

ІНТЕРФЕРОНИ: ЗАСТОСУВАННЯ У ВЕТЕРИНАРІЇ

В. М. Оксамитний
vioksamyt@gmail.com

Державна наукова установа «Державний центр інноваційних біотехнологій»,
вул. Донецька, 30, м. Київ, 03151, Україна, dnu.cib@ukr.net

Наводяться дані про застосування препаратів інтерферонів у ветеринарії з точки зору історичного та технологічного розвитку науки. Названо наукові центри у світі, колишньому СРСР та Україні, де вперше почали вивчати захисну дію інтерферону і розробляти препарати на його основі. Вказано на труднощі, з якими зіткнулися дослідники при створенні перших препаратів інтерферонів, і способи їх подолання. Наведені приклади успішного застосування перших препаратів природних інтерферонів для лікування інфекційних захворювань у різних галузях тваринництва: скотарстві, свинарстві, вівчарстві, птахівництві та для дрібних тварин. Згадано дослідження з пошуку високоактивних індукторів ендogenous інтерферону та їх застосування з лікувальною метою. Описано досягнення українських вчених у вивченні, розробці та застосуванні препаратів на основі нативних інтерферонів. Показані практичні результати розробки та впровадження вітчизняних препаратів високоактивних модифікованих інтерферонів для лікування й профілактики інфекційних захворювань сільськогосподарських тварин.

Вказано, що впровадження методів генної інженерії для виробництва рекомбінантних інтерферонів дозволило суттєво знизити собівартість виготовлення таких препаратів і використати рекомбінантні препарати інтерферонів одних видів тварин і людини для лікування захворювань тварин інших видів.

Зазначено, що відкриття в останні роки нових видів інтерферонів, зокрема омега, інсиглон, каппа, дельта, тау і лямбда, сприяло їх вибраному застосуванню з максимальною ефективністю для лікування багатьох захворювань у різних видів тварин.

Представлені результати клінічних досліджень різних препаратів інтерферонів на найпоширеніших видах сільськогосподарських і домашніх тварин. Розкриття молекулярних механізмів дії інтерферону, в тому числі на генному рівні, дало змогу застосувати нові підходи для використання захисних можливостей інтерферонотерапії.

Наведені дані свідчать про перспективи вивчення, розробки та застосування препаратів інтерферонів для профілактики та лікування захворювань сільськогосподарських тварин.

Ключові слова: ІНТЕРФЕРОН, ПРОТИВІРУСНА ДІЯ, АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ, ІНДУКТОРИ ІНТЕРФЕРОНУ, ЛІКУВАННЯ ТВАРИН

INTERFERONS: APPLICATION IN VETERINARY MEDICINE

V. M. Oksamytnyi
vioksamyt@gmail.com

State scientific institution “State Centre of Innovation Biotechnologies”,
30 Donetska str. Kyiv, 03151, Ukraine, dnu.cib@ukr.net

The information about the use of interferons in veterinary medicine in terms of historical and technological development of science is provided. The research centers in the world, the former Soviet Union and Ukraine, which first began to study the protective effect of interferon and develop drugs based on it are mentioned. The difficulties in the creation of the first preparations of interferons and ways to overcome them are specified. The examples of the successful application of the first natural interferon drugs for the treatment of diseases in different livestock industries: cattle, swine, sheep, poultry and small animals are given. The studies on the search for highly active inducers of endogenous interferon and their use with a therapeutic purpose are mentioned. The achievements of Ukrainian scientists in the study, development and use of therapeutic and prophylactic preparations on the basis of native interferons are described. The practical results of development and introduction of domestic products is highly modified interferons for the treatment and prevention of infectious diseases of farm animals are cited.

It is indicated that the introduction of genetic engineering methods for the production of recombinant interferons has made it possible to significantly reduce the cost of manufacturing such drugs and to use recombinant interferons of some species of animals and humans for the treatment of animal diseases of other species.

It was noted that the discovery of new types of interferons, in particular omega, epsilon, kappa, delta, tau and lambda in recent years contributed to their chosen application with maximum efficiency for treating many diseases in different animal species.

The results of clinical studies of various interferon preparations on the most common types of agricultural and domestic animals are presented. The disclosure of molecular mechanisms of interferon action, including at the gene level, allowed to apply new approaches to the use of protective possibilities of interferon therapy.

These data indicate the prospects for studying, developing and using interferon preparations for the prevention and treatment of diseases of farm animals.

Keywords: INTERFERON, ANTIVIRAL ACTION, ANTIBACTERIAL ACTIVITY, INTERFERON INDUCERS, TREATMENT OF ANIMALS

ИНТЕРФЕРОНЫ: ПРИМЕНЕНИЕ В ВЕТЕРИНАРИИ

В. М. Оксамитный
vioksamyt@gmail.com

Государственное научное учреждение
«Государственный центр инновационных биотехнологий»,
ул. Донецкая, 30, г. Киев, 03151, Украина, dnu.cib@ukr.net

Приводятся данные о применении препаратов интерферонов в ветеринарии с точки зрения исторического и технологического развития науки. Названы научные центры в мире, бывшем СССР и Украине, где впервые начали изучать защитное действие интерферона и разрабатывать препараты на его основе. Указано на трудности, с которыми столкнулись исследователи при создании первых препаратов интерферонов и способы их преодоления. Приведены примеры успешного применения первых препаратов природных интерферонов для лечения инфекционных заболеваний в различных отраслях животноводства: скотоводстве, свиноводстве, овцеводстве, птицеводстве и для мелких животных. Упомянуты исследования по поиску высокоактивных индукторов эндогенного интерферона и их применение с лечебной целью. Описаны достижения украинских ученых в изучении, разработке и применении препаратов на основе нативных интерферонов. Показаны практические результаты разработки и внедрения отечественных препаратов высокоактивных модифицированных интерферонов для лечения и профилактики инфекционных заболеваний сельскохозяйственных животных.

Указано, что внедрение методов генной инженерии для производства рекомбинантных интерферонов позволило существенно снизить себестоимость изготовления таких препаратов и использовать рекомбинантные препараты интерферонов одних видов животных и человека для лечения заболеваний животных других видов.

Отмечено, что открытие в последние годы новых видов интерферонов, в частности омега, ипсилон, капта, дельта, тау и лямбда, способствовало их выбранному применению с максимальной эффективностью для лечения многих заболеваний у разных видов животных.

Представлены результаты клинических исследований различных препаратов интерферонов на наиболее распространенных видах сельскохозяйственных и домашних животных. Раскрытие молекулярных механизмов действия интерферона, в том числе на генном уровне, позволило применить новые подходы к использованию защитных возможностей интерферонотерапии.

Приведенные данные свидетельствуют о перспективах изучения, разработки и применения препаратов интерферонов для профилактики и лечения заболеваний сельскохозяйственных животных.

Ключевые слова: ИНТЕРФЕРОН, ПРОТИВОВИРУСНОЕ ДЕЙСТВИЕ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА, ЛЕЧЕНИЕ ЖИВОТНЫХ

Відкриття інтерферону у 50-х роках ХХ ст. найчастіше пов'язують з дослідженнями співробітників Національного інституту медичних досліджень (Лондон) британця А. Айзекса і швейцарця Ж. Лінденманна. Інтерферон — це клас видоспецифічних низькомолекулярних

білків (або глікопротеїнів), які синтезуються клітинами організму у відповідь на дію шкідливих агентів, передусім вірусів. Противірусна дія є найбільш характерною властивістю інтерферону і ця властивість є універсальною. Це відкриття дало початок для розвитку нового

напряму у боротьбі з інфекційними захворюваннями — застосування препаратів на основі інтерферонів. Виявлені пізніше антибактеріальні, антипроліферативні, протипухлинні та імуномодулюючі властивості інтерферону тільки підсилили інтерес до створення таких препаратів та їх впровадження у практику.

Перші дослідження з вивчення захисної дії інтерферону на організм та розробка препаратів на його основі для практичного застосування проводились у провідних країнах Західної Європи та США (Національний інститут охорони здоров'я США в місті Бетесда). Такі розробки велися передусім для цілей гуманітарної медицини, але потім до них долучилися і спеціалісти ветеринарної медицини.

На території колишнього СРСР перші дослідження з вивчення інтерферону та створення препаратів на його основі були проведені у Москві під керівництвом З. В. Єрмольєвої, а пізніше здійснювалися в Науково-дослідному інституті епідеміології і мікробіології імені почесного академіка Н. Ф. Гамалєї (Соловйов В. Д., Єршов Ф. І., Кузнєцов В. П.). В Україні аналогічні дослідження проводились у Києві в Інституті мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України (Кишко Я. Г., Співак М. Я.) та Українському науково-дослідному ветеринарному інституті (зараз Інститут ветеринарної медицини НААН).

