

**ТЕХНОЛОГИЯ ЭЛЕКТРОННО-ЛУЧЕВОГО СИНТЕЗА КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ
НАПРАВЛЕНИЕ В РАЗРАБОТКЕ ИММОБИЛИЗИРОВАННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ
ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
(обзор литературы)**

Д.Н. КИНШТ*, П.Г. МАДОНОВ*, А.Г. ЛАСТОВЕЦКИЙ**, К.Ю. КИТАНИНА***, В.В. УДУТ****

*ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России»,
Красный пр., 52, г. Новосибирск, 630091, Россия, e-mail: kinsht@scpb.ru

**Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения,
ул. Добролюбова, 11, Москва, 127254, Россия

***Тулский государственный университет, пр-т Ленина, д. 92, Тула, 300028, Россия

****ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга,
пр. Ленина, 3, г. Томск, 634028, Россия

Аннотация. В обзоре представлены современные сведения о применении интерферонов в терапии заболеваний пищеварительной системы, фармакологических свойствах иммобилизованных на инертных носителях биологически активных веществ, технологии электронно-лучевого синтеза, а также фармакологических свойствах белков, иммобилизованных с помощью электронно-лучевой технологии.

В настоящее время представляется перспективным применение в практической медицине пегилированных белковых молекул, обладающих биологической активностью. У иммобилизованных на полимерных носителях препаратов изменяются не только фармакокинетические параметры, конъюгация молекул с полиэтиленоксидом может также изменять фармакодинамические свойства полученных веществ. Химическая иммобилизация белковых веществ в части случаев с успехом может быть заменена технологией электронно-лучевой иммобилизации, значительно снижающей себестоимость лекарственных препаратов. В обзоре представлены различия фармакологических свойств иммобилизованных биологически активных веществ белковой природы от свойств исходных белков. Решение задачи, связанной с биодоступностью белковых препаратов при пероральном применении, успешно может быть осуществлено с помощью использования технологии электронно-лучевого синтеза. Применение этой технологии для создания препаратов на основе интерферона может обеспечить адресную доставку молекул интерферона в органы пищеварительной системы при пероральном приеме.

Ключевые слова: интерферон, интерферон $\alpha 2$ -b, интерферон λ , иммобилизация, энтеровирусная инфекция, гепатит С.

**TECHNOLOGY OF ELECTRON-BEAM SYNTHESIS AS A PERSPECTIVE DIRECTION
IN DEVELOPMENT OF IMMOBILIZED INTERFERONS FOR ORAL USE
(literature report)**

D.N. KINSHT*, P.G. MADONOV*, A.G. LASTOVECKIY**, K.YU. KITANINA***, V.V. UDUT****

*Novosibirsk State Medical University, Krasny av., 52, Novosibirsk, 630091, Russia

**Central Research Institute to Organizations and Informatization of the Public Health,
Dobrolyubov str., 11, Moscow, 127254, Russia

***Tula State University, Lenin av. 92, Tula, 300028, Russia

****Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,
Lenin av., 3, Tomsk, 634028, Russia

Abstract. The review presents modern information on the use of interferons in the therapy of diseases of the digestive system, the pharmacological properties of biologically active substances immobilized on inert carriers, the technology of electron-beam synthesis, as well as the pharmacological properties of proteins immobilized by electron beam technology.

At present, it seems promising to use pegylated biological active protein molecules in practical medicine. Immobilized on polymeric carriers drugs change not only the pharmacokinetic parameters, since the conjugation of molecules with polyethylene oxide can also change the pharmacodynamic properties of the obtained substances. In some cases, the chemical immobilization of protein substances can be successfully replaced by the technology of electron beam immobilization, which significantly reduces the cost of medicines. The review presents the differences in the pharmacological properties of immobilized biologically active substances of the

protein nature from the properties of the original proteins. Using the technology of electron-beam synthesis can help in solving the problem associated with the bioavailability of protein preparations under oral use. The use of this technology to create drugs based on interferon can provide targeted delivery of interferon molecules to the digestive system organs under oral administration.

Key words: interferon, interferon α 2-b, interferon λ , immobilization, enterovirus infection, hepatitis C.

Применение интерферонов в терапии заболеваний пищеварительного тракта. На данный момент в практической медицине представлены два поколения лекарственных препаратов на основе *интерферона* (ИФН) α . Препараты первого поколения имеют природное происхождение, производятся в виде смеси субтипов ИФН α , например, Веллферон (*Wellferon, Glaxo-Wellcome*, Великобритания). Здесь источником цитокина являются линии лимфобластоидных клеток, продуцирующих белок в больших количествах. Основным компонент получаемой субстанции – ИФН α -2. Лейкоцитарный ИФН производят из массы лейкоцитов донорской крови после инфицирования вирусом Сендаи. Здесь основные компоненты – ИФН α -1, ИФН α -2, ИФН α -4 и ИФН ω , составляющие 95 % смеси. Это препараты «Локферон», «*Interferon Alfa n active*» (*Bionative*, Швеция), «Алферон» (США) и др. Нет нужды уточнять, что возможности масштабного производства данных препаратов ограничены.

Большая группа лекарственных препаратов – это препараты второго поколения – разработана на основе рекомбинантного ИФН α . Он отличается от нативного отсутствием гликозильной группы в молекуле. Кроме того, допускаются различные замены в первичной последовательности ИФН α , не меняющие его биологической активности, но в тоже время увеличивающие стабильность белка либо облегчающие технологию его получения. Использование генно-инженерных технологий – это ключ к дешевому способу получения высокоочищенного белка, причем определенного субтипа, в количествах, способных удовлетворить все возрастающие потребности медицины и с заданными потребительскими свойствами. На основе рекомбинантного ИФН α -2b созданы лекарственные препараты Интрон-А, Пегинтрон, Реальдирон, отечественные препараты Виферон, Альтевир (Фармапарк), Интераль и Лайфферон (Вектор-Медика), Лаферобион (Биофарма), Интерфераль и др.

В настоящее время ИФН применяют, в основном, в терапии вирусных гепатитов. Комбинированная терапия пегилированными ИФН α -2 (α -2a – «Пегасис», α -2b – «Пегинтрон») в сочетании с рибавирином в настоящее время является стандартом лечения хронического вирусного гепатита С [58], в том числе и у пациентов с ВИЧ-инфекцией [56]. В то же время более чем в 15 % случаев проведения терапии приходится отказываться от проведения такой терапии у пациентов в связи с большим количеством осложнений, затрагивающих различные органы и системы [68].

Имеются сведения о возможности использования в качестве нового перспективного подхода к терапии целого ряда опухолей ИФН λ , причем, как и в случае с гепатитом С, терапия ИФН λ может оказаться менее токсичной, поскольку не все клетки организма реагируют на выработку этого цитокина, а его цитотоксичность по отношению к нормальным клеткам ограничена [67, 69].

Интерес представляют сведения об эффективности ИФН в терапии заболеваний, вызванных энтеровирусной инфекцией. Противовирусный эффект ИФН α при энтеровирусной инфекции был неоднократно показан в разных исследованиях [40, 59].

На модели восприимчивых к вирусу полиомиелита мышей применение ИФН ограничивало распространение вируса в организме [48]. В опытах на трансгенных мышах показано, что отсутствие рецепторов ИФН и запуск синтеза ИФН определяет чувствительность грызунов к энтеровирусной инфекции [57]. Мышиные ИФН α и β вводили инфицированным Коксаки В3 грызунам в дозах от 2,5 до 10 млн МЕ. Введение ИФН предупреждало потерю веса, снижало уровень вирусной нагрузки, выраженность сердечной недостаточности, повреждение миокардиоцитов, уменьшало степень воспалительной инфильтрации, предупреждало внутрижелудочковый тромбоз, а также снижало общую летальность [74].

Matsumori A. считает применение интерферонов основным направлением терапии энтеровирусной инфекции [51]. В обзоре, охватывающем подходы к терапии миокардитов, вызванных вирусом Коксаки, за последние 25 лет, показана значимая роль интерферонов.

Особенно важным признано то обстоятельство, что ИФН применяются при энтеровирусной инфекции не только как противовирусные, но и как иммуномодулирующие агенты [35].

Для клинической практики представляет интерес исследование возможности перорального применения интерферонов. Ещё в 1990 г. описаны случаи успешного местного применения ИФН α -2a у двух пациентов с афтозным стоматитом. Давность заболевания у этих пациентов была более лет, применяемая доза – 1200 МЕ [42]. В 1998 г. показана эффективность и безопасность низких доз ИФН α у детей с коревой инфекцией [49]. В 1999 г. показана эффективность малых доз ИФН α при пероральном применении. Эффективность малых доз при пероральном применении (10^2 - 10^3 МЕ), в сравнении с дозировками, применяемыми парентерально (более 10^6 МЕ) объясняется близостью к естественному пути синтеза ИФН, подобному синтезу в слизистых оболочках при заражении респираторными инфекциями [31]. Такой подход не потерял актуальность и в настоящее время [80]. Несмотря на одобрение использования ИФН па-

рентерально в больших дозах, его введение вызывает ряд побочных реакций. Введение ИФН через слизистую оболочку полости рта не вызывает побочных эффектов и обеспечивает простоту введения.

Энтеральное применение ИФН затруднено тем, что ИФН, как и другие вещества белковой природы, разрушаются в *желудочно-кишечном тракте* (ЖКТ). Чтоб избежать этого, ведутся исследования, связанные с возможностью синтеза ИФН α -2b с помощью введённых в ЖКТ *Bifidobacterium longum*. Показано, что такой подход обеспечивает повышение уровня ИФН α -2b в крови и защиту лабораторных животных от развития миокардита, вызываемого энтеровирусом Коксаки В3 [80]. Другим современным направлением исследований является разработка систем доставки интерферонов в органы пищеварительной системы, обеспечивающих повышение стабильности и биодоступности лекарственных препаратов. В литературе представлены варианты для доставки ИФН в органы пищеварительной системы: так называемый наногель, представляющий собой сетку из химически сшитых полимеров, набухающий в растворах [46], ИФН, включённый в липосомы. Однако в настоящий момент на фармацевтическом рынке не представлено той лекарственной формы энтерально вводимого ИФН, который бы показал свою значимую эффективность.

Фармакологические свойства иммобилизованных биологически активных веществ. Одной из серьёзных задач современной фармакологии является повышение эффективности лекарственных веществ с известными механизмами действия.

