

© Коллектив авторов, 2021

Рулева А.А.<sup>1</sup>, Попова В.В.<sup>2</sup>, Лёвина А.В.<sup>3</sup>, Краснов А.А.<sup>4</sup>, Петленко С.В.<sup>3</sup>

## Иммунологические механизмы действия препарата Цитовир®-3 в основе профилактики острых респираторных вирусных инфекций и гриппа

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, 191186, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

### Резюме

**Введение.** Вирусы гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) вызывают массовые вспышки заболеваний, достаточно часто принимающие эпидемический характер. Экономический и социальный ущерб, наносимый здоровью населения этими инфекциями и сопутствующими осложнениями, поистине огромен. Вполне естественно, что многие коллективы исследователей настойчиво ищут пути и средства решения этой серьезной проблемы. Комплексный препарат Цитовир®-3 в лекарственной форме капсул на протяжении 20 лет используется для профилактики и раннего патогенетического лечения гриппа и ОРВИ. Изучение механизмов противoinфекционной защиты является одной из главных задач при разработке любого противовирусного лекарственного препарата как с прямым, так и с опосредованным действием. В статье представлены результаты открытого клинического исследования безопасности и переносимости препарата Цитовир®-3 капсулы у здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 30 лет при пролонгированном курсе приема препарата с изучением иммунологических механизмов действия.

**Цель работы** – изучить иммунологические механизмы действия и безопасность препарата Цитовир®-3 капсулы у здоровых добровольцев при пролонгированном курсе приема.

**Материал и методы.** Под наблюдением находился 21 человек. Это были здоровые добровольцы в возрасте 18–30 лет. Продолжительность курса приема Цитовир®-3 составила 14 дней по 1 капсуле 3 раза в день. Углубленное обследование добровольцев выполнялось на этапе скрининга, на 5-й день приема препарата и после 14-дневного курса. Безопасность и переносимость оценивали по данным клинического осмотра с фиксацией показателей жизненно важных функций, а также путем исследования в динамике клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи и показателей иммунологической реактивности организма.

**Результаты.** В ходе выполнения клинического исследования отмечено активирующее влияние препарата на показатели стимулированной окислительной НСТ-активности и уровень лизосомальных катионных белков, на фагоцитарный индекс, а также на динамику секреторного IgA (sIgA). Зарегистрированы 4 случая нежелательных явлений (головная боль и кожный зуд) у 3 (14,3 %) участников, они расценены как легкие и имеющие маловероятную связь с приемом препарата.

**Заключение.** Исследуемая схема пролонгированного курса приема препарата Цитовир®-3 показала активность препарата в отношении микробицидных параметров клеток врожденного иммунитета (функциональная активность моноцитов, нейтрофилов), а также уровня sIgA, колебания которых были значимыми и локализованными в пределах нормы адаптивного реагирования, что свидетельствует об усилении иммунорезистентности организма после проведенного курса и раскрывает механизмы профилактического действия препарата. Показаны высокий уровень безопасности и хорошая переносимость препарата при оценке влияния на жизненно важные функции организма, инструментальные, лабораторные общеклинические и иммунологические показатели.

Для корреспонденции  
Рулева Анна Александровна –  
кандидат медицинских наук,  
врач-инфекционист,  
научный сотрудник отдела  
вакцинопрофилактики  
и поствакцинальной патологии  
ФГБУ «Детский научно-  
клинический центр  
инфекционных болезней»  
ФМБА России, Санкт-Петербург,  
Российская Федерация  
E-mail: ruleanna@yandex.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-5888-6313>

**Ключевые слова:** противовирусная активность; Цитовир®-3; здоровые добровольцы; профилактическое действие; врожденный иммунитет; безопасность

Статья получена 09.02.2021. Принята в печать 16.03.2021.