Практичне впровадження препаратів інтерферонів після їх відкриття наштовхнулося на низку труднощів, пов'язаних переважно з біологічною природою цього фактору. По-перше, виділені нативні препарати інтерферонів не відзначалися високою активністю. Широкомасштабне одержання таких препаратів вимагало значних виробничих затрат, що, враховуючи видову специфічність інтерферонів, ставало досить складною і недешевою справою. По-друге, молекула інтерферону після введення в організм піддавалася інактивації, спричиненою деструкцією протеазами, окислювальним руйнуванням та реакціями аутопошкодження. Намагання досягти лікувального ефекту за рахунок підвищення дози препарату обмежувалося ризиком виникнення побічних та алергічних реакцій. Спроби одержати високоактивні препарати інтерферону за рахунок його очистки та концентрації не дали

бажаного результату через низьку рентабельність такої технології та її недостатню розвиненість на той час. Тому у той період основними напрямками у розробці препаратів інтерферонів були пошук високоактивних індукторів та способів стабілізації його молекул.

Проте, незважаючи на всі труднощі, роботи з вивчення захисного впливу інтерферону на організм та впровадження препаратів на його основі продовжувалися, зокрема й у ветеринарії. Активно та широко такі дослідження почали проводитись у тваринництві, перш за все у галузях, які дають значний економічний ефект, — скотарстві, свинарстві та птахівництві. У культурах клітин, переважно з трахеї великої рогатої худоби (ВРХ), було показано інгібування інфекційного процесу, спричиненого різними вірусами: ринотрахеїту, бичачого герпесу, везикулярного стоматиту, вірусної діареї ВРХ, парагрипу типу 3, респіраторно-синцитіальним вірусом ВРХ та кіз, бичачим аденовірусом типу 7 [37]. Результати цих та попередніх досліджень стали основою для практичного застосування препаратів інтерферону з метою захисту ВРХ від вірусних інфекцій [83]. Відповідно, розроблялися та удосконалювалися методи одержання інтерферону ВРХ, його очистки та виготовлення стабільних препаратів [1].

Аналогічні дослідження в культурах клітин нирки свиней показали ефективність захисної дії інтерферону проти низки вірусів різного походження: свинячої віспи, герпесу типу 1, аденовірусу типу 3, парвовірусу, свинячого грипу, везикулярного стоматиту, трансмісивного гастроентериту, гемаглютинуючого енцефаломієліту, ротавірусу, ентеровірусів типу 2 та 8 [25]. Для виготовлення препаратів інтерферонів свиней з лікувальною метою крім вірусних індукторів почали використовувати й синтетичні, зокрема поліінозино-поліцитидилову кислоту (Полі(І):полі(Ц)).

Розробка, виготовлення та дослідження препаратів інтерферонів активно запроваджувалися і для птахівництва [40]. Природній курячий інтерферон пригнічував дію низки інфекційних чинників, що спричиняли такі захворювання, як пташиний грип, хвороби Ауескі та Марека, інфекційний ларинготрахеїт тощо.

Крім цього, досить активно проводились дослідження з вивчення дії інтерферону та його застосування для дрібних тварин. Зокрема, в дослідях *in vivo* на кролях було показано продукування високих титрів інтерферону у відповідь на дію вірусних (грип А, хвороба Ньюкасла, східний енцефаломієліт, лихоманка синдбіс) та невірусних індукторів (Полі(І):полі(Ц)) [46]. Вірусні (хвороба Ньюкасла) та невірусні індуктори використовувалися для синтезу інтерферону і в котів [73]. У культурі клітин нирки котів було показано антивірусну дію котячого інтерферону проти вірусу лейкозу котячих. Собачий інтерферон було виявлено у відповідь на дію вірусних та невірусних індукторів у дослідях як *in vivo*, так і *in vitro* [34].

Проте не завжди застосування інтерферонів приводило до очікуваних позитивних результатів. Скоріш за все, це пояснювалось не досить високою активністю нативних інтерферонів та їх швидкою інактивацією в організмі. Тому головним завданням на той час був пошук шляхів підвищення ефективності дії нативних інтерферонів. Для вирішення цього завдання було запропоновано кілька підходів. Перший полягав у пошуку, розробці та застосуванні методів очистки, концентрації та стабілізації молекул інтерферону з метою підвищення ефективності дії препаратів інтерферонів, які вводились. Другим напрямом став пошук та застосування високоактивних індукторів інтерферону — препаратів, які при уведенні в організм стимулюють у ньому продукцію ендогенного інтерферону. Як індуктори інтерферону, крім інактивованих вірусів та вірусних РНК, застосовувались також невірусні агенти: лектини рослинного походження (фітогемаглютинін, конкавалін А), синтетичні полінуклеотиди, зокрема Полі(І):полі(Ц), та похідні імідазолу, зокрема левамизол. Особливо активно дослідження з пошуку та впровадження індукторів інтерферону розвивалися у країнах колишнього СРСР, в тому числі і в Україні [10, 53].

Українські вчені зробили значний внесок у дослідження та розробки, пов'язані з вивченням, створенням та впровадженням препаратів інтерферонів [109, 110]. Вітчизняні дослідники одними з перших виявили, що інтерферон, крім антивірусної дії, проявляє

також антибактеріальну активність, розкрили механізм такої захисної дії і показали у дослідженнях ефективність лікувальної дії інтерферону для медичної практики [108, 111].

Не менш активно українські вчені зайнялися дослідженнями з вивчення властивостей інтерферонів та розробці препаратів на їх основі для цілей ветеринарної медицини. Такі дослідження проводились насамперед для забезпечення потреб промислового тваринництва, зокрема свинарства та скотарства [56]. У 90-х рр. минулого століття групою дослідників, основу якої складали співробітники Українського науково-дослідного ветеринарного інституту, було розроблено спосіб підвищення активності нативних інтерферонів за рахунок штучної гідрофобізації їх молекул у неводному середовищі. Цей метод дозволяв підвищувати активність нативних інтерферонів у 1000 і більше разів за рахунок підвищення рівня взаємодії молекули інтерферону з клітиною [84]. На основі цього методу було розроблено технологію виготовлення високоактивних препаратів інтерферонів для семи видів тварин: свиней, ВРХ, овець, курей, кролів, собак та хутряних звірів. Нові препарати тваринних інтерферонів пройшли клінічні випробування і були зареєстровані для використання у ветеринарній практиці. Широкомасштабне промислове виробництво таких препаратів було впроваджено та освоєно за участю ТОВ «Інтерветмед ЛТД» [62, 63]. Довгий час високоактивні препарати модифікованих інтерферонів постачалися через підприємства обласних зооветснабів до багатьох регіонів України і успішно там застосовувалися з лікувальною та профілактичною метою [6, 61].

Наступним важливим етапом у розвитку науки, який сприяв впровадженню препаратів інтерферонів у практику, стали досягнення в області молекулярної біології і генетики. Застосування методів генної інженерії для виробництва препаратів рекомбінантних інтерферонів [26, 81, 112] дозволило суттєво знизити собівартість виготовлення препаратів інтерферонів та забезпечити виробництво достатньої їх кількості для різних видів тварин. Вивчення властивостей та механізмів дії рекомбінантних інтерферонів різних підтипів в дослідях

in vitro підтвердило їх біологічну активність та захисну здатність [21]. Ці результати сприяли апробації та впровадженню рекомбінантних препаратів інтерферонів для лікування та профілактики різних захворювань тварин у ветеринарній практиці. Найширше такі дослідження проводились для потреб промислового тваринництва, зокрема скотарства, свинарства та птахівництва. Проведені клінічні випробування препаратів генно-інженерних інтерферонів показали їх ефективну захисну дію проти низки захворювань ВРХ. Так, позитивні результати застосування рекомбінантного бичачого інтерферону були одержані у випадках інфікування телят вірусом діареї ВРХ [43], вірусом герпесу типу 1 [7], вірусом коров'ячої віспи [104], збудниками, що викликають респіраторні захворювання [4] та бактеріальні інфекції [92]. Захист організму свиней від дії вірулентного вірусу ящуру було продемонстровано при застосуванні різних видів рекомбінантного свинячого інтерферону — альфа, бета та гамма [27, 79, 80]. У курчат рекомбінантний курячий інтерферон-альфа затримував розвиток та зменшував тяжкість протікання захворювань, спричинених вірусами інфекційного курячого бронхіту [93] та пташиного грипу [74].

