффекты аллоферона (аллокина) в терапии метаболического синдрома (пилотное исследование). *Медицинский академический журнал*. 2019; 19 (1S): 212–5.
- Didkovsky N.A., Malashenkova I.K., Abakumova J.V., et al. The effects of alloferon (allokin) in the therapy of metabolic syndrome (a pilot study). *Medical Academic Journal*. 2019; 19 (1S): 212–5 (in Russ.).
42. Мокеева М.В. Влияние индукторов интерференообразования и активаторов системы естественных киллеров на клинико-лабораторные показатели иммунокомпрометированных пациентов Самарской области с хронической непрерывно-рецидивирующей герпесвирусной инфекцией половых органов и мочеполового тракта. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2011; 2-2: 45–6.
- Mokeyeva M.V. Influence of the interferon formation inducers and natural killers system activators upon clinical laboratory data of the immune compromised patients with chronic recurrent genital and urogenital herpes virus infection in the Samara Region. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2011; 2-2: 45–6 (in Russ.).
43. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Возможности совершенствования терапии урогенитальной бактериально-вирусной инфекции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016; 15 (1): 28–33. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615128-33>.
- Perlamutrov Yu.N., Chernova N.I. The potential of improving the treatment of bacterial and viral urogenital infections. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2016; 15 (1): 28–33 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201615128-33>.
44. Ткаченко Е., Духовлинов И. Применение Аллокина-альфа в лечении мужчин с инфекциями, передаваемыми половым путем. *Врач*. 2009; 11: 93–5.

- Tkachenko E., Dukhovlinov I. Use of Allokin-alfa in the treatment of males with sexually transmitted infections. *Vrach / The Doctor*. 2009; 11: 93–5 (in Russ.).
45. Акимов О.В., Костромеев С.А., Дышковец А.А. Опыт применения аллокина-альфа в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, осложненных экскреторно-токсической формой бесплодия. *Урология*. 2013; 1: 57–62.
- Akimov O.V., Kostromeyev S.A., Dyshkovets A.A. Experience of use of allokin-alfa in the treatment of genitourinary infections complicated by excretory-toxic infertility. *Urologia*. 2013; 1: 57–62 (in Russ.).
46. Бобрицкая В.В., Грищенко О.В., Черняк О.Л. Природные механизмы иммунитета в процессе элиминации вирусной инфекции. *Здоровье женщины*. 2017; 1: 44.
- Bobrytska V.V., Grishchenko O.V., Chernyak O.L. Natural mechanism of immunity in the elimination process of virus infection. *Women's Health*. 2017; 1: 44 (in Russ.).
47. Дуда А.К., Коцюбайло Л.П., Окрузнов Н.В. Применение противовирусного препарата нового поколения Аллокин-альфа в терапии социально значимых вирусных инфекций. *Актуальная инфектология*. 2014; 4: 32–41.
- Duda A.K., Kotsiubailo L.P., Okruzhnov N.V. Using antiviral drug of new generation, Allokin alfa, in the therapy for socially significant viral infections. *Aktual'naya infektologiya / Current Infectology*. 2014; 4: 32–41 (in Russ.).
48. Мязин Р.Г., Хабибуллин Э.Р. Противовирусный препарат Аллокин-альфа как стимулятор лейкопоэза у больных хроническими вирусными гепатитами В и С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009; 19 (5 S34): 98.
- Myazin R.G., Khabibullin E.R. Antiviral drug Allokin-alpha as a stimulator of leukopoiesis in patients with chronic viral hepatitis B and C. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009; 19 (5 S34): 98 (in Russ.).
49. Мязин Р.Г. Применение препарата Аллокин-альфа для стимуляции лейкопоэза у больных хроническими вирусными гепатитами В и С. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2012; 3: 72–5.
- Myazin R.G. Use of Allokin-alpha to stimulate leucopoiesis in patients with chronic viral hepatitis B and C. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2012; 3: 72–5 (in Russ.).