**Для цитирования:** Рулева А.А., Попова В.В., Лёвина А.В., Краснов А.А., Петленко С.В. Иммунологические механизмы действия препарата Цитовир®-3 в основе профилактики острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. Иммунология. 2021; 42 (2): 148–158. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-148-158>

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ruleva A.A.<sup>1</sup>, Popova V.V.<sup>2</sup>, Lyovina A.V.<sup>3</sup>, Krasnov A.A.<sup>4</sup>, Petlenko S.V.<sup>3</sup>

## Immunological mechanisms of the drug Cytovir®-3 action as the basis of the prevention of acute respiratory viral infections and influenza

<sup>1</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under Federal Medical-Biological Agency, 197022, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 194100, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical-Biological Agency, 192019, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> The Herzen State Pedagogical University of Russia, Ministry of Science and High Education of the Russian Federation, 191186, Saint-Petersburg, Russian Federation

### Abstract

**Introduction.** Influenza viruses and other acute respiratory viral infections (ARVI) cause massive outbreaks of infectious diseases quite often becoming epidemic nature. The economic and social damage done to the health of the population by these infections and related complications is enormous. It is quite naturally, many research teams are persistently looking for ways and means of solving this serious problem. The complex preparation Cytovir®-3 in the form of capsules has been used for 20 years for the prevention and early pathogenetic treatment of influenza and ARVI. The study of the mechanism of anti-infectious protection is one of the main tasks in the development of a antiviral medicinal product with both direct and indirect effects.

The article presents the results of an open non-randomized clinical study of the safety and tolerability of the drug Cytovir®-3 capsules in healthy volunteers aged 18 to 30 years with a prolonged course of taking the drug with the study of immunological mechanisms of action

**Aim** of the study – to investigate the immunological mechanisms of action and safety of Cytovir®-3 capsules in healthy volunteers with a prolonged course of administration.

**Material and methods.** The article presents the results of an open, non-randomized clinical study of the safety and tolerability of Cytovir®-3 capsules in 21 healthy volunteers aged 18 to 30 years. The duration of the course of taking Cytovir®-3 was 14 days, 1 capsule 3 times a day. An in-depth examination of the volunteers was carried out at the screening stage, on the 5<sup>th</sup> day of taking the drug and after the 14-day course. Safety and tolerance were assessed according to the data of clinical examination with fixation of vital signs, as well as by studying the dynamics of clinical and biochemical blood tests, general urine analysis and indicators of the body's immunological reactivity.

**Results.** In the course of the clinical study the activating effect of the drug on the indicators of stimulated oxidative NBT activity and the level of lysosomal cationic proteins, the phagocytic index, as well as the dynamics of secretory IgA (sIgA) was noted. 4 Cases of adverse events (headache and itching) were registered in 3 (14.3 %) participants, they were regarded as mild and unlikely to be related to the drug intake.

**Conclusion.** The studied scheme of the prolonged course of taking the drug Cytovir®-3 capsules showed the activity of the drug in relation to the microbicidal parameters of the cells of innate immunity (functional activity of monocytes, neutrophils, as well as the level of sIgA), the fluctuations of which were significant and localized within the limits of the adaptive response norm, which indicates an increase in the body's immunoresistance after the course and reveals the mechanisms of the preventive action of the drug was shown a high level of safety and good tolerance in assessing the effect on the vital functions of the body, instrumental, laboratory general clinical and immunological indicators.

### For correspondence

Anna A. Ruleva – PhD, Researcher of the Vaccine Prevention and Post-Vaccination Pathology Department of the PRCCID, FMBA of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation  
E-mail: [ruleanna@mail.ru](mailto:ruleanna@mail.ru)  
<http://orcid.org/0000-0002-5888-6313>

**Keywords:** antiviral activity; Cytovir-3®; healthy volunteers; prophylactic action; innate immunity; safety

**Received** 09.02.2021. **Accepted** 16.03.2021.

**For citation:** Ruleva A.A., Popova V.V., Lyovina A.V., Krasnov A.A., Petlenko S.V. Immunological mechanisms of the drug Cytovir®-3 action as the basis of the prevention of acute respiratory viral infections and influenza. *Immunologiya*. 2021; 42 (2): 148–58. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-148-158> (in Russian)

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## Введение

Вирусы гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) вызывают массовые вспышки инфекционных заболеваний, периодически принимающие характер эпидемий. Грипп и ОРВИ остаются практически неконтролируемыми заболеваниями из-за высокой изменчивости антигенной структуры циркулирующих вирусов гриппа и гетерогенности возбудителей острых респираторных инфекций, насчитывающих более 200 видов. Ущерб, наносимый здоровью населения этими инфекциями и связанными с ними осложнениями, огромен. Естественно, что многие коллективы исследователей настойчиво ищут пути и средства решения этой серьезной проблемы. Создание универсальной вакцины невозможно по ряду объективных причин. Перечень специфических противовирусных препаратов включает лишь несколько наименований, которые имеют возрастные ограничения по использованию и, как правило, являются токсичными и дорогостоящими, и поэтому не могут использоваться при проведении плановой профилактики респираторных инфекций. В связи с вышесказанным весьма актуальны разработка, изучение и совершенствование неспецифических средств противовирусной защиты.