Ще одним фактором, що позитивно вплинув на поширення застосування препаратів інтерферонів у тваринництві, стали численні дослідження, які демонстрували захисну дію інтерферонів одних видів тварин у різних культурах клітин тварин інших видів. Зокрема було показано, що свинячий рекомбінантний гамма-інтерферон пригнічує цитопатичну дію вірусів у культурах клітин ВРХ [14], а бичачий рекомбінантний інтерферон проявляє аналогічні властивості в культурах клітин свиней [2] та інших тварин [8]. Це дозволило використовувати інтерферони одного виду тварин для лікування тварин іншого виду — наприклад, інтерферони свиней для лікування ВРХ [117].

Ще більший інтерес у цьому плані становило вивчення ефективності застосування людського інтерферону, в тому числі рекомбінантного, виробництва якого стало широко налагодженим у багатьох країнах. Захисна дія людського інтерферону була продемонстрована у культурах клітин різних видів тварин:

свиней та ВРХ [36, 45, 107], овець [122], собак [59] та котів [35, 49]. Позитивні результати цих досліджень сприяли ширшому застосуванню рекомбінантних інтерферонів людини для лікування багатьох захворювань різних видів тварин у промисловому тваринництві. При застосуванні на поголів'ї ВРХ генно-інженерний інтерферон людини проявляв лікувальну та профілактичну дію проти захворювань викликаних вірусом коров'ячої віспи [116], ротавірусом [105], вірусом інфекційного ринотрахеїту [99], збудниками респіраторних захворювань [17] та паразитичними тейлеріями [123].

Пероральне уведення людського рекомбінантного інтерферону коням суттєво покращувало стан тварин при запальовальних захворюваннях дихальних шляхів [78], а також зменшувало прояви лихоманки, спричиненої стресом перевезення, і покращувало стан тварин [3]. Рекомбінантний інтерферон-альфа (людський і тваринний), який вводили інтраназально, захищав хутрових звірів (фреток) від сезонних проявів вірусу грипу [60]. Випоювання курчатам-бройлерам генно-інженерного інтерферону-альфа людини зменшувало захворювання птахів, підвищувало приріст маси тіла, що давало відчутний позитивний економічний ефект [38].

Інтерферон як один з ключових чинників захисних механізмів імунної системи проявляє свій вплив завдяки системній дії на організм. Для екзогенного інтерферону такий ефект легко досягається ін'єкційним уведенням. Проте такий спосіб уведення має і певні недоліки: стресовий фактор, алергічні реакції на білковий препарат, що потребує значних витрат на очищення готової лікарської форми інтерферону. Численні дослідження з вивчення механізмів дії інтерферону показали, що системна дія препарату проявляється при потрапленні його на слизову оболонку. Цього можна досягти при оромукозному уведенні препарату: інтраназально, перорально, інгаляційно, як спрей, гель, мазь або свічка, — що менш затратно та стресово. Завдяки високій біологічній активності інтерферону такі форми уведення препарату потребують його незначних витрат. Успішне оромукозне уведення інтерферону було показано для ВРХ, свиней, коней, котів, собак і птиці [24].

Подальші дослідження призвели до відкриття у сімейства інтерферонів I типу, крім давно відомих інтерферону-альфа та інтерферону-бета, нових представників: омега, іпсилон, каппа, дельта і тау. Це викликало новий інтерес до вивчення властивостей цих цитокинів та можливості їх застосування для лікування різних захворювань, насамперед інфекційних, в тому числі й у ветеринарії. Вивчення властивостей нових підтипів інтерферонів порівняно з відомими вже інтерферонами альфа, бета та гамма показало різну біологічну активність форм інтерферонів стосовно окремих вірусів [101]. Це дало змогу використовувати різні підтипи інтерферонів для направленої лікування певних видів захворювань у різних тварин.

Так, активно почали використовувати інтерферон-тау, виявлений у плаценті жуйних тварин, який спочатку називали «трофобластином». Він показав високу противірусну активність як у культурах клітин ВРХ та овець, так і в котячих та людських культурах клітин [95], причому його токсична дія була менш вираженою порівняно з дією людського інтерферону альфа [97]. Були розроблені методи очистки та широкомасштабного виробництва цього цитокину [57, 82], і його почали використовувати для боротьби з інфекційними хворобами тварин, передусім ВРХ та овець [58].

Ще один інтерферон I типу, інтерферон омега, знайшов широке використання у ветеринарній практиці для лікування дрібних тварин. Він навіть одержав неофіційну назву «котячого». Клінічна ефективність інтерферону омега у котів була показана при лікуванні захворювань спричинених вірусами лейкемії котів та котячого імунодефіциту [23, 29], а також вірусами герпесу та каліцивірусу [41]. Крім цього, інтерферон омега з успіхом був застосований і для лікування захворювань собак, зокрема, парвовірусного ентериту [22] та атопічного дерматиту [67].

Інтерферон каппа, експресований у курячих клітинах, проявляв противірусну дію щодо вірусів, які містять РНК, як у дослідах *in vitro* (культура первинних фіброblastів), так і *ex vivo* (культури тканинних органів), а також і *in ovo* (курячі ембріони) [102].

Одним з останніх до лікувальних засобів на основі інтерферонів, які застосовуються

для профілактики та терапії хвороб тварин, додався інтерферон III типу — лямбда, відкритий порівняно недавно. Цьому сприяли результати досліджень, які показали, що його противірусна активність у деяких випадках була вищою порівняно з іншими інтерферонами [5]. Інтерферон лямбда був успішно застосований у ветеринарній практиці для лікування ВРХ від захворювання на ящур [28, 94]. Противірусна дія свинячого інтерферону лямбда була показана для вірусів респіраторно-репродуктивного синдрому та аденовірусу [68, 100]. Рекombінантний інтерферон лямбда собак проявляв сильну противірусну дію, пригнічуючи розвиток вірусів везикулярного стоматиту, парвовірусу собак та грипу А [32]. Було проведено багато досліджень з вивчення дії інтерферону лямбда у птахів. Курячий інтерферон лямбда проявляв противірусну дію аналогічно з інтерфероном лямбда людини [54] та іншими типами інтерферонів — бета та гамма [72]. Захисна дія курячого інтерферону лямбда проти різних вірусів, в тому числі високопатогенного штаму грипу А, була продемонстрована в культурах клітин, на курячих ембріонах та в природних умовах [96]. Противірусні властивості інтерферону лямбда качок [120, 126] та гусей [15] були показані як у гомологічних культурах клітин, так і в гетерогенних культурах інших птахів.

В останні роки минулого століття інтерес до вивчення та застосування препаратів інтерферонів дещо знизився. Великі сподівання у боротьбі з інфекційними захворюваннями поклали на нові синтетичні противірусні засоби та антибіотики нового покоління. З'явилися навіть думки, що препарати інтерферону вичерпали свій потенціал. Проте виявилось, що це не так. За останні 10–15 років у провідних країнах світу кількість досліджень, які стосуються застосування препаратів інтерферону для лікування різних захворювань, в тому числі і онкологічних, значно зросла. Це можна пояснити глибшим вивченням унікальних властивостей інтерферону: противірусної, антипроліферативної, протипухлинної, імуномодуючої активностей, а також розумінням механізмів прояву їх дії. Перспективними і дієвими виявилися схеми застосування препаратів інтерферонів разом з іншими лікарськими засобами у комбі-

нованій терапії для боротьби з важкими вірусними та онкологічними хворобами [86]. Вже є приклади позитивних результатів застосування таких комбінацій, ще кілька проходять клінічні випробування.

Сьогодні ефективність застосування препаратів інтерферонів, в тому числі й у тваринництві, не викликає сумнівів. Вона доведена численними клінічними дослідженнями різного дизайну. І якщо спочатку такі дослідження були виконані на лабораторних тваринах, переважно гризунах, то згодом вони були проведені майже на всіх видах сільськогосподарських і домашніх тварин.