50. Коновалова Н.В., Храменко Н.И., Величко Л.Н. Клиническое состояние глаз и динамика тканевого иммунитета у больных иридоциклитом под влиянием противовирусного препарата Аллокин-альфа. *Точка зрения. Восток – Запад*. 2017; 3: 57–60.
- Konovалova N.V., Khramenko N.I., Velichko L.N. Clinical eye condition and tissue immunity dynamics of patients with iridocyclitis under the influence of antiviral drug Allokin-alpha. *Point of View. East – West*. 2017; 3: 57–60 (in Russ.).
51. Липковская И.В., Копча Ю.В., Копча В.С. Современная иммунотропная терапия больных розеями. *Актуальная инфектология*. 2015; 3: 38–4.
- Lipkovska I.V., Koptcha Yu.V., Koptcha V.S. Modern immunotropic therapy of patients with erysipelas. *Aktual'naya infektologiya / Current Infectology*. 2015; 3: 38–4.
52. Роговский В.С., Кукушкина А.Д., Бойко А.Н. Иммунный ответ на вирус Эпштейна–Барр как этиологический фактор и терапевтическая мишень при рассеянном склерозе. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025; 27 (1): 43–9. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-27-1-43-49>.
- Rogovskii V.S., Kukushkina A.D., Boyko A.N. Immune response against Epstein-Barr virus as an etiologic factor and therapeutic target for multiple sclerosis. *Extreme Medicine*. 2025; 27 (1): 43–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2025-27-1-43-49>.
53. Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Калашникова А.А. Применение Аллокина-альфа в лечении хронической герпесвирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2019; 9 (4): 84–94. <https://doi.org/10.18565/epidem.2019.9.4.84-94>.
- Rakityanskaya I.A., Riabova T.S., Kalashnikova A.A. Use of Allokin-alpha in the treatment of chronic herpesvirus infection in adults. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2019; 9 (4): 84–94 (in Russ.). <https://doi.org/10.18565/epidem.2019.9.4.84-94>.
54. Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Тоджибаев У.А., Калашникова А.А. Новые подходы в лечении хронической вирусной Эпштейна–Барр инфекции. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2019; 6 (1): 19–26. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-1-19-26>.
- Rakityanskaya I.A., Ryabova T.S., Todzhibaev U.A., Kalashnikova A.A. New approaches in the treatment of chronic viral Epstein–Barr infection. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2019; 6 (1): 19–26 (in Russ.). <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-1-19-26>.
55. Сухинин А.А., Гумберидзе М.М. Биохимическая картина крови больных алеутской болезнью норок под действием аллоферона. *Международный вестник ветеринарии*. 2022; 4: 42–7. <https://doi.org/10.52419/ISSN2072-2419.2022.4.42>.
- Sukhinin A.A., Gumberidze M.M. Biochemical blood parameters of patients with Aleutian mink disease under the influence of alloferon. *International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2022; 4: 42–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.52419/ISSN2072-2419.2022.4.42>.
56. Сухинин А.А., Гумберидзе М.М., Макавчик С.А. и др. Алеутская болезнь норок: эффективность иммунокорректирующей терапии. *Сельскохозяйственная биология*. 2022; 57 (2): 384–97. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2022.2.384rus>.
- Sukhinin A.A., Gumberidze M.M., Makavchik S.A., et al. Aleutian mink disease: the effectiveness of immunocorrective therapy. *Agricultural Biology*. 2022; 57 (2): 384–97 (in Russ.). <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2022.2.384rus>.
57. Appiah C., Chen S., Pori A.I., et al. Study of alloferon, a novel immunomodulatory antimicrobial peptide (AMP), and its analogues. *Front Pharmacol*. 2024; 15: 1359261. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1359261>.
58. Плещак В.А., Кожухарова И.В., Арцыбашева И.В. и др. Ростмодулирующее и цитотоксическое действие пептида из гемолимфы личинок мухи Calliphora vicina (Diptera, Calliphoridae) in vitro. *Цитология*. 2010; 52 (12): 1005.