Комплекс Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол (Цитовир®-3) – это оригинальный отечественный препарат непрямого противовирусного действия, обладающий комплексным иммуотропным действием. Он используется для профилактики и раннего патогенетического лечения гриппа и ОРВИ уже на протяжении 20 лет. Для лечения и экстренной профилактики (контакт с больным) препарат применяется относительно коротким, 4-дневным, курсом, что при решении данных задач с научно-практической точки зрения целесообразно и оправданно. При возникновении эпидемической ситуации (относительной угрозе заражения) для достижения более стойкого и длительного защитного эффекта необходимо использовать более продолжительный профилактический курс препарата Цитовир®-3 (так называемая плановая профилактика).

В связи с вышеизложенным **цель** настоящего исследования – клиничко-лабораторная оценка иммунологической активности, безопасности и переносимости препарата Цитовир®-3 капсулы у здоровых добровольцев при пролонгированном курсе приема (14 дней).

## Материал и методы

Пострегистрационное клиническое исследование было проведено на базе аккредитованного клинического центра ООО «Медфорт» в г. Санкт-Петербург в 2018 г. по дизайну открытого исследования безопасности и переносимости препарата Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол (Цитовир®-3) (АО «МБНПК «Цитомед», Россия), капсулы, у здоровых добровольцев, согласно правилам ICH GCP и в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование проведено по протоколу, одобренному локальным этическим комитетом и Минздравом России. Все добровольцы подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были отобраны психосоматически здоровые мужчины в возрасте 18–30 лет (средний возраст –  $25,9 \pm 2,6$  года) без каких-либо жалоб на момент проведения скрининга и не принимающие препараты сопутствующей терапии. Отбор проводили в соответствии с критериями включения/невключения.

Препарат получил 21 человек по схеме 1 капсула 3 раза в день за 30 мин до еды ежедневно в течение 14 дней. Контрольные обследования проходили при скрининге (1–2-й день исследования), до приема препарата в 7-й день – (5-й день приема препарата, что соответствует лечебному курсу приема) и в день 17 и 18 – два дня наблюдения после 14-дневного курса. Дни 3–16 – прием исследуемого препарата. Во время скринингового визита для подтверждения соматического и инфекционного статуса определяли наличие наркотических и сильнодействующих веществ в крови и в моче, паров этанола в выдыхаемом воздухе, маркеров гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции и сифилиса.

Влияние Цитовир®-3 на показатели иммунологической реактивности организма оценивали по их изменению в реперных точках исследования: функциональное состояние нейтрофилов и моноцитов по лизосомально-катионному тесту (ЛКТ) [1] и окислительной активности в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанном и стимулированным зимозаном, а также по величине фагоцитарного индекса моноцитов и нейтрофилов, фагоцитирующих *E. coli*, и уровни сывороточного и секреторного IgA (sIgA), который играет значимую роль в формировании резистентности к возбудителям респираторных инфекций. Для оценки активности лизосомальных катионных белков в ЛКТ, фагоцитарной активности моноцитов

и нейтрофилов и в НСТ-тесте использовали метод лазерной проточной цитофлуориметрии на анализаторе «FACSCalibur™ System» (USA), а содержание IgA определяли иммуноферментным методом.

Безопасность оценивали по данным клинического осмотра с фиксацией показателей жизненно важных функций, а также путем исследования в динамике клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, электрокардиограммы (ЭКГ). Переносимость препарата оценивали путем ежедневного активного сбора данных (жалоб) у каждого добровольца.

При проведении статистического анализа был использован пакет статистических программ Statistica 12.0 для Windows. За уровень статистической значимости было принято значение  $p < 0,05$ . Данные, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы и квартильных интервалов. Для определения степени отличия распределения от нормального был использован критерий Лиллиефорса. Оценку динамики показателей в связи с небольшим объемом выборки проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона и Мак-Немара. При необходимости использовали поправку Бонферрони на множественность сравнения. Достоверность различий между показателями зависимых групп для параметрических данных с нормальным распределением оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для связанных групп.

