**Методические рекомендации по применению препаратов Рефнот и Ингарон**

Данные о препаратах

**Рефнот** Препарат РЕФНОТ, разработанный НПП "Фармаклон", представляет собой гибридную молекулу рекомбинантного фактора некроза опухолей-α и тимозина-α1. Он состоит из 185 аминокислотных остатков, из которых последние 28 на С-конце являются последовательностью тимозина α1.  Фактор некроза опухолей альфа (ФНО) был идентифицирован в 1975 г в сыворотке мышей, инфицированных BCG, и инъецированных липополисахаридом (LPS), как гликопротеин, способный индуцировать геморрагический некроз сарком, трансплантированных мышам подкожно [1]. В 1984 г. после клонирования ДНК ФНО был создан рекомбинантный человеческий фактор некроза опухолей, который вызывал геморрагический некроз трансплантированных сарком, индуцированных метилхолантреном у сингенных мышей [2]. ФНО способен индуцировать апоптоз, некроз и аутофагию опухолевых клеток различного происхождения. При определенных условиях ФНО может вызывать избирательную деструкцию кровеносных сосудов в опухоли, что играет большую роль в его противоопухолевом эффекте [3, 4, 5]. В условиях in vitro ФНО усиливает цитотоксическое и апоптотическое действие химиопрепаратов в отношении клеток злокачественных опухолей [6]. Этот цитокин синтезируется главным образом иммунными клетками (макрофагами, дендритными клетками, лимфоцитами) и оказывает значительное влияние, как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. Он способен активировать Т-клетки и дендритные клетки, что приводит к усилению противоопухолевого адаптивного иммунного ответа [5]. ФНО является основным регулятором иммунного и воспалительного ответа на опухоль, обладает выраженным цитотоксическим, цитостатическим и иммуномодулирующим эффектами [7]. Однако было показано, что рекомбинантный ФНО высокотоксичен для человека при системном введении, что не позволяет достичь необходимых терапевтических доз. Таким образом, применение ФНО в медицине оказалось ограничено его побочными эффектами, и было временно прекращено. Начался поиск новых гибридных молекул [8, 9]. Значимые клинические результаты были получены при применении ФНОα в монотерапии или в комбинации с мелфаланом при изолированной регионарной перфузии у пациентов с меланомой или саркомой конечностей. При меланоме объективный ответ был достигнут более, чем у 90% больных [10, 11]. Имеется также сообщение о регрессии неоперабельных метастазов колоректального рака при изолированной перфузии печени ФНО совместно с мелфаланом [7].

Тимозин α1 – естественный лимфопоэтический фактор тимуса был впервые идентифицирован и охарактеризован Гольдштейном и соавт. [12]. Тимозин α1 является эндогенным регулятором как врожденного, так и адаптивного иммунитета [13] В экспериментальных и клинических исследованиях тимозин α1 продемонстрировал противоопухолевую активность в комбинации с другими видами иммунотерапии и с химиотерапией [14, 15, 16].

Таким образом, Рефнот является уникальным соединением – гибридной молекулой двух биологически активных агентов – цитокина фактора некроза опухолей альфа и тимозина альфа 1. Рефнот в отличие от ФНО характеризуется низкой системной токсичностью, однако сохраняет противоопухолевую активность ФНО.

Проведенные исследования показали, что Рефнот проявил уникальные иммуномодулирующие свойства у онкологических больных.Анализ показателей иммунного статуса показал, что для больных с прогрессированием заболевания на фоне лечения характерно исходно низкое соотношение CD4+/CD8+ клеток, и оно не повышается в процессе лечения. В то же время, у части больных с продолжительной стабилизацией, также имеющих исходно сниженный этот показатель, он, как правило, повышается уже после первого курса Рефнота за счет увеличения количества CD4+ клеток. У большинства больных с прогрессированием болезни было выявлено нормальное или высокое количество CD16+ клеток (NK-клеток), однако их цитотоксическая активность была снижена. Для больных с положительным лечебным эффектом Рефнота более характерно нормальное или даже существенно сниженное количество CD16+ клеток при высокой их активности, что свидетельствует о более высоком цитолитическом потенциале клеток этой популяции у больных, впоследствии отвечающих на терапию.