Одні з перших досліджень, які показали клінічну ефективність препаратів інтерферонів для сільськогосподарських тварин, були проведені на поголів'ї ВРХ. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні на молодих телятах було вивчено ефективність різних доз людського рекомбінантного інтерферону альфа при експериментальному зараженні тварин вірусом віспи. У всіх групах тварин, які одержували інтерферон, спостерігалася захисна дія проти введеного вірусу, ефективність якої залежала від дози препарату [116]. При уведенні максимальної дози інтерферону, що використовувалася у дослідженні (106 МО/кг), було досягнуто повного захисту тварин від дії вірусу. Позитивні результати були одержані при оральному застосуванні рекомбінантного інтерферону альфа людини у польових рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях у випадках інфікування ВРХ збудниками, що викликають захворювання верхніх дихальних шляхів та діарею [16–18, 39]. У всіх дослідженнях, у тварин, яким вводили інтерферон, крім лікувального ефекту спостерігався більш значний приріст маси тіла, що давало додаткову економічну вигоду.

Клінічну ефективність людського природного інтерферону альфа при оральному введенні було показано у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях на свинях проти захворювань, спричинених ротавірусом [66] та вірусом трансмісивного гастроентериту свиней [19]. В обох дослідженнях також спостерігався кращий приріст маси тіла у тварин, які одержували препарати інтерферону.

У рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях пероральне введення людського інтерферону альфа (природного та рекомбінантного) вірогідно покращувало стан скакових коней, які страждали від запальних захворювань верхніх дихальних шляхів [77, 78].

Клінічні дослідження застосування курячого рекомбінантного інтерферону альфа показали його ефективність при пероральному та ін'єкційному уведенні проти дії вірусів хвороби Ньюкасла [70], інфекційного бронхіту [93] та хвороби Марека [51]. Рандомізовані плацебо-контрольовані клінічні дослідження підтвердили профілактичну та терапевтичну захисну дію курячого рекомбінантного інтерферону альфа, що вводився перорально, при зараженні птахів вірусом пташиного грипу H9N2 [74].

Та найширше результати клінічних досліджень з вивчення ефективності дії препаратів інтерферонів представлені у матеріалах, що стосуються випробувань на невеликих домашніх тваринах — котах та собаках. Захисна дія людського рекомбінантного інтерферону альфа була показана у дослідях з експериментальним зараженням тварин вірусом лейкемії котів при пероральному уведенні [20, 115] та зараженням вірусом імунодефіциту котів при ін'єкційному уведенні [91].

Значним та успішним кроком у лікуванні дрібних домашніх тварин було відкриття та застосування котячого рекомбінантного інтерферону омега. Одні з перших досліджень, які показали великі перспективи використання цього препарату, були проведені для лікування у котів запалень слизових оболонок [75] та інфекційного перитоніту [47]. У багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні на тваринах, інфікованих вірусом лейкемії котів та вірусом імунодефіциту котів, було продемонстровано клінічну ефективність котячого рекомбінантного інтерферону омега, що вводився підшкірно [23]. Захисна дія цього препарату була виявлена у порівняльних дослідженнях при його пероральному уведенні [42, 64]. Подальші клінічні дослідження підтвердили показаний позитивний терапевтичний ефект застосування котячого рекомбінантного інтерферону омега [29],

поширивши сферу його доведеної лікувальної дії на захворювання, викликані й іншими чинниками, крім згаданих вище вірусів: парвовірусну [87], герпесну, каліцивірусну [41] та ретровірусну [65] інфекції.

Французька фармацевтична компанія «Вірбак» («Virbac S. A.») освоїла промислове виробництво котячого рекомбінантного інтерферону омега під торговою маркою «Вірбаген Омега» («Virbagen Omega»). Зараз цей препарат ліцензовано застосовується у країнах Європейського союзу, Японії та Австралії. У 2004 р. Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) внесло «Вірбаген Омега» до переліку лікарських засобів, що має позитивні результати для застосування у ветеринарії [113], а в 2006 р. європейський Комітет з лікарських засобів для застосування у ветеринарії (CVMP), враховуючи позитивні результати лікування цим препаратом лейкемії та імунодефіцитних станів у котів, а також парвовірусної інфекції у собак, рекомендував препарат «Вірбаген Омега» для широкого застосування проти різних вірусних інфекцій у тварин [31].

У Російській Федерації не так давно ТОВ «Науково-Технологічний Центр «Біо-Інвест» розробив та налагодив виробництво аналога препарату «Вірбаген Омега»: котячий рекомбінантний інтерферон омега — торгова назва «Феліферон» [33]. «Феліферон» успішно пройшов клінічні випробування, показавши у клінічних дослідженнях різного дизайну ефективність лікування у котів герпесвірусного ринотрахеїту [89], панлейкопенії [88], каліцивірусної інфекції [30], респіраторних вірусних інфекцій [106] та захворювань, спричинених вірусом імунодефіциту [90].

Клінічні дослідження показали високу ефективність котячого рекомбінантного інтерферону омега і для лікування захворювань собак. Зокрема, внутрішньовенне введення котячого рекомбінантного інтерферону омега призводило до позитивного терапевтичного ефекту як у плацебо-контрольованих дослідженнях з експериментальним зараженням собак парвовірусом типу 2, так і в польових дослідженнях [48, 76]. Подальші багаточетрові подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження тільки підтвердили ефективність котячого реком-

бінантного інтерферону омега при лікуванні парвовірусної інфекції у собак [67, 71]. Висока ефективність терапевтичної дії котячого рекомбінантного інтерферону омега була показана при лікуванні atopічних дерматитів у собак у клінічних дослідженнях різного дизайну: подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [11] та відкритому рандомізованому порівняльному дослідженні [121].

Враховуючи результати клінічних досліджень, наведених вище, у 2010 р. Міжнародний комітет з алергічних захворювань тварин (ICADA) опублікував перші консенсусні рекомендації з лікування atopічного дерматиту у собак, які серед інших лікарських засобів містили ін'єкції рекомбінантних інтерферонів. Такі ж рекомендації збереглися і в оновленому документі 2015 р. [85].

Слід відзначити, що не всі результати клінічних досліджень показали статистично значимий позитивний ефект застосування препаратів інтерферонів. Проте навіть у дослідженнях, де клінічні показники статистично не відрізнялися, більшість дослідників відмічали покращення загального стану тварин, швидший ріст та кращий набір ваги у групах тварин, які приймали препарати інтерферону. Такі спостереження можна пояснити, враховуючи відомості про механізми дії інтерферону. Як показали численні дослідження, захисна дія інтерферону забезпечується не його безпосереднім впливом на віруси, а приведенням клітин організму у стан резистентності до дії вірусів. Інтерферон фактично захищає організм за рахунок посилення імунного захисту клітин, взаємодіючи з іншими цитокінами. Завдяки розкриттю механізмів дії інтерферону стали зрозумілими результати досліджень, у яких позитивний ефект введення інтерферону спостерігався при захворюваннях, викликаних не тільки дією вірусів, а й іншими чинниками, а також результати досліджень, де сильніша захисна дія інтерферону проявлялася при його попередньому введенні [124]. Ці результати пояснюють також підсилювальний ефект застосування інтерферону при вакцинації тварин [50, 114]. Розуміння механізмів дії інтерферону свідчить про доцільність профілактичного застосування препаратів інтерферонів при виникненні потенційних

загроз розвитку інфекційних захворювань та стресових ситуацій у тварин.

У розвинених західних країнах дослідження механізмів дії інтерферонів з метою підвищення ефективності застосування препаратів на їх основі активно проводяться як в гуманітарній, так і ветеринарній медицині. У ветеринарії вивчаються найбільш ефективні способи уведення препаратів, їх фармакокінетика [128]. Дослідження продовжують проводити у різних галузях тваринництва: скотарстві [69], свинарстві [55], птахівництві [52, 129], для домашніх [119] і навіть диких (амурський тигр) [127] тварин. В останні роки виявлений і активно вивчається інтерферон риб [9] та його використання з терапевтичною метою [12, 132].

Завдяки останнім досягненням генної інженерії з'явилися нові можливості для використання інтерферону з лікувальною метою, в тому числі й у ветеринарії [44, 98, 103]. Дослідники відкрили нові молекулярні агенти, які активують гени інтерферону і таким чином стимулюють продукцію інтерферону в організмі. Такі агенти назвали стимуляторами або активаторами генів інтерферону. Ведуться дослідження з вивчення цього явища та можливого застосування цих молекулярних чинників для лікування сільськогосподарських та дрібних тварин [118, 125].

Висновок

Підсумовуючи наведені результати, слід зазначити, що в Україні, на жаль, дослідження з розроблення та впровадження препаратів інтерферонів в останні роки проводяться не так інтенсивно, як в інших країнах. Досвід вивчення та застосування інтерферонів у розвинених країнах свідчить, що потенціал цього унікального цитокіну далеко не вичерпаний і практичне застосування інтерферонотерапії має значну перспективу у лікуванні багатьох інфекційних та інших захворювань.