- Pleskach V.A., Kozhukharova I.V., Artsybasheva I.V., et al. Growth modulating and cytotoxic effects of the peptide from hemolymph of blow fly Calliphora vicina (Diptera, Calliphoridae) in vitro. *Tsitologiya*. 2010; 52 (12): 1005 (in Russ.).
59. Jo H., Lee D., Go C., et al. Alloferon affects the chemosensitivity of pancreatic cancer by regulating the expression of SLC6A14. *Biomedicines*. 2022; 10 (5): 1113. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051113>.
60. Agura T., Jo H., Shin S., et al. Alloferon and IL-22 receptor expression regulation on the pathogenesis of imiquimod-induced psoriasis. *Sci Rep*. 2025; 15 (1): 6671. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90961-w>.
61. Ковчур П.И., Бахлаев И.Е., Олейник Е.К. и др. Противовирусная терапия в комплексном лечении предопухолевых заболеваний шейки матки с хронической ВПЧ-инфекцией. *Медицинский академический журнал*. 2011; 11 (2): 86–96.
- Kovchur P.I., Bahlaev I.E., Oleinik E.K., et al. Antivirus therapy in the complex treatment of preneoplastic cervix uteri diseases with chronicle HPV-infection. *Medical Academic Journal*. 2011; 11 (2): 86–96 (in Russ.).
62. Bae S., Oh K., Kim H., et al. The effect of alloferon on the enhancement of NK cell cytotoxicity against cancer via the up-regulation of perforin/granzyme B secretion. *Immunobiology*. 2013; 218 (8): 1026–33. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.12.002>.
63. Ryu M.J., Anikin V., Hong S.H., et al. Activation of NF-kappaB by alloferon through down-regulation of antioxidant proteins and I kappa Balpha. *Mol Cell Biochem*. 2008; 313 (1-2): 91–102. <https://doi.org/10.1007/s11010-008-9746-0>.
64. Qiao S., Zhang X., Chen Z., et al. Alloferon-1 ameliorates estrogen

- deficiency-induced osteoporosis through dampening the NLRP3/caspase-1/IL-1 $\beta$ /IL-18 signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2023; 124 (Pt B): 110954. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110954>.
65. Zhang X., Retyunskiy V., Qiao S., et al. Alloferon-1 ameliorates acute inflammatory responses in  $\lambda$ -carrageenan-induced paw edema in mice. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 16689. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20648-z>.
66. Jeon J., Kim Y., Kim H., et al. Anti-inflammatory effect of alloferon on ovalbumin-induced asthma. *Immune Netw.* 2015; 15 (6): 304–12. <https://doi.org/10.4110/in.2015.15.6.304>.
67. Kim H., Im J.P., Kim J.S., et al. Alloferon alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis. *Immune Netw.* 2015; 15 (3): 135–41. <https://doi.org/10.4110/in.2015.15.3.135>.
68. Rykaczewska-Czerwinska M., Oles P., Oles M., et al. Effect of alloferon 1 on central nervous system in rats. *Acta Pol Pharm.* 2015; 72 (1): 205–11.
69. Kim Y., Lee S.K., Bae S., et al. The anti-inflammatory effect of alloferon on UVB-induced skin inflammation through the down-regulation of pro-inflammatory cytokines. *Immunol Lett.* 2013; 149 (1-2): 110–8. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.09.005>.
70. Плещак В.А., Кожухарова И.В., Алексеенко Л.Л. и др. Регуляция пролиферации и жизнеспособности опухолевых клеток in vitro аллофероном-1 и аллостатином-1. *Цитология.* 2011; 53 (3): 250–8.
- Pleskach V.A., Kozhucharova I.V., Alekseenko L.L., et al. Regulation of proliferation and viability of tumor cells in vitro by alloferon-1 and allostatin-1. *Tsitologiya.* 2011; 53 (3): 250–8.