Одним из наиболее перспективных методов достижения данного результата является модификация свойств биологически активных веществ путем их соединения с низкомолекулярными носителями (зачастую играющими роль транспортных частиц). При этом возможность манипуляции отдельными молекулами, в том числе с помощью нанотехнологий, способна приводить к уменьшению дозы лекарства и увеличению избирательности его действия за счет изменения фармакокинетических и фармакодинамических параметров [70]. Вместе с тем применение транспортных систем зачастую делает возможным использование альтернативных путей введения даже белковых препаратов в организм, в том числе интраназально и перорально [21].

Конъюгированные с *полиэтиленгликолем* (ПЭГ) лекарственные препараты обладают низкой токсичностью, практически биоинертны, однако при их применении возможно развитие псевдоаллергических реакций, не связанных с выработкой антигенспецифичных *IgE*. При этом замедление скорости инфузии препарата при его внутривенном введении или премедикация антигистаминными либо стероидными средствами позволяет предотвратить появление данного осложнения [39].

В настоящее время активно изучаются фармакологические свойства пегилированных цитокинов. Результаты этого изучения представлены в научной литературе. В частности, с помощью описанной технологии разработан лекарственный препарат (дарбепозэтин-альфа) на основе эритропоэтина, линейно-рестриктированного фактора роста, контролирующего продукцию эритроцитов. Дарбепозэтин-альфа («Анапрекс») обладает большим периодом полувыведения по сравнению со стандартными препаратами ЭПО, благодаря чему он может назначаться однократно в одну – две недели [30]. Показан его выраженный эффект при монотерапии миелодиспластического синдрома [61], а комбинация препарата с пегфилграстимом позволяет проводить химиотерапию без трансфузии лейкоцитарного концентрата [44].

Активно ведется разработка препарата, модифицированного ПЭГ – гранулоцитарно-макрофагального *колониестимулирующего фактора* (КСФ), фармакокинетические исследования которого показали значительное увеличение времени полувыведения действующего вещества по сравнению со стандартным лекарственным препаратом [50].

Проводятся исследования влияния модифицированного ПЭГ рекомбинантного человеческого фактора роста и развития мегакариоцитов (*PEG-rHuMGDF*) на мобилизацию гемопоэтических клеток в периферическую кровь. В ходе экспериментов было выявлено, что десяти дневное назначение препарата приводит к более существенной стимуляции выхода в кровь коммитированных прогениторных клеток (КОЕс-8), чем при использовании *рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора* (рГ-КСФ). Вместе с тем его способность к «рекрутированию» стволовых клеток по сравнению с Г-КСФ менее выражена в отношении незрелых прогениторных элементов (преКОЕс), а их комбинация оказывает синергичный эффект [41].

Пегфилграстим («*Neulasta*», *Amgen, USA*) – один из наиболее хорошо изученных лекарственных препаратов, полученных путем пегилирования. Данный препарат представляет собой вещество, образованное в результате присоединения молекулы ПЭГ 20 кДа к рГ-КСФ. При этом *Kinstler* и соавт. [47] показали, что взаимодействие ПЭГ с N-терминальным метиониновым остатком цитокина приводит к синтезу соединения с более высокой активностью (68% активности рГ-КСФ), чем при формировании химической связи с Лиз41 Г-КСФ (21% активности рГ-КСФ). Авторы отмечают, что снижение специфической активности препарата в последнем случае обусловлено участием данного участка цитокина в реакции взаимодействия с рецептором. Тем не менее, возможность выбора участка пегилирования может иметь важное значение в синтезе соединений со стабильной биологической активностью и гомогенностью препарата [62]. В целом, конъюгирование Г-КСФ с ПЭГ за счет образования ковалентных связей,

обеспечивает существенное изменение биофизических свойств белка: увеличение физической стабильности, растворимости, снижение чувствительности к протеолитическим ферментам и уменьшению иммуногенности (ПЭГ «закрывает» антигенные эпитопы белка) [62]. Вместе с тем сравнительное исследование конъюгированного Г-КСФ с ПЭГ 5 и 20 кДа показало, что использование ПЭГ 5кДа в меньшей степени повышает стабильность Г-КСФ, чем при применении ПЭГ 20 кДа. В тоже время, в обоих случаях имеет место сохранение фармакологической активности соединений при инкубации в физиологических условиях, чего не наблюдается у стандартного препарата Г-КСФ. Развитие данного феномена авторы связывают со стерической помехой ПЭГ в белок-белковой ассоциации, а также с защитой гидрофобных участков протеина [63]. Почки не принимают участие в элиминации ПЭГ-Г-КСФ, что подтверждено исследованиями путей выведения препарата. В связи с этим не требует корректировки дозы препарата при соответствующей патологии [77]. Согласно фармакокинетической модели, пегфилграстим имеет нелинейную кинетику: клиренс препарата уменьшается при увеличении дозы [66]. Вероятно, данный феномен связан с насыщенностью рецепторов Г-КСФ на нейтрофилах, таким образом, снижается рецепторопосредованный клиренс цитокина [45].

Ещё одним перспективным направлением в фармакологии является создание препарата Г-КСФ в виде пегилированных липосом. Так, ПЭГ встраивается в липидный бислой липосомы, затем специфически присоединяется молекула Г-КСФ. Показано, что время полувыведения такого соединения практически в 2 раза выше как при подкожном, так и внутривенном введении по сравнению со стандартным препаратом Г-КСФ. Данный эффект авторы объясняют длительной циркуляцией пегилированных липосом, которые невидимы для клеток ретикулоэндотелиальной системы, а также медленной диссоциацией Г-КСФ от липосомы. Кроме того, выявлена высокая активность конъюгата в отношении стволовых клеток – мобилизующий эффект в 2,5 раза выше, чем у препарата Г-КСФ [78].

Активно изучаются препараты пегилированных ИФН α -2a и α -2b [23]. Первый пегилированный ИФН, выведенный на рынок, был получен путем конъюгирования ИФН α -2b с сукцинимидилкарбонат-ПЭГом, с массой в 12 кДа. Реакция проводилась в буферном растворе фосфата натрия при pH 6,5, в результате чего получили смесь моно-пегилированных изомеров, ди-пегилированных изомеров и непрореагировавших белков. Моно-пегилированную фракцию отделили и изучили с помощью катионообменной хроматографии. Было установлено, что примерно 47 % всех моно-пегилированных групп были конъюгатами на уровне гистидина-34 [76]. Общая остаточная активность *in vitro* моно-пегилированной ПЭГ-Интроной смеси составляет 28% от природного ИФН. Относительно высокая остаточная активность этого интерферонового препарата связана со способностью выделять свободный и полностью активный ИФН путем медленного разрыва ПЭГ цепей, связанных с гистидином 34 [73]. По мнению других авторов, до сих пор существуют сомнения в отношении роли этого гидролиза *in vivo* [60]. С целью предотвращения де-пегилирования от His-34, препарат изготовили в виде сублимированного порошка (*Peginterferon alfa-2b Product Information. Kenilworth, NJ, USA: Schering Corporation*). ПЭГ-Интрон обладает периодом жизни в сыворотке крови почти в 6 раз больше, чем у *INF* α -2b, позволяя, таким образом, реже применять препарат и сохранять эффективность, сравнимую с неизмененным ИФН [34]. Конъюгат вышел на рынок в 2000 году.

Пегасис получен с помощью оригинального подхода к пегилированию интерферонов. ИФН α -2a сшит с разветвленным ПЭГом, массой в 40 кДа, получив полимер с несколькими преимуществами в сравнении с обычными линейными формами. Разветвленный сукцинимидил-ПЭГ конъюгировали с белком с помощью полимерного избытка в 50 ммоль буфера борнокислого натрия, при $pH=9$ [28]. На выходе такой реакции образуется смесь, состоящую из 45-50 % моно-пегилированных изомеров, 5-10 % полипегилированных изомеров и 40-50% немодифицированного ИФН. Очищенную моно-пегилированную фракцию изучали с помощью высокоэффективной катионообменной хроматографии, пептидного картирования, секвенирования белков и масс-спектроскопии для определения основных позиционных изомеров. В большинстве изомеров (94%) ПЭГ был связан с *Lys*-31, *Lys*-121, *Lys*-131 или *Lys*-134 [54]. *In vitro* тестирование на активность очищенных моно-пегилированных изомеров вызвало обеспокоенность, поскольку противовирусная активность сократилась до 7% от показателя ИФН α -2b. Напротив, *in vivo* активность была выше, чем у нативного белка. Подобное поведение наглядно демонстрирует наиболее частую ошибку, которую могут совершать исследователи, не знакомые с данным методом. Эффективность пегилированного белка нельзя адекватно оценить только *in vitro* экспериментом [71]. По сути, в данном случае, один из важнейших положительных эффектов: продление времени полужизни *in vivo*, не может играть роли в общей оценке. Положительное воздействие Пегасиса связано с увеличением времени удержания в крови конъюгированной формы, продленной более чем в 20 раз [60]. Пегасис выведен на рынок как лекарственный препарат для лечения вируса гепатита C (*HCV*) [65].

Фармакокинетика используемых в настоящее время пегилированных интерферонов существенно различается в зависимости от длины присоединённой молекулы ПЭГ, её разветвлённости, а также от характера связи между ПЭГ и белковой молекулой. Так, например, сравнивались фармакокинетические параметры и фармакодинамика ПЭГ-ИФН α -2b, ковалентно связанного с линейной молекулой ПЭГ,

имеющего молекулярную массу 12 кДа, уретановой связью, быстро гидролизующейся после инъекционного введения, и ПЭГ-ИФН α -2a, ковалентно связанного с разветвленной молекулой ПЭГ 40 кДа. Показано, что первая молекула имеет более короткий период полураспада в сыворотке крови в сравнении со второй, и значительная часть пациентов, получавших пегИФН α -2b может иметь концентрации ИФН сыворотки крови ниже предела обнаружения. В зависимости от фармакокинетических параметров изменяются и режимы дозирования пегилированных интерферонов. Тем не менее, фармакодинамические параметры этих двух препаратов оказываются похожи [29].