1. Abolhassani M., Jacobsen K. L. Purification of an acid-stable bovine leukocyte interferon. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1991, vol. 29, no. 1, pp. 171–181.

2. Ahl R., Rump A. Assay of bovine interferons in cultures of the porcine cell line IB-RS-2. *Infect. Immun.*, 1976, vol. 14, no. 3, pp. 603–606.

3. Akai M., Hobo S., Wada S. Effect of Low-Dose Human Interferon-alpha on Shipping Fever of Thoroughbred Racehorses. *J. Equine Sci.*, 2008, vol. 19, no. 4, pp. 91–95.

4. Akiyama K., Sugii S., Hirota Y. A clinical trial of recombinant bovine interferon alpha 1 for the control of bovine respiratory disease in calves. *J. Vet. Med. Sci.*, 1993, vol. 55, no. 3, pp. 449–452.

5. Ank N., West H., Bartholdy C., Eriksson K., Thomsen A. R., Paludan S. R. Lambda interferon (IFN- λ), a type III IFN, is induced by viruses and displays potent antiviral activity against select virus infections *in vivo*. *J. Virol.*, 2006, vol. 80, no. 9, pp. 4501–4509.

6. Aryefyev V. L., Oksamytnyi V. M. Use of the drug “Bovivireks” for the prevention of acute respiratory infections in calves. Proc. Intern. Sci. Pract. Symp. “Problems of infectious pathology of animals”, Krym, Novyi Svit, 2001. (in Ukrainian)

7. Babiuk L. A., Lawman M. J., Gifford G. A. Use of recombinant bovine alpha 1 interferon in reducing respiratory disease induced by bovine herpesvirus type 1. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1987, vol. 31, no. 5, pp. 752–757.

8. Babiuk L. A., Rouse B. T. Bovine type II interferon: activity in heterologous cells. *Intervirology*, 1977, vol. 8, no. 4, pp. 250–256.

9. Boudinot P., Langevin C., Secombes C. J., Levraud J.-P. The Peculiar Characteristics of Fish Type I Interferons. *Viruses*, 2016, vol. 8, no. 11, p. 298. DOI: 10.3390/v8110298.

10. Bukata L. A., Nosik N. N., Fomina A. N. Comparative antiviral and interferonogenic activity of natural and synthetic interferon inducers *in vitro* and *in vivo*. *Antibiotics*, 1979, no. 6, pp. 444–448. (in Russian)

11. Carlotti D. N., Boulet M., Ducret J., Machicote G., Jasmin P., Rème C.A., Albouy M. The use of recombinant omega interferon therapy in canine atopic dermatitis: a double-blind controlled study. *Vet. Dermatol.*, 2009, vol. 20, no. 5–6, pp. 405–411.

12. Chang C. J., Jenssen I., Robertsen B. Protection of Atlantic Salmon Against Salmonid Alphavirus Infection by Type I Interferons IFNa, IFNb and IFNc. *Fish Shellfish Immunol.*, vol. 57, pp. 35–40.

13. Chang C. J., Robertsen C., Sun B., Robertsen B. Protection of Atlantic Salmon Against Virus Infection by Intramuscular Injection of IFNc Expression Plasmid. *Vaccine*, vol. 32, no. 36, pp. 4695–4702.

14. Charley B., McCullough K., Martinod S. Antiviral and antigenic properties of recombinant porcine interferon gamma. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1988, vol. 19, no. 2, pp. 95–103.

15. Chen S., Zhang W., Zhou Q., Wang A., Sun L., Wang M., Jia R., Zhu D., Liu M., Sun K., Yang Q., Wu Y., Chen X., Cheng A. Cross-species antiviral activity of goose interferon lambda against duck plague virus is related to its positive self-regulatory feedback loop. *J. Gen. Virol.*, 2017, vol. 98, no. 6, pp. 1455–1466.

16. Cummins J. M., Gawthrop J., Hutcheson D. P., Cummins M. J., Zeck D. The effect of low dose oral human interferon alpha therapy on diarrhea in veal calves. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1993, vol. 41, no. 3–4, pp. 199–203.
17. Cummins J. M., Guthrie D., Hutcheson D. P., Krakowka S., Rosenquist B. D. Natural human interferon-alpha administered orally as a treatment of bovine respiratory disease complex. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1999, vol. 19, no. 8, pp. 907–910.
18. Cummins J. M., Hutcheson D. P. Oral therapy with human interferon alpha in calves experimentally injected with infectious bovine rhinotracheitis virus. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1993, vol. 41, no. 3–4, pp. 193–197.
19. Cummins J. M., Mock R. E., Shive B. W., Krakowka S., Richards A. B., Hutcheson D. P. Oral treatment of transmissible gastroenteritis with natural human interferon alpha: a field study. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1995, vol. 45, no. 3–4, pp. 355–360.
20. Cummins J. M., Tompkins M. B., Olsen R. G., Tompkins W. A., Lewis M. G. Oral use of human alpha interferon in cats. *J. Biol. Response Mod.*, 1988, vol. 7, no. 5, pp. 513–523.
21. Czarniecki C. W., Hamilton E. B., Fennie C. W. *In vitro* biological activities of *Escherichia coli* derived bovine interferon alfa, beta, gamma. *J. Interferon Res.*, 1986, vol. 6, no. 1, pp. 29–37.
22. De Mari K., Maynard L., Eun H. M., Lebreux B. Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebocontrolled field trial. *Vet. Rec.*, 2003, vol. 152, no. 4, pp. 105–108.
23. De Mari K., Maynard L., Sanquer A., Lebreux B., Eun H. M. Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukaemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. *J. Vet. Inter. Med.*, 2004, vol. 18, no. 4, pp. 477–482.
24. Dec M., Puchalski A. Use of oromucosally administered interferon-alpha in the prevention and treatment of animal diseases. *Polish J. Vet. Sci.*, 2007, vol. 11, no. 2, pp. 175–186.
25. Derbyshire J. B. The interferon sensitivity of selected porcine viruses. *Canad. J. Veter. Res.*, 1989, vol. 53, no. 1, pp. 52–55.
26. Devos R., Cheroutre H., Taya Y., Degrave W., Van Heuverswyn H., Fiers W. Molecular cloning of human immune interferon cDNA and its expression in eukaryotic cells. *Nucleic Acids Res.*, 1982, vol. 10, no. 8, pp. 2487–2501.
27. Dias C. C. A., Moraes M. P., Segundo F. D. S., de los Santos T., Grubman M. J. Porcine type I interferon rapidly protects swine. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2011, vol. 31, no. 2, pp. 227–236.
28. Díaz-San Segundo F., Weiss M., Perez-Martín E., Koster M. J., Zhu J., Grubman M. J., de los Santos T. Antiviral activity of bovine type III interferon against foot-and-mouth disease virus. *Virology*, 2011, vol. 413, no. 2, pp. 283–292.
29. Doménech A., Miró G., Collado V. M., Ballesteros N., Sanjosé L., Escolar E., Martín S., Gomez-Lucia E. Use of recombinant interferon omega in feline retrovirosis: from theory to practice. *Vet. Immun. Immunopath.*, 2011, vol. 143, no. 3–4, pp. 301–306.
30. Elizarova E. A., Velikanov V. I. The efficacy of Feliferon for calicivirus infection of cats. *VetPharma*, 2016, no. 4, pp. 38–41. (in Russian)
31. European public assessment report (EPAR). Virbagen Omega. EMEA/V/C/061. EMEA, 2007.
32. Fan W., Xu L., Ren L., Qu H., Li J., Liang J., Liu W., Yang L., Luo T. Functional Characterization of Canine Interferon-Lambda. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2014, vol. 34, no. 11, pp. 848–857.
33. Feliferon — the first Russian drug of a cat interferon. *VetPharma*, 2015, no. 2, pp. 3–4. (in Russian)
34. Forman M. S., Adams E. W., Vanderpool E. A., Turner W. Induction of acid-stable canine interferon *in vivo* and *in vitro*. *Am. J. Vet. Res.*, 1979, vol. 40, no. 1, pp. 1440–1442.
35. Fulton R. W., Burqe L. J. Susceptibility of feline herpes virus 1 and feline calicivirus to feline interferon and recombinant human leucocyte interferons. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1985, vol. 28, no. 5, pp. 698–699.
36. Fulton R. W., Burqe L. J., McCracken J. S. Effect of recombinant DNA-derived bovine and human interferons on replication of bovine herpesvirus-1, parainfluenza-3, and respiratory syncytial viruses. *Am. J. Vet. Res.*, 1986, vol. 47, no. 4, pp. 751–753.
37. Fulton R. W., Downing M. M., Cummins J. M. Antiviral effects of bovine interferons on bovine respiratory tract viruses. *J. Clin. Microbiol.*, 1984, vol. 19, no. 4, pp. 492–497.
38. Fulton R. W., Teeter R. G., Cummins J. M., Georgiades J. A., Hutcheson D. P. The use of interferon modulates the negative effects of heat stress on poultry production. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1993, vol. 41, no. 3–4, pp. 209–212.
39. Georgiades J. Effect of low dose natural human interferon alpha given into the oral cavity on the recovery time and death loss in feedlot hospital pen cattle: a field study. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1993, vol. 41, no. 3–4, pp. 205–207.
40. Gifford G. E. Preparation and characterization of chicken interferon. *Meth. Enzymol.*, 1981, vol. 78, pt. A, pp. 192–195.
41. Gil S., Leal R. O., Duarte A., McGahie D., Sepúlveda N., Siborro I., Cravo J., Cartaxeiro C., Tavares L. M. Relevance of feline interferon omega for clinical improvement and reduction of concurrent viral excretion in retrovirus infected cats from a rescue shelter. *Res. Vet. Sci.*, 2013, vol. 94, no. 3, pp. 753–763.
42. Gil S., Leal R. O., McGahie D., Sepúlveda N., Duarte A., Niza M. M. R. E., Tavares L. Oral Recombinant Feline Interferon-Omega as an alternative immune modulation therapy in FIV positive cats: Clinical and laboratory evaluation. *Res. Vet. Sci.*, 2014, vol. 96, pp. 79–85.