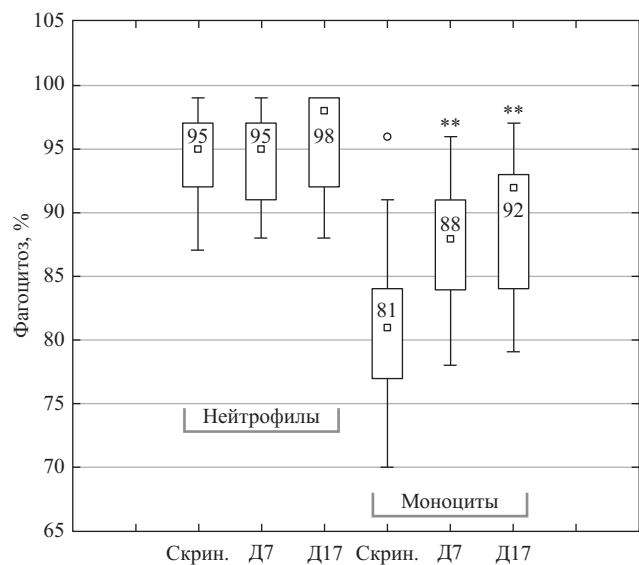
## Результаты

Определение функциональной активности клеток врожденного иммунитета проводили путем оценки фагоцитарной системы. Результаты оценки фагоцитоза моноцитов выявили положительную динамику этого показателя (рис. 1).

Так, относительное содержание фагоцитирующих моноцитов в ходе приема препарата значимо повышалось к 7-му и 17-му дням исследования ( $p < 0,01$ , критерий Вилкоксона) по сравнению с исходными значениями при скрининге.

Показатель фагоцитоза в популяции нейтрофильных гранулоцитов (рис. 1) в период скрининга находился на достаточно высоком уровне и в ходе исследования имел тенденцию к повышению (на 3 %) в течение курсового приема препарата.

Двумя методами проводили оценку влияния препарата на кислород-зависимый и кислород-независимый пути киллинга бактерий (микробицидная активность) по НСТ-тесту и ЛКТ. Окислительную метаболическую активность и свободнорадикальные процессы в фагоцитах периферической крови (НАДФ-Н-оксидазную систему) оценивали по спонтанному и стимулированному НСТ-тесту. Спонтанный НСТ-тест определяет фоновую базальную активность клеток (нейтрофилов, моноцитов), циркулирующих в крови обследованных лиц. Стимулированный НСТ-тест отражает микробицидную способность исследуемых клеток к реагированию на активатор *in vitro* (и косвенно *in vivo*).



**Рис. 1.** Динамика относительного количества гранулоцитов и моноцитов, фагоцитирующих *E. coli*, в процессе приема здоровыми добровольцами препарата Цитовир®-3

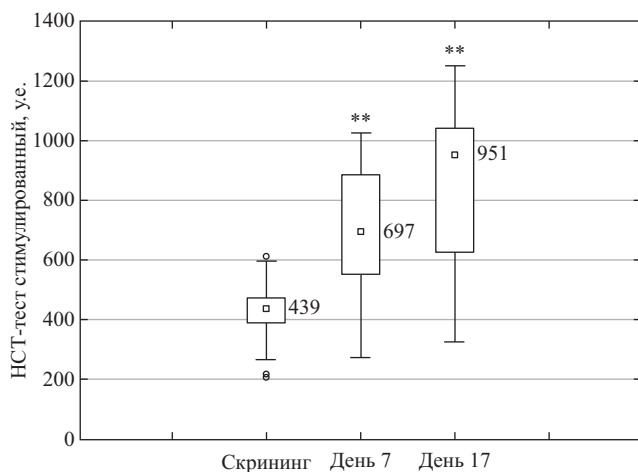
Скрин. – скрининг, Д7 – День 7, Д17 – День 17. Здесь и далее: представлены медианы, 25 и 75 % квартили, выбросы значений показателя и размах значений показателя; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению со значениями при скрининге.

Исследованная в динамике спонтанная и стимулированная НСТ-активность показала, что Цитовир®-3 не вызывал изменения базального уровня метаболической активности фагоцитов на всем протяжении исследования. Так, медиана спонтанного НСТ-теста при скрининге и на 7-й день исследования составила 92,0 у.е., сохраняясь на том же уровне к 17-му дню исследования – 96,0 у.е. ( $p > 0,05$ , критерий Вилкоксона). При стимуляции полиморфноядерных нейтрофилов зимозаном наблюдалась линейная зависимость между длительностью курсового приема препарата и уровнем активации метаболизма клеток (рис. 2).