Пегилирование ИФН позволило увеличить период его полувыведения и привело к меньшим колебаниям его концентрации в крови [73]. Вместе с тем, фармакокинетика пегИФН практически не зависит от самой белковой молекулы. Сравнивалась фармакокинетика у 16 мужчин-добровольцев, которым осуществлялось введение ИФН α -2b или ИФН α -2a, иммобилизованных на ПЭГ с молекулярной массой 40 кДа. Установлено, что фармакокинетические параметры этих молекул оказались схожими [37].

Первое клиническое исследование ИФН λ , связанное с применением в терапии рецидивирующего хронического гепатита С препарата PEG-ИФН λ -1, проведено в 2007 году. Предварительно было показано, что фармакологически активные дозы PEG-rIL-29 не вызывают некоторых видов токсичности, наблюдаемой при использовании ИФН α , включая миелосупрессию и повышенную выработку цитокинов. По всей вероятности, это связано с низким уровнем экспрессии рецептора IL-29 [36].

К настоящему времени до клинических испытаний и практического применения доведен только один препарат – пегилированный ИФН λ -1a (PEG-IFN- λ -1a, BMS-914143) компании «Бристол-Майерс Сквибб Компани», США, для лечения больных хроническим гепатитом С.

В России, в соответствии с Реестром выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов настоящее время завершено 5 и прекращено 2 клинических исследования пегилированного ИФН λ -1a (BMS-914143), разработанного фармацевтической компанией Zymogenetics (США). В мире завершены десять клинических исследований, официальные результаты исследований пока не опубликованы, доступная информация ограничена немногочисленными научными публикациями и сообщениями на научных конференциях [33, 36, 55, 64, 72, 79].

Следует отметить, что в данном разделе представлены фармакологические свойства пегилированных молекул, полученных с помощью химического синтеза. Далее в обзоре представлены особенности фармакологических свойств белковых молекул, иммобилизованных с помощью с помощью электронно-лучевой технологии.

Общие принципы технологии электронно-лучевого синтеза. В настоящее время пристальное внимание уделяется развитию нанотехнологий. Под данным видом технологий наиболее часто понимают процесс манипуляции атомами и молекулами веществ с созданием новых конструкций размером до 100-200 нм, не существующих в природе, и обладающих в значительной степени заданными, в том числе новыми уникальными свойствами.

Среди активно развивающихся направлений наноиндустрии являются нанобиология, нанобиотехнология и наномедицина. Один из важнейших аспектов наномедицины и нанобиотехнологии – использование специфических молекулярных носителей, способных доставлять лекарственные препараты к органам-мишеням для обеспечения эффективной терапии [32]. Наноконструкции бывают двух типов: содержащие в своем составе неорганические компоненты и полученные с использованием только органических соединений. В зависимости от способа конструирования, носители на основе органических компонентов могут быть представлены *наносферой* или *нанокансулой*. *Нанокансула* – это везикулярная система, в которой лекарственное средство находится в центре, окруженное полимерной мембраной, в то время как, наносферы являются матричной системой с дисперсионным распределением лекарства [2]. Нанотранспортные системы должны обладать такими свойствами, как низкая токсичность, способность к биодegradации, пролонгированное время циркуляции в крови и минимальное влияние на транспортируемое вещество [21]. В качестве нанопереносчиков используют липосомы, эмульсии, полимеры, керамические, металлические, углеродные наноматериалы [52, 75].

В то же время, решение задачи, связанной с биодоступностью белковых препаратов при пероральном применении, с большим успехом может быть осуществлено с помощью использования технологии электронно-лучевого синтеза. В качестве фактора, оказывающего воздействие на молекулы веществ в данном варианте, выступает энергия ионизирующего излучения. Такой синтез осуществляется с помощью применения направленного потока ускоренных электронов с использованием широкого диапазона энергии электронов (1-5 МэВ) и доз от 0,5 до 6 Мрад, а также γ -излучения и иммобилизации биологически активных веществ на низкомолекулярных водорастворимых носителях. Данная технология была разработана при совместном участии Института Ядерной физики СО РАН, Института цитологии и генетики СО РАН и Сибирского центра фармакологии и биотехнологии (г. Новосибирск) [2].

При этом было показано, что воздействие ионизирующего излучения данных параметров приводит к активации в молекуле полимера реакционных групп (пероксидные, карбонильные, карбоксильные) и различные свободно радикальные центры [20]. Их взаимодействию с атомами азота E-аминогруппы ли-

зина или имидазольной группы гистидина в белковых молекулах приводит к образованию ковалентных связей, стойких к гидролизу трипсина и других протеиназ. При этом, варьируя дозой облучения можно получать конъюгаты, имеющие различную массу и стереохимическую структуру. Длительность процесса получения конъюгатов с разнообразным дизайном лекарственных препаратов составляет 2-10 мин. Процесс синтеза конъюгатов может быть одно- или двух стадийным. В случае если белковая, полисахаридная или олигонуклеотидная структура остается стабильной в условиях облучения процесс образования конъюгатов можно проводить при облучении смеси полимерного носителя и лекарственного вещества. Если же при облучении лекарственное средство теряет свои фармакологические свойства, разработан двух ступенчатый подход: облучение только полимерного носителя с последующим смешиванием его с активной формой лекарственного соединения. Применение этой уникальной технологии позволяет создавать устойчивые водорастворимые конъюгаты полимеров и белковых фармакологических препаратов размерами 20-100 нм, обладающие значительной биодоступностью при энтеральном приеме. Данная технология успешно применяется для получения, в том числе, энтеральных форм различных биологически активных веществ. При этом исследование методом электронно-парамагнитного резонанса полученных конъюгатов показало отсутствие каких-либо парамагнитных частиц (радикалов, ионов и т.д.) в растворе белок-ПЭГ [5]. Несмотря на то, что данный метод модификации не получил достаточно широкого распространения, иммобилизация, индуцированная потоком ускоренных электронов, была ранее упомянута в ряде публикаций [22, 38, 43].

Фармакологические свойства веществ, иммобилизованных с помощью технологии электронно-лучевого синтеза. Одним из наиболее важных эффектов, проявляющихся при электронно-лучевом пегилировании белковых молекул, является повышение их биодоступности при пероральном применении [16, 17]. При изучении гемостимулирующих свойств иммобилизованного с помощью электронно-лучевого синтеза эритропоэтина на модели миелосупрессии, вызванной введением карбоплатина, пероральное введение препарата приводило к более выраженной стимуляции эритропоэза, чем при его парэнтеральном применении [10]. Пероральное введение лабораторным животным иммобилизованного по этой же технологии соматотропина приводило к повышению интенсивности белкового и липидного обмена, а также к стимуляции эндохондрального роста костей. При этом выраженность специфической активности данного препарата при его введении *per os* значительно превосходило таковую у немодифицированного гормона роста, применяемого парэнтерально [7]. Также эффект при пероральном введении иммобилизованных с помощью электронно-лучевой технологии Г-КСФ и гиалуронидазы показан на животной модели CCl_4 гепатита. Пероральное введение продемонстрировало высокую гепатопротекторную активность [11]. Увеличение эффективности парентерального введения эритропоэтина продемонстрировано при одновременном пероральном приеме пегилированной гиалуронидазы [12].

В экспериментах на животных изучены механизмы высокой терапевтической активности при пероральном применении иммобилизованной с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза гиалуронат-эндо- β -*N*-ацетилгексозаминидазы при хронических гепатитах [8].

Одним из важных свойств, обнаруженных у иммобилизованных с помощью технологии электронно-лучевого синтеза белков, является их биодоступность при пероральном применении. На основе технологии электронно-лучевой иммобилизации в ЗАО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии» был создан, прошел клинические испытания, зарегистрирован в федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития первый тромболитический энтеральный препарат «Тромбовазим», состоящий из пегилированных протеаз *B. subtilis*. С 2008 г. начато серийное производство этого препарата.

Пероральное и парентеральное применение *Тромбовазима* приводит к уменьшению концентрации в кровотоке тромбогенного фибрина, снижению степени тромбинемии и нормализации показателей внутрисосудистого микротробообразования [19]. При этом использование данного лекарственного препарата на фоне применения половых гормонов (ГОК, КОК или ЗГТ), достоверно снижает риск тромботических осложнений у пациенток и предупреждает развитие синдрома дисгормональной тромбофилии [18]. Кроме того, в ходе клинических исследований обнаружено, что *Тромбовазим* при назначении в дозе 700 ЕД 3 раза в день перорально за 7 дней терапии обеспечивает лизирование тромбов в полости предсердий на фоне их фибрилляции или трепетания [3]. Пероральная форма Тромбовазима может с успехом использоваться у пациентов с острым венозным тромбозом, значительно улучшая результаты терапии [17].

С использованием технологии электронно-лучевого синтеза были разработаны препараты **пегилированного инсулина**. Показано, что всасывание инсулина начинается на апикальном полюсе ворсинки в тонкой кишке и идет по активному механизму при этом его скорость составляет $55,2 \pm 9,4$ нМ/см² за 1 ч [13].

Электронно-лучевая технология иммобилизации белковых препаратов на полимерных носителях изменяет не только фармакокинетические, но и в определённой мере фармакодинамические свойства получаемых веществ. В частности, изменения фармакодинамических свойств продемонстрировано при

изучении модифицированного с помощью технологии электронно-лучевого синтеза Г-КСФ. Гемостимулирующие свойства пегилированного препарата Г-КСФ, изучались на модели миелосупрессии, вызванной введением циклофосфана. Показано, что ПЭГ-Г-КСФ приводит к стимуляции грануломоноцитопоза в результате повышения функциональной активности грануломоноцитарных прекурсоров, увеличения секреции гуморальных факторов элементами гемопозиндуцирующего микроокружения и усиления формирования гемопозитических островков. При этом гранулоцитопозестимулирующий эффект ПЭГ-Г-КСФ сопоставимым с действием стандартного неконъюгированного Г-КСФ. Вместе с тем выявлена способность ПЭГ-Г-КСФ вызывать выход в кровь прогениторных клеток различных классов. Установлено, что при парентеральном введении ПЭГ-Г-КСФ по своему действию превосходит влияние неконъюгированного Г-КСФ. Показано наличие специфической активности ПЭГ-Г-КСФ при его приеме внутрь [6].