43. Gillespie J., Scott F., Geissinger C., Schiff E. The prophylactic effects of E. coli derived bovine interferon alfa-1 on bovine diarrhoea virus disease in calver after intramuscular administration. *J. Vet. Med.*, 1986, vol. 33, no. 1–10, pp. 771–776.
44. Giotis E. S., Goodbourn S., Robey R. C., Skinner N. G., Skinner M. A., Tomlinson C. D. Chicken interferome: avian interferon-stimulated genes identified by microarray and RNA-seq of primary chick embryo fibroblasts treated with a chicken type I interferon (IFN- α). *Vet. Res.*, 2016, vol. 47, no. 1, p. 75. DOI: 10.1186/s13567-016-0363-8.
45. Gresser I., Bandu M. T., Brouty-Boye D., Tovey M. Pronounced antiviral activity of human interferon on bovine and porcine cells. *Nature*, 1974, vol. 251, pp. 543–545.
46. Ho M., Breinig M. C. Preparation and characterization of rabbit interferon. *Meth. Enzymol.*, 1981, vol. 78, pt. A, pp. 131–138.
47. Ishida T., Shibanaï A., Tanaka S., Uchida K., Mochizuki M. Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *J. Feline Med. Surg.*, 2004, vol. 6, no. 2, pp. 107–109.
48. Ishiwata K., Minagawa T., Kajimoto T. Clinical effects of the recombinant feline interferon-omega on experimental parvovirus infection in beagle dogs. *J. Vet. Med. Sci.*, 1998, vol. 60, no. 8, pp. 911–917.
49. Jameson P., Essex M. Inhibition of feline leukemia virus replication by human leukocyte interferon. *Antiviral Res.*, 1983, vol. 3, no. 2, pp. 115–120.
50. Jang H., Ngunjiri J. M., Lee C.-W. Association between Interferon Response and Protective Efficacy of NS1-Truncated Mutants as Influenza Vaccine Candidates in Chickens. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 6, e0156603. DOI: 10.1371/journal.pone.0156603.
51. Jarosinski K. W., Jia W., Sekellick M. J., Marcus P. I., Schat K. Cellular responses in chickens treated with IFN- α orally or inoculated with recombinant Marek's disease virus expressing IFN- α . *J. Interferon Cytokine Res.*, 2001, vol. 21, no. 5, pp. 287–296.
52. Jiang H., Yang H., Kapczynski D. R. Chicken interferon alpha pretreatment reduces virus replication of pandemic H1N1 and H5N9 avian influenza viruses in lung cell cultures from different avian species. *Virol. J.*, 2011, vol. 8, p. 447. DOI: 10.1186/1743-422X-8-447.
53. Karas O. Y., Kupchinsky L. G. A new generation of drugs interferon. Proc. Sci.-Pract. Symp. "Survival of young agricultural animals — a guarantee of livestock Ukraine", Kharkiv, 1994, pp. 132–133. (in Ukrainian)
54. Karpala A. J., Morris K. R., Broadway M. M., McWaters P. G., O'Neil T. E., Goossens K. E., Lowenthal J. W., Bean A. G. Molecular cloning, expression, and characterization of chicken IFN- λ . *J. Interferon Cytokine Res.*, 2008, vol. 28, no. 6, pp. 341–350.
55. Khmylov A. Interferon-containing preparations. The end justifies the means. *Svinovodstvo*, 2015, no. 2, pp. 53–54. (in Russian)
56. Kishko Ya. G., Ivanenko V. K. The perspective of interferon preparations using for prophylaxis and treatment of virus diseases in agricultural animals. Abstr. of 8th Intern. Congr. Virol., Berlin, 1990, p. 340.
57. Klemann S. W., Li J. Z., Imakawa K., Cross J. C., Francis H., Roberts R. M. The production, purification, and bioactivity of recombinant bovine trophoblast protein-1 (bovine trophoblast interferon). *Mol. Endocrinol.*, 1990, vol. 4, no. 10, pp. 1506–1514.
58. Kohara J., Nishikura Y., Konnai S., Tajima M., Onuma M. Effects of interferon- τ on cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *Japanese J. Vet. Res.*, 2012, vol. 60, no. 2–3, pp. 63–70.
59. Krakowka S., Cummins J. M., Ringler S. S. The effects of human interferon-alpha upon *in vitro* canine immune responses. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1988, vol. 19, no. 3–4, pp. 185–196.
60. Kugel D., Kochs G., Obojes K., Roth J., Kobinger G. P., Kobasa D., Haller O., Staeheli P., von Messling V. Intranasal administration of alpha interferon reduces seasonal influenza A virus morbidity in ferrets. *J. Virol.*, vol. 83, no. 8, pp. 3843–3851.
61. Lazarev O. P., Aryefyev V. L., Bilodid T. O., Oksamytnyi V. M., Scherban E. V. Treatment of acute infectious disease of young cattle with drug "Bovivireks". Proc. of Intern. Sci. Pract. Symp. "Problems of infectious pathology of animals", Krym, Novyi Svit, 2001. (in Ukrainian)
62. Lazarev O. P., Spivak M. Ya., Oksamytnyi V. M., Karas O. Ya. Development of technology of industrial production of highly active interferons drugs in farm animals. Proc. of Sci.-Pract. Symp. "Survival of young agricultural animals — a guarantee of livestock Ukraine", Kharkiv, 1994, pp. 130–132. (in Ukrainian)
63. Lazarev O. P., Voloschenko U. V., Spivak M. Ya., Oksamytnyi V. M., Didenko N. Yu., Karas O. Ya., Kupchinsky L. G., Pischik P. P., Pushko N. P., Bilodid T. O., Scherban E. V., Sapeyko V. P. Biotechnology for industrial production and control of lymphokines drugs for farm animals. Proc. of Sci.-Pract. Symp. "Scientific support of agriculture of Ukraine in modern terms", Bila Tserkva, 1995, pp. 83–84. (in Ukrainian)
64. Leal R. O., Gil S., Duarte A., McGahie D., Sepúlveda N., Niza M. M. R. E., Tavares L. Evaluation of viremia, proviral load and cytokine profile in naturally feline immunodeficiency virus infected cats treated with two different protocols of recombinant feline interferon omega. *Res. Vet. Sci.*, 2015, vol. 99, pp. 87–95.
65. Leal R. O., Gil S., Sepúlveda N., McGahie D., Duarte A., Niza M. M. R. E., Tavares L. Monitoring acute phase proteins in retrovirus infected cats undergoing feline interferon- ω therapy. *J. Small Anim. Pract.*, 2014, vol. 55, pp. 39–45.
66. Lecce J. G., Cummins J. M., Richards A. B. Treatment of rotavirus infection in neonate and weanling pigs using natural human interferon alpha. *Molecular bioterapy*, 1990, vol. 2, no. 4, pp. 211–216.