Таким образом в отличие от других известных иммуномодуляторов Рефнот положительно воздействует одновременно на 2 клеточные популяции – Т- и NK-клетки, являющиеся ведущими популяциями противоопухолевого иммунитета. Дополнительно представляется важным отметить, что Рефнот у онкологических больных повышает иммунологический потенциал также при исходно нарушенных показателях иммунного статуса [17].

**Ингарон – ИФН-гамма.**

ИФН-γ играет важную роль в иммунорегуляции. Он участвует в обеспечении взаимосвязи между лимфоцитами и макрофагами, стимулирует антигенпрезентирующую функцию макрофагов, усиливает продукцию ими цитокинов интерлейкинов-1 и -12 (ИЛ-1 и ИЛ-12), регулирует соотношение клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа. Он усиливает развитие клеточного иммунитета и подавляет гуморальный иммунный ответ. γ-ИФН повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости MHC I и II класса на поверхности опухолевых клеток как in vitro, так и in vivo. Наличие на опухолевых клетках молекул MHC I и II класса необходимо для развития специфического противоопухолевого иммунного ответа. γ-ИФН оказывает также прямое антипролиферативное действие на опухолевые клетки и индуцирует их апоптоз как in vitro, так и in vivo. Противоопухолевое действие γ-ИФН связано также с его способностью активировать NK-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты и макрофаги.

Противоопухолевое действие γ-ИФН обусловлено комбинацией его иммуномодулирующей активности, прямого антипролиферативного действия на опухолевые клетки и способности подавлять ангиогенез.

В эксперименте были показаны выраженные антипролиферативные и иммуномодулирующие эффекты γ-ИФН. При этом было отмечено, что антипролиферативный эффект γ-ИФН более выражен, чем таковой у α-ИФН или ß-ИФН [18].

 По результатам двух клинических исследований II и III фазы Otto U. et all.[19] общий эффект в группе терапии α-ИФН составил – 31%, сохраняющегося от 2 до 24+ мес, γ-ИФН – 30% с продолжительностью эффекта – от 2 до 34+ мес. γ-ИФН вводился в/в (4-часовая инфузия) 100 мкг/м2 3 раза в неделю каждые 2 недели либо в/в (24-часовая инфузия) 500 мкг/м2 5 раз в неделю, каждые 2 недели.

При дозе 100 мкг/м2 у больных наблюдалась максимальное влияние ИФН-γ на иммунитет: активация лимфоцитов и моноцитов, антитело-зависимая цитотоксичность моноцитов, экспрессия рецепторов Fc [20] и индукция в плазме ß-2-микроглобулина и уровня неоптерина [21], связанные авторами связывали с клиническим эффектом.

В клинических исследованиях выявлена способность Ингарона снижать процент регуляторных (супрессорных) СD4+СD25+FOXP3+ Т-клеток [22].

**Режим введения**

Рефнот производится в виде лиофилизата, предназначенного для приготовления раствора для введения под кожу в концентрации по 100 000 ЕД. Суточная доза препарата составляет от 100 000 ЕД до 200 000 ЕД. Возможно применение препарата в виде ингаляции через компрессионный ингалятор.

Ингарон производится в виде лиофилизата, предназначенного для приготовления раствора для введения под кожу или внутримышечно в концентрации по 100 000 МЕ и по 500 000 МЕ. Суточная доза препарата составляет от 100 000 МЕ до 500 000 МЕ. Возможно применение препарата в виде ингаляции через компрессионный ингалятор.

Оба препарата, и Рефнот и Ингарон, обладают синергическим цитотоксическим действием, и их сочетанное применение имеет большую эффективность. При комбинированном применении препаратов существует ряд особенностей: терапия всегда начинается с введения Ингарона; интервал между введениями Рефнота и Ингарона должен составлять не менее 12 часов; перерыв между курсами в среднем составляет 14 дней.