Конъюгирование Г-КСФ с ПЭГ приводит к увеличению молекулярной массы соединения, что отражается на нейтрофильном ответе. Однако у такого препарата увеличивается период полувыведения в сравнении с Г-КСФ, что способствует его поступательной кумуляции. В результате уровень ответа предшественников на введение ПЭГ-Г-КСФ превосходит таковой при назначении Г-КСФ [9]. Особенностью механизмов гемостимулирующего действия пегилированного с помощью электронно-лучевого синтеза Г-КСФ по сравнению с его немодифицированным аналогом является более значимая стимуляция коммитированных предшественников на фоне менее существенной активации полипотентных кроветворных клеток [10].

Проведено изучение противовирусной активности и некоторых параметров фармакокинетики пероральной формы ПЭГ-ИФН α -2b, полученного с помощью технологии электронно-лучевого синтеза. Данный препарат создавался для этиотропной терапии энтеровирусной инфекции. При исследовании противовирусной активности лекарственного средства на основе иммобилизованного на полиэтиленгликоле с помощью электронно-лучевой технологии ИФН α -2b показано, что данное лекарственное средство обладает специфической активностью против вирусов Коксаки А7 (штамм ЖЭВ-8) и Коксаки В6 (штамм ЖЭВ-15) сравнимой с исходным не иммобилизованным ИФН α -2b. Абсолютная биодоступность лекарственного средства ПЭГ-ИФН α -2b при однократном внутривенном введении в дозе 100000 МЕ/кг составила 29,68% [14].

При исследовании *in vitro* в культуре человеческих мононуклеаров было обнаружено, что ПЭГ-ИФН α -2b, полученный с помощью электронно-лучевой технологии, повышал выработку ИЛ-2, а также ИФН- γ без дополнительной стимуляции митогеном [27].

Высокая биодоступность при пероральном приеме и транспорт пегилированного с помощью электронно-лучевой технологии ИФН α -2b в кровотоки позволило рассчитывать на иммуотропный эффект. При исследовании на животных показано, что курсовое применение ПЭГ-ИФН α -2b стимулировало фагоцитоз перитонеальных макрофагов и нейтрофилов, повышало гуморальный иммунный ответ мышей линии *SBA/Calac*, усиливало синтез ИЛ-4, повышало выработку ИЛ-2. Наиболее эффективно фагоцитоз нейтрофилов и гуморальный иммунный ответ усиливался после курсового введения терапевтической дозы иммобилизованного интерферона α -2b в течение пяти суток. Клеточный иммунный ответ (влияние на Т-эффекторы) значимо повышался после семикратного применения исследуемого препарата [1, 25, 26].

Для ИФН λ -1, иммобилизованного на ПЭГ с помощью технологии электронно-лучевого синтеза, показана специфическая противовирусная активность в отношении вируса гепатита С [15].

С точки зрения безопасности применения, в ходе проведения токсикологических исследований различных препаратов, иммобилизованных на полиэтиленоксиде с помощью технологии электронно-лучевого синтеза, во всех случаях было показано отсутствие общей и специфических видов токсичности, свидетельствующее об их высокой безопасности [24].

Литература

1. Артамонов А.В., Бекарев А.А., Балданов Н.В., Киншт Д.Н., Мадонов П.Г., Мирошников П.Н., Дыгай А.М., Данилец М.Г., Лигачева А.А., Масная Н.В., Трофимова Е.С., Шерстобоев Е.Ю., Шитикова О.Г. Противоэнтеровирусное и иммуностимулирующее средство. Патент РФ № 2554761, 2014.
2. Бекарев А.А., Артамонов А.В., Верещагин Е.И. Способ иммобилизации биологически активного вещества (БАВ) на носитель (варианты) и конъюгат БАВ-носитель, полученный данными способами. Пат. № 2409669 РФ, 2008.
3. Вышлов Е.В., Верещагин Е.И., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н. Эффективный тромболитис у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий // Сборник материалов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва. 2010. 70 с.
4. Даниленко Е.Д., Белкина А.О., Кисурина М.И. Иванькина Т.Ю., Масычева В.И., Сысоева Г.М. Современные направления создания наночастиц как средств доставки биологически активных веществ и антигенов // Достижения современной биотехнологии. 2008. С. 157–165.

5. Дубровин А.В., Мирошников П.Н. Исследование взаимодействия полиэтиленгликоля с белковыми молекулами при облучении пучком электронов // Сборник материалов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва. 2010. С. 608–609.

6. Дыгай А.М., Верещагин Е.И., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Ермакова Н.Н., Мадонов П.Г., Мирошниченко Л.А., Минакова М.Ю., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Удут Е.В., Фирсова Т.В., Хричкова Т.Ю. Механизмы гранулоцитопозэстимулирующей активности иммобилизованного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при цитостатической миелосупрессии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009. №148(1). С. 60–64.

7. Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Ставрова Л.А., Мирошниченко Л.А., Удут Е.В., Хричкова Т.Ю., Симанина Е.В., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Гурто Р.В., Чайковский А.В., Маркова Т.С., Фомина А.Т., Ермолаева Т.А., Ветошкина Т.В., Дубская Т.Ю. Гепатопротекторные эффекты иммобилизованных препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и гиалуронидазы и механизмы их развития // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2012. №1. С. 14–18.

8. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Гурто Р.В., Жданов В.В., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Чайковский А.В., Маркова Т.С., Минакова М.Ю., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Артамонов А.В., Бекарев А.А. Влияние пэгилированной эндо- β -N-ацетилгексозаминидазы на гуморальные механизмы регуляции функций прогениторных клеток при хроническом гепатите // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. №155(2). С. 140–143.

9. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А., Хричкова Т.Ю., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Чайковский А.В., Маркова Т.С., Минакова М.Ю. Гемостимулирующие свойства иммобилизованного с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза эритропоэтина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. №151(2). С. 207–210.

10. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Мадонов П.Г., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А., Хричкова Т.Ю., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Киншт Д.Н., Чайковский А.В., Маркова Т.С., Гурто Р.В. Фармакологические свойства пэгилированного с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза гранулоцитарного колониестимулирующего фактора // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2011. №3. С. 146–150.

11. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А., Симанина Е.В., Гурто Р.В., Минакова М.Ю., Чайковский А.В., Маркова Т.С., Ставрова Л.А., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Мадонов П.Г. Механизмы модуляции фармакологических свойств пэгилированного эритропоэтина пэгилированной гиалуронат-эндо- β -N-ацетилгексозаминидазой // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. №154(12). С. 717–722.

12. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Чуринов А.А., Жданов В.В., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Фомина А.Т., Ветошкина Т.В., Дубская Т.Ю., Ермолаева Т.А., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Чайковский А.В., Маркова Т.С., Минакова М.Ю., Рейхарт Д.В. Фармакологические свойства пэгилированного с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза соматотропина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. №153(2). С. 232–234.

13. Ершов К.И., Хощенко О.М., Душкин М.И. Флуоресцентная детекция пэгелированного инсулина в кишечнике крыс на моделях *in vivo* и *in vitro* // Сборник материалов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2010. С. 613–614.

14. Киншт Д.Н., Мадонов П.Г., Святченко В.А., Терновой В.А. Экспериментальное обоснование применения пероральной формы пэгилированного интерферона $\alpha 2$ -b для терапии энтеровирусной инфекции // Сибирский научный медицинский журнал. 2017. №(37)3. С. 11–16.

15. Киншт Д.Н., Кочнева Г.В., Мадонов П.Г., Ковалева Н.В. Специфическая противовирусная активность в отношении вируса гепатита С перорального лекарственного препарата на основе иммобилизованного интерферона λ -1 // Сборник научных материалов XI международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия». С.-Пт, 2016. С. 81–83.

16. Мадонов П.Г. Фармакологические свойства и клинические эффекты белково-полимерных лекарственных средств, созданных электронно-лучевым синтезом: автореф. ... д.м.н. Томск, 2012. 50 с.

17. Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Мишенина С.В. Электронно-лучевая модификация белковых лекарственных препаратов // Сборник научных материалов X международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия». С.-Пт, 2015. С. 132–134.

18. Мадонов П.Г., Маринкин И.О., Кулешов В.М. Эффективность применения препарата Тромбовазим при хронической венозной недостаточности на фоне применения гормональной заместительной терапии и гормональных оральных контрацептивов // Сборник материалов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2010. 175 с.