67. Litzlbauer P., Weber K., Mueller R. S. Oral and subcutaneous therapy of canine atopic dermatitis with recombinant feline interferon omega. *Cytokine*, 2014, vol. 66, no. 1, pp. 54–59.
68. Luo R., Fang L., Jin H., Jiang Y., Wang D., Chen H., Xiao S. Antiviral activity of type I and type III interferons against porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV). *Antiviral Res.*, 2011, vol. 91, no. 2, pp. 99–101.
69. Mamber S. W., Lins J., Gurel V., Hutcheson D. P., Pinedo P., Bechtol D., Krakowka S., Fields-Henderson R., Cummins J. M. Low-dose oral interferon modulates expression of inflammatory and autoimmune genes in cattle. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2016, vol. 172, pp. 64–71.
70. Marcus P. I., van der Heide L., Sekellick M. J. Interferon action on avian viruses. I. Oral administration of chicken interferon-alpha ameliorates Newcastle disease. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1999, vol. 19, no. 8, pp. 881–885.
71. Martin V., Najbar W., Gueguen S., Grousson D., Eun H. M., Lebreux B., Aubert A. Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled challenge trial. *Vet. Microbiol.*, 2002, vol. 89, no. 203, pp. 115–127.
72. Masuda Y., Matsuda A., Usui T., Sugai T., Asano A., Yamano Y. Biological effects of chicken type III interferon on expression of interferon-stimulated genes in chickens: comparison with type I and type II interferons. *J. Vet. Med. Sci.*, 2012, vol. 74, no. 11, pp. 1381–1386.
73. McCullough B. Interferon response in cats. *Infect. Dis.*, 1972, vol. 125, no. 2, pp. 174–177.
74. Meng S., Yang L., Xu C., Qin Z., Xu H., Wang Y., Sun L., Liu W. Recombinant chicken interferon- α inhibits H9N2 avian influenza virus replication *in vivo* by oral administration. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2011, vol. 31, no. 7, pp. 533–538.
75. Mihaljevic S. Y. First clinical experiences with omega-interferon in the treatment of chronic gingivitis-stomatitis-oropharyngitis of cats. *Der Prakt. Tierarzt*, 2003, vol. 84, pp. 350–361.
76. Minagawa T., Ishiwata K., Kajimoto T. Feline interferon-omega treatment on canine parvovirus infection. *Vet. Microbiol.*, 1999, vol. 69, no. 1–2, pp. 51–53.
77. Moore B. R., Krakowka S., Cummins J. M., Robertson J. T. Changes in airway inflammatory cell populations in standardbred racehorses after interferon-alpha administration. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1996, vol. 49, no. 4, pp. 347–358.
78. Moore I., Horney B., Day K., Lofstedt J., Cribb A. E. Treatment of inflammatory airway disease in young standardbreds with interferon alpha. *Can. Vet. J.*, 2004, vol. 45, no. 7, pp. 594–601.
79. Moraes M. P., Chinsangaram J., Brum M. C. S., Grubman M. J. Immediate protection of swine from foot-and-mouth disease: a combination of adenoviruses expressing interferon alpha and a foot-and-mouth disease virus subunit vaccine. *Vaccine*, 2003, vol. 22, no. 2, pp. 268–279.
80. Moraes M. P., de los Santos T., Koster M., Tu-recek T., Wang H., Andreyev V. G., Grubman M. J. Enhanced antiviral activity against foot-and-mouth disease virus by a combination of type I and II porcine interferons. *J. Virol.*, 2007, vol. 81, no. 13, pp. 7124–7135.
81. Nagata S., Taira H., Hall A., Johnsrud L., Streuli M., Ecsodi J., Boll W., Cantell K., Weissmann C. Synthesis in *E. coli* of a polypeptide with human leukocyte interferon activity. *Nature*, 1980, vol. 284, no. 5754, pp. 316–320.
82. Nagaya H., Kanaya T., Kaki H., Tobita Y., Takahashi M., Takahashi H., Yokomizo Y., Inumaru S. J. Establishment of a large-scale purification procedure for purified recombinant bovine interferon- τ produced by a silkworm-baculovirus gene expression system. *J. Vet. Med. Sci.*, 2004, vol. 66, no. 11, pp. 1395–1401.
83. Ohmann H. B., Lawman M. J. P., Babiuk L. A. Bovine interferon: its biology and application in veterinary medicine. *Antiviral Res.*, 1987, vol. 7, no. 4, pp. 187–210.
84. Oksamytnyi V. M., Kupchinsky L. G., Konovalenko V. A., Spivak M. Ya., Lazarev O. P. The intensity of incorporation of labeled lymphokines (native and modified) in animal cells (*in vitro*, *in vivo*). Proc. Sci.-Pract. Symp. “Scientific support of agriculture of Ukraine in modern terms”, Bila Tserkva, 1995, pp. 94–95. (in Ukrainian)
85. Olivry T., DeBoer D. J., Favrot C., Jackson H. A., Mueller R. S., Nuttall T., Prélud P. International Committee on Allergic Diseases of Animals. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet. Res.*, 2015, vol. 11, no. 1, p. 210.
86. Ortiz A., Fuchs S. Y. Anti-metastatic functions of type I interferons: Foundation for the adjuvant therapy of cancer. *Cytokine*, 2017, vol. 89, pp. 4–11.
87. Paltrinieri S., Crippa A., Comerio T., Angioletti A., Roccabianca P. Evaluation of Inflammation and Immunity in Cats With Spontaneous Parvovirus Infection: Consequences of Recombinant Feline Interferon-Omega Administration. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2007, vol. 118, no. 1–2, pp. 68–74.
88. Parkhomenko S. A., Zeynalov O. A. Feliferon efficacy in the feline panleukopenia treatment. *Veterinary Medicine*, 2016, no. 2, pp. 30–33. (in Russian)
89. Parkhomenko S. A., Zeynalov O. A. The use of feliferone in the treatment of herpesviral rhinotracheitis in cats. *Modern Veterinary Medicine*, 2015, no. 5, pp. 28–30. (in Russian)
90. Parkhomenko S. A., Zeynalov O. A. Therapeutic Efficacy of Feliferon in the Feline Immunodeficiency Virus. *Russian veterinary journal*, 2017, no. 5, pp. 34–36. (in Russian)
91. Pedretti E., Passeri B., Amadori M., Isola P., Di Pede P., Telera A., Vescovini R., Quintavalla F., Pistello M. Low-dose interferon-alpha treatment for feline immunodeficiency virus infection. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2006, vol. 109, no. 3–4, pp. 245–254.