**Схемы лечения рака молочной железы.**

1. **Без химиотерапии:** А- 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

 Б- 10 Рефнота по 200000ЕД +10 Ингарона по 500000МЕ (2 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Схема А- Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день ежедневно. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

Схема Б- применяется в случае, если у пациента после 2-3 курсов по схеме А выявлена незначительная отрицательная динамика или стабилизация опухолевого процесса по результатам обследований. При положительной динамике продолжается лечение по схеме А.

 Схема Б- Рефнот по 200000ЕД через день п/к в живот или в плечо 10 инъекций. 2 флакона Рефнота растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день.

1. **В сочетании с химиотерапией:** схемы такие же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжаются по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схемы цитокинотерапии такие же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

**Схема лечения при раке яичников, раке шейки матки.**

1. **Без химиотерапии:** 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

1. **В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжаются по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

**Схема лечения рака тела матки.**

1. **Без химиотерапии:** 10 Рефнота по 200000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 200000ЕД через день п/к в живот или плечо 10 инъекций. 2 флакона Рефнота растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится Ингарон, инъекции Рефнот на следующей день (далее инъекции чередуются через день).

1. **В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжаются по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

**Схема лечения при плоскоклеточном раке кожи.**

1. **Без химиотерапии:** 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

1. **В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжаются по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

**Схемы лечения меланомы .**

1. **Без химиотерапии:** А- 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

 Б- 10 Рефнота по 200000ЕД +10 Ингарона по 500000МЕ (2 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Схема А- Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день ежедневно. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

Схема Б- применяется в случае если у пациента после 2-3 курсов по схеме А выявлена незначительная отрицательная динамика или стабилизация опухолевого процесса по результатам обследований.

При положительной динамике продолжается лечение по схеме А.

 Схема Б- Рефнот по 200000ЕД через день п/к в живот или в плечо 10 инъекций. 2 флакона Рефнота растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день.

1. **В сочетании с химиотерапией:** схемы такие же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжаются по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схемы цитокинотерапии такие же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

**Только при меланоме:** если пациенту назначается альфа-интерферон (3 раза в неделю), то в таком случае лечение необходимо усилить Рефнотом п/к по 100000ЕД остальные 4 дня в неделю (когда интерферон-альфа не вводится) длительно (не менее 3 месяцев, до следующих обследований).

**Схема лечения при раке пищевода.**

1. **Без химиотерапии:** 10 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД через день п/к в живот или в плечо 10 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день.

1. **В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжаются по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

**Схема лечения при раке желудка.**

1. **Без химиотерапии:** 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 100000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 100000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день ежедневно. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

1. **В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжаются по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

**Схема лечения при раке тонкой и толстой кишки .**

1. **Без химиотерапии:** А- 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 100000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

 Б- 10 Рефнота по 200000ЕД +10 Ингарона по 500000МЕ (2 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Схема А- Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 100000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день ежедневно. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

Схема Б- применяется в случае если у пациента после 2-3 курсов по схеме А выявлена незначительная отрицательная динамика или стабилизация опухолевого процесса по результатам обследований.

При положительной динамике продолжается лечение по схеме А.

 Схема Б- Рефнот по 200000ЕД через день п/к в живот или в плечо 10 инъекций. 2 флакона Рефнота растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день.

1. **В сочетании с химиотерапией:** схемы такие же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжаются по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схемы цитокинотерапии такие же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

**Схема лечения при раке поджелудочной железы.**

1. **Без химиотерапии:** 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день ежедневно. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

1. **В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжаются по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

**Схема лечения при злокачественных новообразованиях головы и шеи.**

1. **Без химиотерапии:** 10 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД через день п/к в живот или в плечо 10 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день.

1. **В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжаются по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

**Схема лечения при раке почки.**

1. **Без химиотерапии:** 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день ежедневно. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

1. **В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжаются по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

**Схема лечения при раке мочевого пузыря.**

1. **Без химиотерапии:** 10 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 100000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД через день п/к в живот или в плечо 10 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 100000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день.