19. Мишенина С.В., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н. Пероральный тромболитик Тромбовазим®: опыт клинического применения // Сборник научных материалов X международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия». С.-Пт., 2015. С. 158–160.
20. Пикаев А.К. Современная радиационная химия: Твердое тело и полимеры: Прикладные аспекты. М.: Наука, 1987. 448 с.
21. Сейфулла Р.Д., Тимофеев А.Б., Орджоникидзе З.Г. Рожкова Е.А., Куликова Е.В., Дружинин А.Е., Кузнецов Ю.М., Ким Е.К. Проблемы использования нанотехнологии в фармакологии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. №71(1). С. 60–69.
22. Троицкий А.В., Богданова Л.А., Гончар А.М., Салганик Р.И. Исследование свойств бактериальных протеаз, иммобилизованных на водорастворимом полимере // Прикладная биохимия и микробиология, 1987. №XXIII(6). С. 762–767.
23. Черновская Т.В., Денисов Л.А.; Морозов Д.В., Руденко Е.Г. Кленова А.В. Новый функционально активный, высокоочищенный, стабильный конъюгат интерферона α с полиэтиленгликолем, представленный одним позиционным изомером ПЭГ-NaH-ИФН, с уменьшенной иммуногенностью, с пролонгированным биологическим действием, пригодный для медицинского применения, и иммунобиологическое средство на его основе. Патент РФ № 2447083, 2010.
24. Чуринов А.А., Шерстобоев Е.Ю., Боровская Т.Г. Доклиническая оценка безопасности препаратов, иммобилизованных на полимерном носителе с помощью нанотехнологии // Сборник материалов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2010. 743 с.
25. Шерстобоев Е.Ю., Шитикова О.Г., Масная Н.В., Данилец М.Г., Трофимова Е.С., Лигачева А.А., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Ершов К.И., Шилова М.А. Иммунотропные свойства иммобилизованного интерферона альфа-2b // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. №161(5). С. 637–641.
26. Шитикова О.Г., Шерстобоев Е.Ю., Масная Н.В., Данилец М.Г., Трофимова Е.С., Лигачева А.А., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Ершов К.И., Шилова М.А. Разработка оптимальных экспериментальных терапевтических схем введения иммобилизованного интерферона α -2b // Бюллетень сибирской медицины. 2014. №13(5). С. 114–121.
27. Шитикова О.Г., Шерстобоев Е.Ю., Масная Н.В., Данилец М.Г., Трофимова Е.С., Лигачева А.А., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Ершов К.И., Шилова М.А. Влияние иммобилизованного интерферона- α 2b на функциональную активность иммунокомпетентных клеток in vitro // Иммунология. 2016. №37(3). С. 155–161.
28. Bailon P., Palleroni A., Schaffer C.A., Spence C.L., Fung W.J., Porter J.E., Ehrlich G.K., Pan W., Xu Z.X., Modi M.W., Farid A., Berthold W., Graves M. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: a 40 kDa branched polyethylene glycol-conjugated interferon alpha-2a for the treatment of hepatitis // Bioconjug Chem., 2001. №12(2). P. 195–202.
29. Bruno R., Sacchi P., Cima S., Maiocchi L., Novati S., Filice G., Faggioli S. Comparison of peginterferon pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles // J Viral Hepat., 2012. №19(1). P. 33–36.
30. Cases A. Darbepoetin alfa: a novel erythropoiesis-stimulating protein. // Drugs Today. 2003. №39(7). P. 477–495.
31. Cummins J.M., Beilharz M.W., Krakowka S. Oral use of interferon // J Interferon Cytokine Res. 1999. №19(8). P. 853–857.
32. De Jong W.H., Borm P.J. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards // Int J Nanomedicine. 2008. №3(2). P. 133–149.
33. Dodds M.G., Hausman D.F., Miller D.M. Viral kinetic modeling during treatment with interferon Lambda-1A in genotype 1 chronic hepatitis C patients // Journal of Hepatology. 2009. №50(1). P. 342–343.
34. Escudero A., Rodriguez F., Serra M.A., Del Olmo J.A., Montes F., Rodrigo J.M. Pegylated alpha-interferon-2a plus ribavarin compared with pegylated alpha-interferon-2b plus ribavarin for initial treatment of chronic hepatitis C virus: prospective, non-randomized study // J Gastroenterol Hepatol. 2008. №23(6). P. 861–866.
35. Fechner H., Pinkert S., Geisler A., Poller W., Kurreck J. Pharmacological and biological antiviral therapeutics for cardiac coxsackievirus infections // Molecules, 2011. №16(10). P. 8475–8503.
36. Freeman J.A., Zhang T., Holdren M.S., Hausman D.F. PEG-Interferon Lambda (PEG-IL-29): translation of in vitro preclinical data to clinical results // Journal of Hepatology. 2008. №48. P. 294.
37. García-García I., González-Delgado C.A., Valenzuela-Silva C.M., Díaz-Machado A., Cruz-Díaz M., Nodarse-Cuní H., Pérez-Pérez O., Bermúdez-Badell C.H., Ferrero-Bibilonia J., Páez-Meireles R., Bello-Rivero I., Castro-Odio F.R., López-Saura P.A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two «pegylated» interferon alpha-2 formulations in healthy male volunteers: a randomized, crossover, double-blind study // BMC Pharmacol. 2010. №23. P. 10–15.
38. Gonchar, A.M., Auslender, V.L. Immobilization of bacterial proteases on water-solved polymer by means of electron beam // Radiation Physics and Chemistry, 1996. №48. P. 795–797.
39. Hanna G.G., Edgar D., Clarke J.E. A case of prolonged type I hypersensitivity reaction to pegfilgrastim // Clin. Oncology. 2008. №20(4). P. 315–316.

40. Heim A., Grumbach I., Pring-Akerblom P., Stille-Siegenger M., Muller G., Kandolf R., Figulla H.R. Inhibition of coxsackievirus B3 carrier state infection of cultured human myocardial fibroblasts by ribavirin and human natural interferon-alpha // *Antivir. Res.* 1997. №34(3). P. 101–111.
41. Honda K., Takenaka K., Shinagawa K., Ishimaru F., Ikeda K., Niiya K., Harada M. Synergistic effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor and granulocyte colony-stimulating factor on mobilization of hematopoietic progenitor and stem cells with long-term repopulating ability into peripheral blood in mice // *Bone Marrow Transplant.* 2001. №28(4). P. 329–334.
42. Hutchinson V.A., Mok W.L., Angenend J.L., Cummins J.M., Richards A.B. Chronic major aphthous stomatitis: oral treatment with low-dose alpha-interferon. *Mol Biother.*, 1990. №2(4). P. 217–220.
43. Jahangiri E., Reichelt S., Thomas I., Hausmann K., Schlosser D., Schulze A. Electron Beam-Induced Immobilization of Laccase on Porous Supports for Waste Water Treatment Applications // *Molecules.* 2014. №19(8). P. 11860–11882.
44. Jakob A., Hirsch F.W., Engelhardt M. Successful treatment of a patient with myelodysplastic syndrome (RAEB) with Darbepoetin-alfa in combination with Pegfilgrastim // *Ann Hematol.* 2005. №84(10). P. 694–695.
45. Johnston E., Crawford J., Blackwell S., Bjurstrom T., Lockbaum P., Roskos L., Yang B.B., Gardner S., Miller-Messana M.A., Shoemaker D., Garst J., Schwab G. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy // *J Clin Oncol.* 2000. №18(13). P. 2522–2528.
46. Kim Y., Thapa M., Hua D.H., Chang K.O. Biodegradable nanogels for oral delivery of interferon for norovirus infection // *Antiviral Res.* 2011. №89(2). P. 165–173.
47. Kinstler O.B., Brems D.N., Lauren S.L., Paige A.G., Hamburger J.B., Treuheit M.J. Characterization and stability of N-terminally PEGylated rhG-CSF // *Pharm Res.* 1996. №13(7). P. 996–1002.
48. Lancaster K.Z., Pfeiffer J.K. Limited trafficking of a neurotropic virus through inefficient retrograde axonal transport and the type I interferon response // *PLoS Pathog.* 2010. №6(3). P. e1000791.
49. Lecciones J.A., Abejar N.H., Dimaano E.E., Bartolome R., Cinco S., Mariano N., Yerro M.E., Cobar S., Fuggan B. A pilot double-blind, randomized, and placebo-controlled study of orally administered IFN-alpha-1 (Ins) in pediatric patients with measles // *J Interferon Cytokine Res.* 1998. №18(9). P. 647–652.
50. Lee D.L., Sharif I., Kodihalli S., Stewart D.I., Tsvetnitsky V. Preparation of monopegylated human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor // *J. Interferon Cytokine Res.* 2008. №28(2). P. 101–112.
51. Matsumori A. Treatment options in myocarditis: what we know from experimental data and how it translates to clinical trials // *Herz.* 2007. №32(6). P. 452–456.
52. Medina C., Santos-Martinez M.J., Radomski A., Corrigan O.I., Radomskki M.W. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance // *Br. J. Pharmacol.* 2007. №150(5). P. 552–558.
53. Molineux G. The design and development of pegfilgrastim // *Curr. Pharm. Des.* 2004. №10(11). P. 1235–1244.
54. Monkars S.P., Ma Y., Aglione A., Nailon P., Ciolek D., DeBarbieri B., Graves M.C., Hollfelder K., Michel H., Palleroni A., Porter J.E., Russoman E., Roy S., Pan Y.C. Positional isomers of monopegylated interferon alpha-2a: isolation, characterization, and biological activity // *Anal Biochem.* 1997. №247(2). P. 434–440.
55. Muir A.J., Shiffman M.L., Zaman A., Yoffe B., de la Torre A., Flamm S., Gordon S.C., Marotta P., Vierling J.M., Lopez-Talavera J.C., Byrnes-Blake K., Fontana D., Freeman J., Gray T., Hausman D., Hunder N.N., Lawitz E. Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection // *Hepatology.* 2010. №52(3). P. 822–832.
56. Nguyen T.T., Niloofar R., Rubbo P.A., Nils K., Bollore K., Ducos J., Pageaux G.P., Reynes J., Van de Perre P., Tuaille E. Cytokine Response Associated with Hepatitis C Virus Clearance in HIV Coinfected Patients Initiating Peg Interferon- α Based Therapy // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016. №8(1). P. e2016003.
57. Ohka S., Igarashi H., Nagata N., Sakai M., Koike S., Nochi T., Kiyono H., Nomoto A. Establishment of a poliovirus oral infection system in human poliovirus receptor-expressing transgenic mice that are deficient in alpha/beta interferon receptor // *J Virol.* 2007. №81(15). P. 7902–7912.
58. Oliveira I.S., Carvalho L.P., Schinoni M.I., Paraná R., Atta A.M., Sousa Atta M.L. Peripheral lymphocyte subsets in chronic hepatitis C: Effects of 12 weeks of antiviral treatment with interferon-alpha plus ribavirin // *Microb Pathog.* 2015. №91. P. 155–160.
59. Padalko E., Nuyens D., De Palma A., Verbeken E., Aerts J.L., De Clercq E., Carmeliet P., Neyts J. The interferon inducer amplitgen [poly(I)-poly(C12U)] markedly protects mice against coxsackie B3 virus-induced myocarditis // *Antimicrob Agents Chemother.* 2004. №48(1). P. 267–274.
60. Pasut G. PEGylated a Interferons: two different strategies to achieve increased efficacy. In: PEGylated protein drugs: basic science and clinical applications (ed. Veronese FM) // Springer, Birkhäuser Verlag, Basel. 2009. P. 209–215.
61. Patton J.F., Sullivan T., Reeves Y., Mun T. Rossi G., Wallace J.F. A retrospective cohort study to assess the impact of therapeutic substitution of darbepoetin alfa for epoetin alfa in anemic patients with myelodysplastic syndrome // *J Support Oncology.* №3(6). 2005. P. 419–426.