92. Peel J. E., Kolly C., Siegenthaler B., Martinod S. R. Prophylactic effects of recombinant bovine interferon-alpha II on acute Salmonella typhimurium infection in calves. *Am. J. Vet. Res.*, 1990, vol. 51, no. 7, pp. 1095–1099.
93. Pei J., Sekellick M. J., Marcus P. I., Choi I. S., Collisson E. W. Chicken interferon type I inhibits infectious bronchitis virus replication and associated respiratory illness. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2001, vol. 21, no. 12, pp. 1071–1077.
94. Perez-Martin E., Weiss M., Diaz-San Segundo F., Pacheco J. M., Arzt J., Grubman M. J., de los Santos T. Bovine type III interferon significantly delays and reduces the severity of foot-and-mouth disease in cattle. *J. Virol.*, 2012, vol. 86, no. 8, pp. 4477–4487.
95. Pontzer C. H., Yamamoto J. K., Bazer F. W., Ott T. L., Johnson H. M. Potent anti-feline immunodeficiency virus and antihuman immunodeficiency virus effect of IFN- τ . *J. Immunol.*, 1997, vol. 158, no. 9, pp. 4351–4357.
96. Reuter A., Soubies S., Härtle S., Schusser B., Kaspers B., Staeheli P., Rubbenstroth D. Antiviral Activity of Lambda Interferon in Chickens. *J. Virol.*, 2014, vol. 88, no. 5, pp. 2835–2843.
97. Rogez C., Martin M., Dereuddre-Bosquet N., Martal J., Dormont D., Clayette P. Anti-human immunodeficiency virus activity of tau interferon in human macrophages: involvement of cellular factors and β -chemokines. *J. Virol.*, 2003, vol. 77, no. 23, pp. 12914–12920.
98. Röhl S., Härtle S., Lütteke T., Kaspers B., Härtle S. Tissue and time specific expression pattern of interferon regulated genes in the chicken. *BMC Genomics*, 2017, vol. 18, no. 1, p. 264. DOI: 10.1186/s12864-017-3641-3616.
99. Roney C. S., Rossi C. R., Smith P. C., Lauerman L. C., Spano J. S., Hanrahan L. A., William J. C. Effect of human leukocyte α -interferon on prevention of infection bovine rhinotracheitis virus infection of cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 1985, vol. 46, no. 6, pp. 1251–1255.
100. Sang Y., Rowland R. R., Blecha F. Molecular characterization and antiviral analyses of porcine type III interferons. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2010, vol. 30, no. 11, pp. 1–7.
101. Sang Y., Rowland R. R., Hesse R. A., Blecha F. Differential expression and activity of the porcine type I interferon family. *Physiol. Genomics*, 2010, vol. 42, no. 2, pp. 248–258.
102. Santhakumar D., Iqbal M., Nair V., Munir M. Chicken IFN Kappa: A Novel Cytokine with Antiviral Activities. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1, p. 2719.
103. Santhakumar D., Rubbenstroth D., Martinez-Sobrido L., Munir M. Avian Interferons and Their Antiviral Effectors. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 8, p. 49. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00049.
104. Schwers A., Severin J. E., Bublot M., Maenhoudt M., Pastoret P. P., Broecke C., van den Zilimwabagabo P., Velan B., Cohen S., Shafferman A., Werenne J. J. Protection of cattle from infection with vaccinia virus by bovine interferon alpha C. *Vet. Rec.*, 1989, vol. 125, no. 1, pp. 15–16.
105. Schwers A., Vanden Broecke C., Maenhoudt M., Beduin J. M., Werenne J., Pastoret P. P. Experimental rotavirus diarrhoea in colostrum-deprived newborn calves: assay of treatment by administration of bacterially produced human interferon (Hu-IFN α 2). *Ann. Rech. Vet.*, 1985, vol. 16, no. 3, pp. 213–218.
106. Sedegov S. V. The experience of using the drug “Feliferon” in the complex therapy of respiratory viral infections of cats. *Journal of Small Animal Practice*, 2017, vol. 8, no. 2, pp. 57–59. (in Russian)
107. Sentsui H., Takami R., Nishimori T., Murakami K., Yokoyama T., Yokomizo Y. Anti-viral effect of interferon-alpha on bovine viral diarrhoea virus. *J. Vet. Med. Sci.*, 1998, vol. 60, no. 12, pp. 1329–1333.
108. Spivak N. Ya. Antibacterial efficiency of interferon preparations and its products in various biological systems. Dr. biol. sci. diss. Kyiv, 1987, 245 p. (in Russian)
109. Spivak N. Ya., Belotsky S. M. Interferon — from molecules to medicines. *Fiziol. J.*, 2007, vol. 53, no. 2, pp. 98–107. (in Russian)
110. Spivak N. Ya., Karpov A. V., Zholobak N. M. Interferon inducers — from theory to practice. *Microb. J.*, 2003, vol. 65, no. 1–2, pp. 191–204. (in Ukrainian)
111. Spivak N. Ya., Smirnov V. V., Kuznetsov V. P. Effect of different interferon preparations on pathogenic microorganisms. *Microb. J.*, 1983, vol. 45, no. 2, pp. 63–66. (in Russian)
112. Taniguchi T., Fujii-Kuriyama Y., Muramatsu M. Molecular cloning of human interferon cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, vol. 77, no. 7, pp. 4003–4006.
113. 10th annual report of the European Medicines Agency, 2004. EMEA/61492/2005/EN/Final. EMEA, 2005.
114. Vandenbroeck K., Nauwynck H., Vanderpooten A., Van Reeth K., Goddeeris B., Billiau A. Recombinant porcine IFN- γ potentiates the secondary IgG and IgA responses to an inactivated suid herpesvirus-1 vaccine and reduces postchallenge weight loss and fever in pigs. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2009, vol. 18, no. 9, pp. 739–744.
115. Weiss R. C., Cummins J. M., Richards A. B. Low-dose orally administered alpha interferon treatment for feline leukemia virus infection. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1991, vol. 199, no. 10, pp. 1477–1481.
116. Werenne J., Vanden Broecke C., Schwers A., Goossens A., Bugyaki L., Maenhoudt M., Pastoret P. P. Antiviral effect of bacterially produced human interferon (Hu-IFN α 2) against experimental vaccinia infection in calves. *J. Interferon Res.*, 1985, vol. 5, no. 1, pp. 129–136.
117. Wu Q., Brum M. C., Caron L., Koster M., Grubman M. J. Adenovirus-mediated type I interferon expression delays and reduces disease signs in cattle challenged with foot-and-mouth disease virus. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2003, vol. 23, no. 7, pp. 359–368.

118. Xie L., Liu M., Fang L., Su X., Cai K., Wang D., Chen H., Xiao S. Molecular cloning and functional characterization of porcine stimulator of interferon genes (STING). *Dev. Comp. Immunol.*, 2010, vol. 34, no. 8, pp. 847–854.
119. Yang L., Xu L., Li Y., Li J., Bi Y., Liu W. Molecular and Functional Characterization of Canine Interferon-Epsilon. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2013, vol. 33, no. 12, pp. 760–768.
120. Yao Q., Fischer K. P., Arnesen K., Tyrrell D. L., Gutfreund K. S. Molecular cloning, expression and characterization of Pekin duck interferon- λ . *Gene*, 2014, vol. 548, no. 1, pp. 29–38.
121. Yasukawa K., Saito S., Kubo T., Shibasaki Y., Yamaoka K., Hachimura H., Kuyama T., Amimoto A., Kumata T., Kitahara Y., Takenaka M., Matsumura H., Uno T., Uchino T., Takehara K., Nishida K., Kadoya M., Sato M., Kato K., Matsumoto K., Saito S., Shimoda T. Low-dose recombinant canine interferon-gamma for treatment of canine atopic dermatitis: an open randomized comparative trial of two doses. *Vet. Dermatol.*, 2010, vol. 21, no. 1, pp. 42–49.
122. Yilma T. Sensitivity of ovine choroid plexus cells to human and other animal interferons. *J. Gen. Virol.*, 1983, vol. 64, no. 9, pp. 2013–2016.
123. Young A. S., Maritim A. C., Kariuki D. P., Stagg D. A., Wafula J. M., Mutugi J. J., Cummins J. M., Richards A. B., Burns C. Low-dose oral administration of human interferon alpha can control the development of *Theileria parva* infection in cattle. *Parasitology*, 1990, vol. 101, no. 2, pp. 201–209.
124. Yuk S. S., Lee D. H., Park J. K., Tseren-Ochir E. O., Kwon J. H., Noh J. Y., Lee J. B., Park S. Y., Choi I. S., Song C. S. Pre-immune state induced by chicken interferon gamma inhibits the replication of H1N1 human and H9N2 avian influenza viruses in chicken embryo fibroblasts. *Virol. J.*, 2016, vol. 13, p. 71.
125. Zhang X., Wu H., Liu C., Sun X., Zu S., Tian J., Qu L., Li S. The function of feline stimulator of interferon gene (STING) is evolutionarily conserved. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2016, vol. 169, pp. 54–62.
126. Zhang Z., Zou T., Hu X., Jin H. Type III interferon gene expression in response to influenza virus infection in chicken and duck embryonic fibroblasts. *Mol. Immunol.*, 2015, vol. 68, pt. C, pp. 657–662.
127. Zhao H., Ma J., Wang Y., Liu J., Shao Y., Li J., Jiang G., Xing M. Molecular cloning and functional characterization of eleven subtypes of interferon- α in Amur tigers (*Panthera tigris altaica*). *Dev. Comp. Immunol.*, 2017, vol. 77, pp. 46–55.
128. Zhao J., Yu H.-Y., Zhang J.-L., Wang X.-M., Li J.-P., Hu Y., Wang M.-L., Shen Y.-Z., Xu J.-D., Han G.-X., Chen J. Pharmacokinetic studies of the recombinant chicken interferon- α in broiler chickens. *J. Vet. Med. Sci.*, 2017, vol. 79, no. 2, pp. 314–319.
129. Zhou H., Chen S., Zhou Q., Wei Y., Wang M., Jia R., Zhu D., Liu M., Liu F., Yang Q., Wu Y., Sun K., Chen X., Cheng A. Cross-Species Antiviral Activity of Goose Interferons against Duck Plague Virus Is Related to Its Positive Self-Feedback Regulation and Subsequent Interferon Stimulated Genes Induction. *Viruses*, 2016, vol. 8, no. 7, p. 195. DOI: 10.3390/v8070195.