1. **В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжаются по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

**Схема лечения при раке предстательной железы.**

1. **Без химиотерапии:** 10 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД через день п/к в живот или в плечо 10 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день.

1. **В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжаются по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

**Схема лечения при раке печени.**

1. **Без химиотерапии:** 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день ежедневно. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

1. **В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжаются по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

**Схема лечения при раке легкого.**

1. **Без химиотерапии:** 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 100000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 100000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

1. **В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжаются по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

**Побочные реакции**

Побочные эффекты применения Рефнота и Ингарона

- повышение температуры более 38 градусов купируется жаропонижающими препаратами (аспирин, парацетамол, индометацин и др.).

- озноб и грипоподобный синдром, может проходить без выраженной температурной реакции, но купируется так же жаропонижающими препаратами (аспирин, парацетамол, индометацин и др.).

- местное покраснение в зоне введения, возникает исключительно на Рефнот, купируется приемом антигистаминных препаратов внутрь (супрастин и др.) или местно (фенистил гель и др.), также воспалительную кожную реакцию снимает местное применение мазей с рассасывающим и противовоспалительным эффектом (троксевазиновая мазь, гепариновая, гидрокортизоновый гель и др.).

С осторожностью Рефнот и Ингарон следует применять:

- при наличии сахарного диабета, назначение Ингарона может увеличивать уровень

глюкозы крови.

- при наличии лимфостаза нижних конечностей.

- Лейкоцитопения (ниже 2,0 тыс/мкл).

**Противопоказаниями** для назначения Рефнота и Ингарона являются:

- все виды кровотечения;

- наличие распада опухоли кожи и мягких тканей;

- наличие признаков отека головного мозга.

- Гемоглобин ниже 75 г/дл

- Тромбоциты ниже 60тыс/мкл

Существуют морфологические разновидности опухоли и локализации, когда решение вопроса о цитокинотерапии и схему цитокинотерапии разрабатывают исключительно онкоиммунологи по анализу крови на расширенный иммунный статус. К таким случаям относятся:

1. Нейроэндокринные опухоли
2. Гастроинтестинальные стромальные опухоли
3. Мезотелиома плевры
4. Метастатические опухоли головного мозга
5. Злокачественные опухоли костей
6. Саркомы мягких тканей
7. Опухоль Клацкина
8. Герминогенные опухоли у мужчин

Также решение вопроса о назначении цитокинотерапии принимается онкоиммунологом по анализу крови на расширенный иммунный статус в следующих ситуациях:

1. Уже проведено 6 курсов цитокинотерапии.
2. Ремиссия заболевания (не меньше 6 месяцев после завершения лечения)
3. Системные заболевания соединительной ткани (реактивный артрит, склеродермия, системная красная волчанка и т.д.)

При ряде опухолевых процессов цитокинотерапия не нашла на сегодняшний день применения:

1. Гемобластозы
2. Рак щитовидной железы
3. Первичные опухоли головного мозга

**Литература**

1. *Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L., Green S.,* [*Fiore N*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fiore%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1103152)*.,* [*Williamson B*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Williamson%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1103152)*. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1975; 72****:*** *3666–70.*
2. *Pennica D., Nedwin G.E., Hayflick J.S.,* [*Seeburg P.H*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Seeburg%20PH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=6392892)*.,* [*Derynck R*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Derynck%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=6392892)*.,* [*Palladino M.A*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Palladino%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=6392892)*.,* [*Kohr W.J*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kohr%20WJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=6392892)*.,* [*Aggarwal B.B*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aggarwal%20BB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=6392892)*.,* [*Goeddel D.V*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goeddel%20DV%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=6392892)*. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. Nature. 1984; 312: 724–29.*
3. *Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. Genes Dev. 2001; 15: 2922–33.*
4. *Petersen S.L., Wang L., Yalcin-Chin A., Li L., Peyton M., Minna J.,* [*Li L*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17996648)*.,* [*Peyton M*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Peyton%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17996648)*.,* [*Minna J*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Minna%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17996648)*.,* [*Harran P*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Harran%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17996648)*.,* [*Wang X*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17996648)*. Autocrine TNF alpha signaling renders human cancer cells susceptible to Smac-mimetic-induced apoptosis. Cancer Cell. 2007; 12: 445–56*
5. *Wang X., Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? Acta Pharmacol. Sin. 2008; 29 (11): 1275–88.*
6. *Славина Е.Г., Бигвава Х.А., Заботина Т.Н., Борунова Т.Н., Морозова Л.Ф., Черткова А.И., Нуртдинова В.А., Кадагидзе З.Г. Модификация фактором некроза опухоли (ФНОα) цитотоксического и апоптотического действия противоопухолевых лекарств в клетках меланомы человека. Российский Биотерапевтический журнал. 2009; Т.8. №4. C. 37–44.*
7. [*See comment in PubMed Commons below*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ann+Surg+Oncol+2009%3B+16%3A+1852%E2%80%931859.#comments)[*Alexander H.R.Jr*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alexander%20HR%20Jr%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19434456)*,* [*Bartlett D.L*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bartlett%20DL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19434456)*.,* [*Libutti S.K*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Libutti%20SK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19434456)*.,* [*Pingpank J.F*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pingpank%20JF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19434456)*.,* [*Fraker D.L*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fraker%20DL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19434456)*.,* [*Royal R*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Royal%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19434456)*.,* [*Steinberg S.M*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Steinberg%20SM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19434456)*.,* [*Helsabeck C.B*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Helsabeck%20CB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19434456)*.,* [*Beresneva T.H*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Beresneva%20TH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19434456)*. Analysis of factors associated with outcome in patients undergoing isolated hepatic perfusion for unresectable liver metastases from colorectal center.* [*Ann. Surg. Oncol.*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ann+Surg+Oncol+2009%3B+16%3A+1852%E2%80%931859.) *2009;16(7):1852–59.*
8. *Tracey K.J., Beutler B., Lowry S.F.,* [*Merryweather J*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Merryweather%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3764421)*.,* [*Wolpe S*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wolpe%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3764421)*.,* [*Milsark I.W*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Milsark%20IW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3764421)*.,* [*Hariri R.J*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hariri%20RJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3764421)*.,* [*Fahey T.J.*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fahey%20TJ%203rd%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3764421)*,* [*Zentella A*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zentella%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3764421)*.,* [*Albert J.D*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Albert%20JD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3764421)*. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. Science. 1986; 234: 470–74.*
9. *Tracey K.J., Wei H., Manogue K.R.,* [*Fong Y*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fong%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3351436)*.,* [*Hesse D.G*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hesse%20DG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3351436)*.,* [*Nguyen H.T*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nguyen%20HT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3351436)*.,* [*Kuo G.C*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kuo%20GC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3351436)*.,* [*Beutler B*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Beutler%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3351436)*.,* [*Cotran R.S*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cotran%20RS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3351436)*.,* [*Cerami A*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cerami%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3351436)*., Lowry S.F. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. J. Exp. Med. 1988; 167: 1211–27.*