62. Piedmonte D.M., Treuheit M.J. Formulation of Neulasta (pegfilgrastim) // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2008. №60(1). P. 50–58.
63. Rajan R.S., Li T., Aras M., Sloey C., Sutherland W., Arai H., Briddell R., Kinstler O., Lueras A.M., Zhang Y., Yeghnazar H., Treuheit M., Brems D.N. Modulation of protein aggregation by polyethylene glycol conjugation: G-CSF as a case study // *Protein Sci*. 2006. №15(5). P. 1063–1075.
64. Ramos E.L. Preclinical and clinical development of pegylated interferon-lambda 1 in chronic hepatitis C // *J Interferon Cytokine Res*. 2010. №30(8). P. 591–595.
65. Reddy K.R., Modi M.W., Pedder S. Use of peginterferon a 2a (40KD) (Pegasys®) for the treatment of hepatitis C // *Adv Drug Deliv Rev*. 2002. №54(4). P. 571–586.
66. Roskos L.K., Lum P., Lockbaum P., Schwab G., Yang B.B. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of pegfilgrastim in healthy subjects // *J. Clin. Pharmacol*. 2006. №46(7). P. 747–757.
67. Steen H.C., Gamero A.M. Interferon-lambda as a potential therapeutic agent in cancer treatment. // *J Interferon Cytokine Res*. №30(8). 2010. P. 597–602.
68. Sulkowski M.S., Cooper C., Hunyady B., Jia J., Ogurtsov P., Peck-Radosavljevic M., Shiffman M.L., Yurdaydin C., Dalgard O. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011. №8(4). P. 212–223.
69. Tagawa M., Kawamura K., Li Q., Tada Y., Hiroshima K., Shimada H. 2011. A possible anticancer agent, type III interferon, activates cell death pathways and produces antitumor effects // *Clin Dev Immunol.*, 2011. P. 479013.
70. Veronese F., Mero A., Pasut G. Protein PEGylation, basic science and biological applications In: *PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications* (Ed. Veronese F.) Springer, – Birkhäuser Basel. P. 11–31.
71. Veronese F.M. Pasut G. Protein PEGylation In: *Long Acting Injections and Implants* (Eds: Wright J.C., Burgess D.J.) // Springer, New York, Dordrecht, Heidelberg, London. 2012. P. 295–314.
72. Wang X., Chan P., Ahmad A., Freeman J., Horga A., Hillson J., Lopez-Talavera J.C., Kansra V. Exposure-response analyses of pegylated Interferon Lambda (Lambda, BMS-914143) in patients with chronic HCV infection: dose selection for Phase 3 clinical trials // *Journal of Hepatology*. 2012. №56. P. 481.
73. Wang Y.S., Youngster S., Grace M., Bausch J., Borden R., Wyss D.F. Structural and biological characterization of pegylated recombinant interferon alpha-2a and its therapeutic implications // *Adv. Drug Deliv.*, 2002. №54(4). P. 547–570.
74. Wang Y.X., da Cunha V., Vincelette J., White K., Velichko S., Xu Y., Gross C., Fitch R.M., Halks-Miller M., Larsen B.R., Yajima T., Knowlton K.U., Vergona R., Sullivan M.E., Croze E. Antiviral and myocyte protective effects of murine interferon-beta and -{alpha}2 in coxsackievirus B3-induced myocarditis and epicarditis in Balb/c mice // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, №293(1). 2007. P. 69–76.
75. Williams D.F. On the nature of biomaterials // *Biomaterials*, 2009. №30(30). P. 5897–5909.
76. Wylie D.C., Voloch M., Lee S., Liu Y.H., Cannon-Carlson S., Cutler C., Pramanik B. Carboxyalkylated histidine is a pH-dependent product of pegylation with SC-PEG // *Pharm Res*. 2001. №18(9). P. 1354–1360.
77. Yang B.B., Kido A., Salfi M., Swan S., Sullivan J.T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim in subjects with various degrees of renal function // *J Clin Pharmacol*. 2008. №48(9). P. 1025–1031.
78. Yatuv R., Carmel-Goren L., Dayan I., Robinson M., Baru M. Binding of proteins to PEGylated liposomes and improvement of G-CSF efficacy in mobilization of hematopoietic stem cells // *J. Control. Release*, 2009. №135(1). P. 44–50.
79. Zeuzem S., Arora S., Bacon B., Box T., Charlton M., Diago M., Dieterich D., Esteban Mur R., Ever-son G., Fallon M., Ferenci P., Flisiak R., George J., Ghalib R., Gitlin N., Gladysz A., Gordon S., Greenbloom S., Hassanein T., Jacobson I., Jeffers L., Kowdley K., Lawitz E., Lee S., Leggett B., Lueth S., Nelson D., Pockros P., Rodriguez-Torres M., Rustgi V., Serfaty L., Sherman M., Shiffman M., Sola R., Sulkowski M., Vargas H., Vierling J., Yoffe B., Ishak L., Fontana D., Xu D., Lester J., Gray T., Horga A., Hillson J., Ramos E., Lopez-Talavera J.C., Muir A., EMERGE Study Group. Pegylated Interferon-Lambda (PegIFN-λ) shows superior viral response with improved safety and tolerability versus PegIFNα-2a in HCV patients (G1/2/3/4): emerge phase IIb through week 12 // *Journal of Hepatology*, 2011. №54. P. 538–539.
80. Zhijian Y., Zhen H., Chongwen S., Yuanjian H., Fan Z., Jin Y., Lili D., Zhongming Z., Qiwen D., Weiseng Z. Oral administration of interferon-α2b-transformed *Bifidobacterium longum* protects BALB/c mice against coxsackievirus B3-induced myocarditis // *Virology*, 2011. №20(7). P. 525.

References

1. Artamonov AV, Bekarev AA, Baldanov NV, Kinsht DN, Madonov PG, Miroshnikov PN, Dygaj AM, Danilets MG, Ligacheva AA, Masnaja NV, Trofimova ES, Sherstoboev EJ, Shitikova OG. Protivoenterovirusnoye i immunostimuliruyushcheye sredstvo [Anti-enteroviral and immunostimulating agent]. 2014. Russian Federation Pat. 2554761. Russian.
2. Bekarev AA, Artamonov AV, Vereshchagin EI. Sposob immobilizatsii biologicheskii aktivnogo veshchestva (BAV) na nositel' (varianty) i kon'yugat BAV-nositel', poluchennyi dannymi sposobami [Method for

immobilising biologically active substance (BAS) on carrier (versions) and BAS-carrier conjugate produced by such methods]. 2008. Russian Federation Pat. 2409669. Russian.

3. Vyshlov EV, Vereshchagin EI, Madonov PG, Kinsht DN. Effektivnyy trombolizis u patsiyentov s fibrillyatsiyey i trepetaniyem predserdiy [Effective thrombolysis in patients with atrial fibrillation and flutter]. Sbornik materialov XVII Rossiyskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo». M.: 2010. Russian.

4. Danilenko ED, Belkina AO, Kisurina MI, Ivan'kina TY, Masycheva VI, Sysoyeva GM. Sovremennyye napravleniya sozdaniya nanochastits kak sredstv dostavki biologicheskii aktivnykh veshchestv i antigenov [Modern directions of creating nanoparticles as delivery vehicles for biologically active substances and antigens]. Dostizheniya sovremennoy biotekhnologii. Novosibirsk, 2008. Russian.

5. Dubrovin AV, Miroshnikov PN. Issledovaniye vzaimodeystviya polietilenglikolya s belkovymi molekulami pri obluchenii puchkom elektronov [Investigation of the interaction of polyethylene glycol with protein molecules upon irradiation with an electron beam]. Moscow: 2010. Sbornik materialov XVII Rossiyskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo». Russian.

6. Dygai AM, Vereshchagin EI, Zhdanov VV, Zyuz'kov GN, Ermakova NN, Madonov PG, Miroshnichenko LA, Minakova MY, Simanina EV, Stavrova LA, Udut EV, Firsova TV, Khrichkova TY. Mechanisms of granulocytopoiesis-stimulating activity of immobilized granulocytic colony-stimulating factor in cytostatic myelosuppression. Bull Exp Biol Med. 2009;148(1):49-53. Russian.

7. Dygai AM, Zhdanov VV, Zyuz'kov GN, Stavrova LA, Miroshnichenko LA, Udut EV, Khrichkova TY, Simanina EV, Artamonov AV, Bekarev AA, Madonov PG, Kinsht DN, Gurto RV, Chaikovskiy AV, Markova TS, Fomina TI, Ermolaeva LA, Vetoshkina TV, Dubskaya TY. Hepatoprotective effects of immobilized granulocyte colony-stimulating factor and hyaluronidase preparation and their mechanisms. Bull Exp Biol Med. 2012;153(1):129-33. Russian.

8. Dygai AM, Zyuz'kov GN, Gurto RV, Zhdanov VV, Udut EV, Miroshnichenko LA, Simanina EV, Stavrova LA, Chaikovskiy AV, Markova TS, Minakova MY, Madonov PG, Kinsht DN, Artamonov AV, Bekarev AA. Effect of pegylated hyaluronate-endo- β -N-acetylhexosaminidase on humoral mechanisms regulating the functions of progenitor cells during chronic hepatitis. Bull Exp Biol Med. 2013;155(2): 179-82. Russian.

9. Dygai AM, Zyuz'kov GN, Zhdanov VV, Artamonov AV, Bekarev AA, Madonov PG, Kinsht DN, Udut EV., Miroshnichenko LA., Khrichkova TY, Simanina EV, Stavrova LA, Chaikovskiy AV, Markova TS, Minakova MY. Hemostimulating effects of erythropoietin immobilized by the nanotechnology method of electron-beam synthesis. Bull Exp Biol Med. 2011;151(2): 243-6. Russian.

10. Dygai AM, Zyuz'kov GN, Zhdanov VV, Madonov PG, Udut EV, Miroshnichenko LA, Khrichkova TY, Simanina EV, Stavrova LA, Artamonov AV, Bekarev AA, Kinsht DN, Chaikovskiy AV, Markova TS, Gurto RV. Pharmacological properties of granulocytic colony-stimulating factor pegylated using electron beam synthesis nanotechnologies. Bull Exp Biol Med. 2011;152(1): 133-7. Russian.

11. Dygai AM, Zyuz'kov GN, Zhdanov VV, Udut EV, Gurto RV, Miroshnichenko LA, Simanina EV, Khrichkova TI, Stavrova LA, Chaikovskiy AV, Artamonov AV, Bekarev AA, Madonov PG, Minakova MI, Markova TS. Potentiation of hemostimulating effects of erythropoietin with pegylated hyaluronate-endo- β -N-acetylhexosaminidase. Bull Exp Biol Med. 2012; 153(5): 684-8. Russian.