71. Chernysh S., Irina K., Irina A. Anti-tumor activity of immunomodulatory peptide alloferon-1 in mouse tumor transplantation model. *Int Immunopharmacol.* 2012; 12 (1): 312–4. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.10.016>.
72. Меньшенина А.П., Златник Е.Ю., Загора Г.И. и др. Динамика иммунного статуса больных раком шейки матки при проведении иммунокоррекции с применением медикаментозных и немедикаментозных методов. *Современные проблемы науки и образования.* 2015; 5: 305.
- Menshenina A.P., Zlatnik E.Yu., Zakora G.I., et al. Dynamics of immune status of patients with cervical cancer during immunocorrection using drug and non-drug methods. *Modern Problems of Science and Education.* 2015; 5: 305 (in Russ.).
73. Франциянц Е.М., Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И. и др. Влияние модифицированной неоадьювантной химиотерапии на уровень онкобелка E6 в ткани опухоли шейки матки, инфицированной ВПЧ. *Вопросы онкологии.* 2021; 67 (4): 531–7. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-4-531-537>.
- Frantsiyants E.M., Menshenina A.P., Moiseenko T.I., et al. Effect of modified neoadjuvant chemotherapy on levels of E6 oncoprotein in HPV-infected cervical tumor tissue. *Voprosy onkologii / Problems in Oncology.* 2021; 67 (4): 531–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-4-531-537>.
74. Златник Е.Ю., Меньшенина А.П., Загора Г.И. и др. Иммунный статус больных раком шейки матки при проведении иммунокоррекции с применением аллокина-альфа и плазмафереза. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017; 12 (1): 44–8. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12012>.
- Zlatnik E.Yu., Menshenina A.P., Zakora G.I., et al. Immune status of patients with cervical cancer during immunocorrection using allokina-alpha and plasmapheresis. *Medical News of the North Caucasus.* 2017; 12 (1): 44–8. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12012>.
75. Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Шихлярова А.И. и др. Влияние плазмафереза и неспецифической иммунотерапии на результаты лечения больных местно-распространенными формами рака шейки матки. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке.* 2016; 18 (7): 50–3.
- Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Shihlyarova A.I., et al. Plasmapheresis and nonspecific immunotherapy effects on treatment of patients with locally advanced forms of cervical cancer. *The Journal of Scientific Articles Health and Education Millennium.* 2016; 18 (7): 50–3 (in Russ.).
76. Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Франциянц Е.М. и др. Сравнительная оценка различных модификаций предоперационной полихимиотерапии у больных местно-распространенным раком шейки матки. *Фундаментальные исследования.* 2015; 1-8: 1629–33.
- Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Frantsiyants E.M., et al. Comparative assessment of various modifications preoperative polychemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Fundamental Research.* 2015; 1-8: 1629–33 (in Russ.).
77. Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Франциянц Е.М. и др. Влияние модифицированной неоадьювантной химиотерапии на результаты комплексного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021; 5 (8): 531–7. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-8-531-537>.
- Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Frantsiyants E.M., et al. The impact of modified neoadjuvant chemotherapy on the complex treatment results of patients with locally advanced cervical cancer. *RMJ. Medical Review.* 2021; 5 (8): 531–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-8-531-537>.
78. Франциянц Е.М., Розенко Л.Я., Гусев В.И. и др. Первый опыт использования индуктора эндогенных интерферонов на этапах лучевой терапии рака орофарингеальной зоны. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2020; 4 (3): 161–8. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-3-161-168>.
- Frantsiyants E.M., Rozenko L.Ya., Gusev V.I., et al. The first experience with the inductor of endogenous interferons for the radiotherapy of oropharyngeal cancer. *RMJ. Medical Review.* 2020; 4 (3): 161–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-3-161-168>.

#### Сведения об авторах / About the authors

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / Olga A. Gromova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833. E-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com).

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н. / Ivan Yu. Torshin, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.