10. *Grünhagen D.J., de Wilt J.H., van Geel A.N.,* [*Verhoef C*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Verhoef%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19230545)*.,* [*Eggermont A.M*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eggermont%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19230545)*. Isolated limb perfusion with TNFα and melphalan in locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities. Recent Results Cancer Res. 2009; 179: 257–70.*
11. *Deroose J.P., Grünhagen D.J., van Geel A.N., de Wilt J.H., Eggermont A.M., Verhoef C. Long-term outcome of isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-α for patients with melanoma in-transit metastases. Br. J. Surg. 2011; 98: 1573–80.*
12. *Goldstein, A.L., Guha A., Zatz M.M.,* [*Hardy M.A*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hardy%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=4505657)*,* [*White A*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=White%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=4505657)*. Purification and biological activity of thymosin, a hormone of the thymus gland. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1972; 69: 1800–03.*
13. *Romani L., MorettiS., FallarinoF., Bozza S., Ruggeri L., Casagrande A., Aversa F., Bistoni F., Velardi A.,. Garaci E. Jack of all trades: thymosin α1 and its pleiotropy. Ann. N.Y. Acad. Sci.2012; 1269: 1–6.*
14. [*King R.S*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=King%20RS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25643200)*.,* [*Tuthill C*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tuthill%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25643200)*. Evaluation of thymosin alpha 1 (Ta1) in nonclinical models of the immune-suppressing indications melanoma and sepsis.* [*Expert. Opin. Biol. Ther.*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25643200) *2015; 2:1–9.*
15. [*Maio M*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maio%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20194853)*.,* [*Mackiewicz A*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mackiewicz%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20194853)*.,* [*Testori A*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Testori%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20194853)*.,* [*Trefzer U*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Trefzer%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20194853)*.,* [*Ferraresi V*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ferraresi%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20194853)*.,* [*Jassem J*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jassem%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20194853)*.,* [*Garbe C*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Garbe%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20194853)*.,* [*Lesimple T*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lesimple%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20194853)*.,* [*Guillot B*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guillot%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20194853)*.,* [*Gascon P*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gascon%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20194853)*.,* [*Gilde K*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gilde%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20194853)*.,* [*Camerini R*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Camerini%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20194853)*.,* [*Cognetti F*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cognetti%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20194853)*.* [*Thymosin Melanoma Investigation Group*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thymosin%20Melanoma%20Investigation%20Group%5BCorporate%20Author%5D)*. Large randomized study of thymosin alpha 1, interferon alfa, or both in combination with dacarbazine in patients with metastatic melanoma.* [*J. Clin. Oncol.*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194853) *2010; 28(10): 1780–87.*
16. [*Garaci E*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Garaci%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17600290)*.,* [*Favalli C*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Favalli%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17600290)*.,* [*Pica F*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pica%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17600290)*.,* [*Sinibaldi Vallebona P*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sinibaldi%20Vallebona%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17600290)*.,* [*Palamara A.T*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Palamara%20AT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17600290)*.,* [*Matteucci C*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Matteucci%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17600290)*.,* [*Pierimarchi P*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pierimarchi%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17600290)*.,* [*Serafino A*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Serafino%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17600290)*.,* [*Mastino A*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mastino%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17600290)*.,* [*Bistoni F*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bistoni%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17600290)*.,* [*Romani L*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Romani%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17600290)*.,* [*Rasi G*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rasi%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17600290)*. Thymosin alpha 1: from bench to bedside.* [*Ann N Y Acad Sci.*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17600290) *2007; 1112: 225–34.*
17. *Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Черткова А.И., Абрамов М.Е. Влияние Рефнота на иммунитет у онкологических больных. Фарматека. 2015; Т.8 (301). C. 16-20.*
18. *Rubin B.Y., Gupta S.L. Differential efficacies of human type I and type II interferons as antiviral and antiproliferative agents. Proc Natl Acad Sci USA, 1980, 77:5928.*
19. *Otto U, Schneider A, Denkhaus H, et al.* ***Treatment of metastatic kidney cancer with recombinant alpha-2 or gamma interferon. Results of 2 clinical phase II and III studies. Onkologie,*** *August 1, 1988; 11(4): 185-91.*
20. *Weiner L.M., Steplewski Z., Koprowski H. et al. Biologic effects of γ-interferon pre-treatment followed by monoclonal antibody 17-1A administration in patients with gastrointestinal carcinoma. Hybridoma, 1986, 5 (Suppl. 1): 65-77.*
21. *Aulitzky W., Gastl G., Aulitzky W.E. et al. Interferon-γ for the treatment of metastatic renal cancer: dose-dependent stimulation and downregulation of ß-2 microglobulin and neopterin responses. Immunobiology, 1987, 176:85-95.*
22. *Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Черткова А.И.Интерферон-гамма в онкологии. Фарматека. 2013, №13. С.71-74*