12. Dygai AM, Zyuz'kov GN, Churin AA, Zhdanov VV, Artamonov AV, Bekarev AA, Madonov PG, Kinsht DN, Fomina TI, Vetoshkina TV, Dubskaya TY, Ermolaeva LA, Udut EV, Miroshnichenko LA, Simanina EV, Stavrova LA, Chaikovskiy AV, Markova TS, Minakova MY, Reihart DV. Pharmacology of somatotropin pegylated by electron-beam synthesis nanotechnology. Bull Exp Biol Med. 2012; 153(2): 263-5. Russian.

13. Yershov KI, Khoshchenko OM, Dushkin MI. Fluorescentnaya detektsiya pegelirovannogo insulina v kishechnike krysa na modelyakh in vivo i in vitro [Fluorescent detection of pegylated insulin in the intestines of rats on in vivo and in vitro models]. Moscow: Sbornik materialov XVII Rossiyskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo», 2010. Russian.

14. Kinsht DN, Madonov PG, Svyatchenko VA, Ternovoy VA. Eksperimental'noye obosnovaniye primeniya peroral'noy formy pegelirovannogo interferona α 2-b dlya terapii enterovirusnoy infektsii [Experimental substantiation of application of pegylated interferon α 2-b oral formulation for therapy of enterovirus infection]. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal. 2017; 3 (37): 11-6. Russian.

15. Kinsht DN, Kochneva GV, Madonov PG, Kovaleva NV. Spetsificheskaya protivovirusnaya aktivnost' v otnoshenii virusa gepatita C peroral'nogo lekarstvennogo preparata na osnove immobilizirovannogo interferona λ -1 [Specific antiviral activity against hepatitis C virus of oral medication based on immobilized interferon λ -1]. Sankt-Peterburg: Sbornik nauchnykh materialov XI mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa «Ratsional'naya farmakoterapiya», 2016. Russian.

16. Madonov PG. Farmakologicheskiye svoystva i klinicheskiye efekty belkovo-polimernykh lekarstvennykh sredstv, sozdannykh elektronno-luchevym sintezom [Pharmacological properties and clinical effects of protein-polymer drugs created by electron-beam synthesis]. [dissertation] Tomsk, 2012. Russian.

17. Madonov PG, Kinsht DN, Mishenina SV. Elektronno-luchevaya modifikatsiya belkovykh lekarstvennykh preparatov [Electron-beam modification of protein drugs]. Sankt-Peterburg: Sbornik nauchnykh materialov X mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa «Ratsional'naya farmakoterapiya». 2015. Russian.
18. Madonov PG, Marinkin IO, Kuleshov VM. Effektivnost' primeneniya preparata Trombovazim pri khronicheskoy venoznoy nedostatochnosti na fone primeneniya gormonal'noy zamestitel'noy terapii i gormonal'nykh oral'nykh kontratseptivov [The effectiveness of the use of the drug Thrombovazim in chronic venous insufficiency against the background of hormonal replacement therapy and hormonal oral contraceptives]. Moscow: Sbornik materialov XVII Rossiyskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo», 2010. Russian.
19. Mishenina SV, Madonov PG, Kinsht DN. Peroral'nyy trombolitik Trombovazim®: opyt klinicheskogo primeneniya [Oral thrombolytic Thrombovazim®: clinical experience]. Sankt-Peterburg: Sbornik nauchnykh materialov X mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa «Ratsional'naya farmakoterapiya». 2015. Russian.
20. Pikayev AK. Sovremennaya radiatsionnaya khimiya: Tverdoye telo i polimery: Prikladnyye aspekty [Modern Radiation Chemistry: Solid and Polymers: Applied Aspects]. Moscow: Nauka, 1987. Russian.
21. Seyfulla RD, Timofeyev AB, Ordzhonikidze ZG, Rozhkova YeA, Kulikova YeV, Druzhinin AY, Kuznetsov YM., Kim YK. Problemy ispol'zovaniya nanotekhnologii v farmakologii [Nanotechnology applications in pharmacology]. Eksp. i klin. farmakol. 2008;71(1):60-9. Russian.
22. Troitskiy AV, Bogdanova LA, Gonchar AM, Salganik RI. Issledovaniye svoystv bakterial'nykh proteaz, immobilizovannykh na vodorastvorimom polimere [Investigation of the properties of bacterial proteases immobilized on a water-soluble polymer]. Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya. 1987;23(6):762-7. Russian.
23. Chernovskaya TV, Denisov LA; Morozov DV, Rudenko YG, Klenova AV. Novyy funktsional'no aktivnyy, vysokoochishchennyy, stabil'nyy kon'yugat interferona a s polietilenglikolem, predstavlenyy odnim pozitsionnym izomerom PEG-NaH-IFN, s umen'shennoy immunogenost'yu, s prolongirovannym biologicheskim deystviyem, prigodnyy dlya meditsinskogo primeneniya, i immunobiologicheskoye sredstvo na yego osnove [A new functionally active, highly purified, stable conjugate of interferon α with polyethylene glycol, represented by one position isomer PEG-NaH-IFN, with reduced immunogenicity, with prolonged biological action, suitable for medical use, and an immunobiological agent based on it]. Russian Federation Pat. 2447083. 2010. Russian.
24. Churin AA, Sherstoboyev EY, Borovskaya TG. Doklinicheskaya otsenka bezopasnosti preparatov, immobilizirovannykh na polimernom nositele s pomoshch'yu nanotekhnologii [Preclinical evaluation of the safety of preparations immobilized on a polymeric carrier by means of nanotechnology]. M.: Sbornik materialov XVII Rossiyskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo», 2010. Russian.
25. Sherstoboev EY, Shitikova OG, Masnaya NV, Danilets MG, Trofimova ES, Ligacheva AA, Madonov PG, Kinsht DN, Ershov KI, Shilova MA. Immunotropic Properties of Immobilized Interferon- α 2b. Bull Exp Biol Med. 2016;161(5):693-7. Russian.
26. Shitikova OG, Sherstoboyev YY, Masnaya NV, Danilets MG, Trofimova YS, Ligacheva AA, Madonov PG, Kinsht DN, Yershov KI, Shilova MA. Razrabotka optimal'nykh eksperimental'nykh terapevticheskikh skhem vvedeniya immobilizirovannogo interferona α -2b [Development of optimal experimental therapeutic regimens for the introduction of immobilized interferon α -2b]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2014;13(5):114-21. Russian.
27. Shitikova OG, Sherstoboyev YY, Masnaya NV, Danilets MG, Trofimova YS, Ligacheva AA, Madonov PG, Kinsht DN, Yershov KI, Shilova MA. Vliyaniye immobilizirovannogo interferona- α 2b na funktsional'nuyu aktivnost' immunokompetentnykh kletok in vitro [The effect of immobilized interferon- α 2b on the functional activity of immunocompetent cells in vitro]. Immunologiya. 2016;37(3):155-61. Russian.
28. Bailon P, Palleroni A, Schaffer CA, Spence CL, Fung WJ, Porter JE, Ehrlich GK, Pan W, Xu ZX, Modi MW, Farid A, Berthold W, Graves M. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: a 40 kDa branched polyethylene glycol-conjugated interferon alpha-2a for the treatment of hepatitis. Bioconjug Chem. 2001;12(2):195-202.
29. Bruno R, Sacchi P, Cima S, Maiocchi L, Novati S, Filice G, Faggioli S. Comparison of peginterferon pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles. J Viral Hepat. 2012;19(1):33-6.
30. Cases A. Darbepoetin alfa: a novel erythropoiesis-stimulating protein. Drugs Today. 2003;39(7):477-95.
31. Cummins JM, Beilharz MW, Krakowka S. Oral use of interferon. J Interferon Cytokine Res. 1999;19(8):853-7.
32. De Jong WH, Borm PJ. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. Int J Nanomedicine 2008;3(2): 133-49.
33. Dodds MG, Hausman DF, Miller DM. Viral kinetic modeling during treatment with interferon Lambda-1A in genotype 1 chronic hepatitis C patients. Journal of Hepatology. 2009;50(1):342-3.
34. Escudero A, Rodriguez F, Serra MA, Del Olmo JA, Montes F, Rodrigo JM. Pegylated alpha-interferon-2a plus ribavirin compared with pegylated alpha-interferon-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C virus: prospective, non-randomized study. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(6):861-6.
35. Fechner H, Pinkert S, Geisler A, Poller W, Kurreck J. Pharmacological and biological antiviral therapeutics for cardiac coxsackievirus infections. Molecules. 2011;16(10):8475-503.

36. Freeman JA, Zhang T, Holdren MS, Hausman DF. PEG-Interferon Lambda (PEG-IL-29): translation of in vitro preclinical data to clinical results. *Journal of Hepatology*. 2008;48:294.
37. García-García I, González-Delgado CA, Valenzuela-Silva CM, Díaz-Machado A, Cruz-Díaz M, Nodarse-Cuní H, Pérez-Pérez O, Bermúdez-Badell CH, Ferrero-Bibilonia J, Páez-Meireles R, Bello-Rivero I, Castro-Odio FR, López-Saura PA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two «pegylated» interferon alpha-2 formulations in healthy male volunteers: a randomized, crossover, double-blind study. *BMC Pharmacol*. 2010;23:10-5.
38. Gonchar AM, Auslender VL. Immobilization of bacterial proteases on water-solved polymer by means of electron beam. *Radiation Physics and Chemistry* 1996;48: 795-7.
39. Hanna GG, Edgar D, Clarke JE. A case of prolonged type 1 hypersensitivity reaction to pegfilgrastim. *Clin. Oncology*. 2008;20(4):315-6.
40. Heim A, Grumbach I, Pring-Akerblom P, Stille-Siegener M, Muller G, Kandolf R, Figulla HR. Inhibition of coxsackievirus B3 carrier state infection of cultured human myocardial fibroblasts by ribavirin and human natural interferon-alpha. *Antivir. Res*. 1997;34(3):101-11.
41. Honda K, Takenaka K, Shinagawa K, Ishimaru F, Ikeda K, Niiya K, Harada M. Synergistic effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor and granulocyte colony-stimulating factor on mobilization of hematopoietic progenitor and stem cells with long-term repopulating ability into peripheral blood in mice. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(4):329-34.
42. Hutchinson VA, Mok WL, Angenend JL, Cummins JM, Richards AB. Chronic major aphthous stomatitis: oral treatment with low-dose alpha-interferon. *Mol Biother*. 1990;2(4):217-20.
43. Jahangiri E, Reichelt S, Thomas I, Hausmann K, Schlosser D, Schulze A. Electron Beam-Induced Immobilization of Laccase on Porous Supports for Waste Water Treatment Applications. *Molecules*. 2014;19(8):11860-82.
44. Jakob A, Hirsch FW, Engelhardt M. Successful treatment of a patient with myelodysplastic syndrome (RAEB) with Darbepoetin-alfa in combination with Pegfilgrastim. *Ann Hematol*. 2005;84(10):694-5.
45. Johnston E, Crawford J, Blackwell S, Bjurstrom T, Lockbaum P, Roskos L, Yang BB, Gardner S, Miller-Messana MA, Shoemaker D, Garst J, Schwab G. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2522-8.
46. Kim Y, Thapa M, Hua DH, Chang KO. Biodegradable nanogels for oral delivery of interferon for norovirus infection. *Antiviral Res*. 2011;89(2):165-73.
47. Kinstler OB, Brems DN, Lauren SL, Paige AG, Hamburger JB, Treuheit MJ. Characterization and stability of N-terminally PEGylated rhG-CSF. *Pharm Res*. 1996;13(7):996-1002.
48. Lancaster KZ, Pfeiffer JK. Limited trafficking of a neurotropic virus through inefficient retrograde axonal transport and the type I interferon response. *PLoS Pathog*. 2010;6(3): e1000791.
49. Lecciones JA, Abejar NH, Dimaano EE, Bartolome R, Cinco S, Mariano N, Yerro ME, Cobar S, Fugan B. A pilot double-blind, randomized, and placebo-controlled study of orally administered IFN-alpha-n1 (Ins) in pediatric patients with measles. *J Interferon Cytokine Res*. 1998;18(9):647-52.
50. Lee DL, Sharif I, Kodihalli S, Stewart DI, Tsvetnitsky V. Preparation of monopegylated human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J. Interferon Cytokine Res*. 2008;28(2):101-12.
51. Matsumori A. Treatment options in myocarditis: what we know from experimental data and how it translates to clinical trials. *Herz*, 2007;32(6): 452-6.
52. Medina C, Santos-Martinez MJ, Radomski A, Corrigan OI, Radomskki MW. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance. *Br. J. Pharmacol*. 2007;150(5):552-8.
53. Molineux G. The design and development of pegfilgrastim *Curr. Pharm. Des*. 2004;10(11):1235-44.
54. Monkarsh SP, Ma Y, Aglione A, Nailon P, Ciolek D, DeBarbieri B, Graves MC, Hollfelder K, Michel H, Palleroni A, Porter JE, Russoman E, Roy S, Pan YC. Positional isomers of monopegylated interferon alpha-2a: isolation, characterization, and biological activity. *Anal Biochem*. 1997;247(2): 434-40.
55. Muir AJ, Shiffman ML, Zaman A, Yoffe B, de la Torre A, Flamm S, Gordon SC, Marotta P, Vierling JM, Lopez-Talavera JC, Byrnes-Blake K, Fontana D, Freeman J, Gray T, Hausman D, Hunder NN, Lawitz E. Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010;52(3):822-32.
56. Nguyen TT, Niloofar R, Rubbo PA, Nils K, Bollore K, Ducos J, Pageaux GP, Reynes J, Van de Perre P, Tuaille E. Cytokine Response Associated with Hepatitis C Virus Clearance in HIV Coinfected Patients Initiating Peg Interferon-α Based Therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016003.
57. Ohka S, Igarashi H, Nagata N, Sakai M, Koike S, Nochi T, Kiyono H, Nomoto A. Establishment of a poliovirus oral infection system in human poliovirus receptor-expressing transgenic mice that are deficient in alpha/beta interferon receptor. *J Virol*. 2007;81(15): 7902-12.
58. Oliveira IS, Carvalho LP, Schinoni MI, Paraná R, Atta AM, Sousa Atta ML. Peripheral lymphocyte subsets in chronic hepatitis C: Effects of 12 weeks of antiviral treatment with interferon-alpha plus ribavirin. *Microb Pathog*. 2015;91:155-60.
59. Padalko E, Nuyens D, De Palma A, Verbeken E, Aerts JL, De Clercq E, Carmeliet P, Neyts J. The interferon inducer amplitgen [poly(I)-poly(C12U)] markedly protects mice against coxsackie B3 virus-induced myocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(1):267-74.

60. Pasut G. PEGylated a Interferons: two different strategies to achieve increased efficacy. In: PEGylated protein drugs: basic science and clinical applications (ed. Veronese FM). Springer, Birkhäuser Verlag, Basel. 2009;209-15.
61. Patton JF, Sullivan T, Reeves Y, Mun T, Rossi G, Wallace JF. A retrospective cohort study to assess the impact of therapeutic substitution of darbepoetin alfa for epoetin alfa in anemic patients with myelodysplastic syndrome. *J Support Oncology*. 2005;3(6):419-26.
62. Piedmonte DM, Treuheit MJ. Formulation of Neulasta (pegfilgrastim). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2008;60(1):50-8.
63. Rajan RS, Li T, Aras M, Sloey C, Sutherland W, Arai H, Briddell R, Kinstler O, Lueras AM, Zhang Y, Yeghnazar H, Treuheit M, Brems DN. Modulation of protein aggregation by polyethylene glycol conjugation: G-CSF as a case study. *Protein Sci*. 2006;15(5):1063-75.
64. Ramos EL. Preclinical and clinical development of pegylated interferon-lambda 1 in chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res*. 2010;30(8):591-5.
65. Reddy KR, Modi MW, Pedder S. Use of peginterferon a 2a (40KD) (Pegasys®) for the treatment of hepatitis C. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54(4):571-86.
66. Roskos LK, Lum P, Lockbaum P, Schwab G, Yang BB. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of pegfilgrastim in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol*. 2006;46(7):747-57.
67. Steen HC, Gamero AM. Interferon-lambda as a potential therapeutic agent in cancer treatment. *J Interferon Cytokine Res*. 2010;30(8):597-602.
68. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, Shiffman ML, Yurdaydin C, Dalgard O. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(4):212-23.
69. Tagawa M, Kawamura K, Li Q, Tada Y, Hiroshima K, Shimada H. A possible anticancer agent, type III interferon, activates cell death pathways and produces antitumor effects. *Clin Dev Immunol*. 2011: 479013.
70. Veronese F, Mero A, Pasut G. Protein PEGylation, basic science and biological applications In: PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications (Ed. Veronese F.) Springer, Birkhäuser Basel: 11-31.
71. Veronese FM, Pasut G. Protein PEGylation In: Long Acting Injections and Implants (Eds: Wright J.C., Burgess D.J.). Springer, New York, Dordrecht, Heidelberg, London: 2012.
72. Wang X, Chan P, Ahmad A, Freeman J, Horga A, Hillson J, Lopez-Talavera JC, Kansra V. Exposure-response analyses of pegylated Interferon Lambda (Lambda, BMS-914143) in patients with chronic HCV infection: dose selection for Phase 3 clinical trials. *Journal of Hepatology*. 2012;56:481.
73. Wang YS, Youngster S, Grace M, Bausch J, Bordens R, Wyss DF. Structural and biological characterization of pegylated recombinant interferon alpha-2a and its therapeutic implications. *Adv. Drug Deliv*. 2002; 54(4):547-70.
74. Wang YX, da Cunha V, Vincelette J, White K, Velichko S, Xu Y, Gross C, Fitch RM, Halks-Miller M, Larsen BR, Yajima T, Knowlton KU, Vergona R, Sullivan ME, Croze E. Antiviral and myocyte protective effects of murine interferon-beta and -{alpha}2 in coxsackievirus B3-induced myocarditis and epicarditis in Balb/c mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):69-76.
75. Williams DF. On the nature of biomaterials. *Biomaterials*. 2009;30(30):5897-909.
76. Wylie DC, Voloch M, Lee S, Liu YH, Cannon-Carlson S, Cutler C, Pramanik B. Carboxyalkylated histidine is a pH-dependent product of pegylation with SC-PEG. *Pharm Res*. 2001;18(9):1354-60.
77. Yang BB, Kido A, Salfi M, Swan S, Sullivan JT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(9):1025-31.
78. Yatuv R, Carmel-Goren L, Dayan I, Robinson M, Baru M. Binding of proteins to PEGylated liposomes and improvement of G-CSF efficacy in mobilization of hematopoietic stem cells. *J. Control. Release*. 2009;135(1):44-50.
79. Zeuzem S, Arora S, Bacon B, Box T, Charlton M, Diago M, Dieterich D, Esteban Mur R, Everson G, Fallon M, Ferenci P, Flisiak R, George J, Ghalib R, Gitlin N, Gladysz A, Gordon S, Greenbloom S, Hassanein T, Jacobson I, Jeffers L, Kowdley K, Lawitz E, Lee S, Leggett B, Lueth S, Nelson D, Pockros P, Rodriguez-Torres M, Rustgi V, Serfaty L, Sherman M, Shiffman M, Sola R, Sulkowski M, Vargas H, Vierling J, Yoffe B, Ishak L, Fontana D, Xu D, Lester J, Gray T, Horga A, Hillson J, Ramos E, Lopez-Talavera JC, Muir A, EMERGE Study Group. Pegylated Interferon-Lambda (PegIFN-λ) shows superior viral response with improved safety and tolerability versus PegIFNα-2a in HCV patients (G1/2/3/4): emerge phase IIb through week 12. *Journal of Hepatology*. 2011;54:538-9.
80. Zhijian Y, Zhen H, Chongwen S, Yuanjian H, Fan Z, Jin Y, Lili D, Zhongming Z, Qiwen D, Weiseng Z. Oral administration of interferon-α2b-transformed *Bifidobacterium longum* protects BALB/c mice against coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Virology*. 2011;20(7):525.

Библиографическая ссылка:

Киншт Д.Н., Мадонов П.Г., Ластовецкий А.Г., Китанина К.Ю., Удут В.В. Технология электронно-лучевого синтеза как перспективное направление в разработке иммобилизованных интерферонов для перорального применения (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 8-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/8-2.pdf> (дата обращения: 28.08.2017). DOI: 10.12737/article_59b14ab403e4f0.08093709.