Так, по сравнению с показателями при скрининге стимуляция на 7-й день исследования сопровождалась достоверным увеличением показателя НСТ-теста в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ), на 17-й день исследования ферментативная активность клеток выросла в 2,2 раза ( $p < 0,001$ , критерий Вилкоксона).

Микробицидные кислород-независимые факторы нейтрофилов оценивали с помощью цитохимического ЛКТ [1]. Выявлено достоверное повышение активности катионных белков по показателям ЛКТ на 7-й и 17-й день исследования препарата Цитовир®-3 (рис. 3) по сравнению с показателями скрининга (base line control). На 7-й день исследования ЛКТ-активность статистически значимо выросла в 1,6 раз ( $p < 0,001$ ), а к 17-му дню – в 2,1 раза ( $p < 0,001$ , критерий Вилкоксона).

Исследование другой популяции фагоцитирующих клеток – моноцитов – показало отсутствие динамики спонтанного НСТ-теста (что может свидетельствовать о безопасности препарата). В ходе исследуемой схемы приема препарата показатель медианы изменялся от

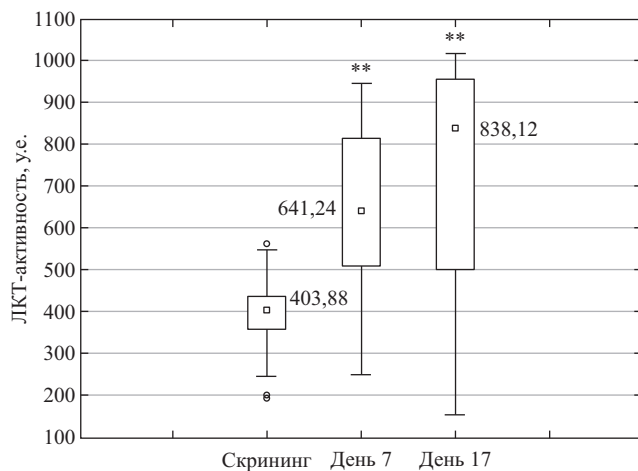


**Рис. 2.** Динамика показателей стимулированного НСТ-теста полиморфноядерных нейтрофилов в процессе приема здоровыми добровольцами препарата Цитовир®-3

75,0 до 82,0 у.е. ( $p = 0,404$ ) с дальнейшим ростом к окончанию курса терапии до 88,0 у.е. ( $p = 0,005$ ). Однако отмеченный рост показателя следует с осторожностью оценивать и экстраполировать на целевую популяцию, поскольку регистрировалось пересечение межквартильных диапазонов как по дням 7–17, так и по дням 2–17, что свидетельствует о сомнительной статистической значимости выявленных различий.

Положительная динамика была отмечена в НСТ-тесте при стимуляции зимозаном: наблюдали достоверное увеличение показателя на 7-й день исследования на 52,9 % ( $p < 0,001$ , критерий Вилкоксона) с дальнейшим снижением ферментативной активности к 17-му дню до исходного уровня ( $p = 0,001$ ) (рис. 4).

Среди многочисленных факторов противовирусной защиты важная роль принадлежит сывороточ-



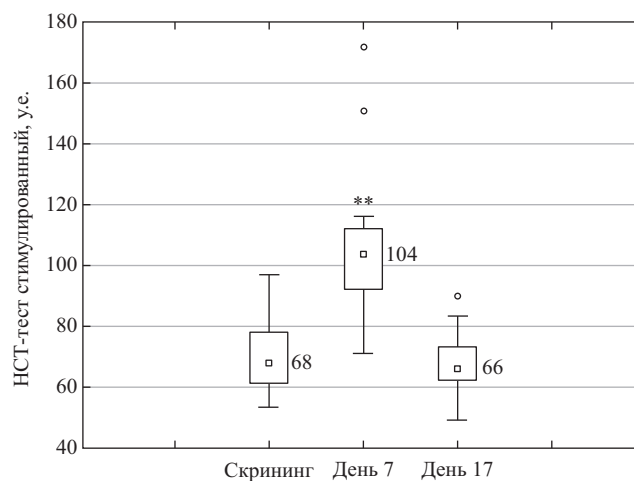
**Рис. 3.** Динамика ЛКТ-активности полиморфноядерных нейтрофилов в процессе приема здоровыми добровольцами препарата Цитовир®-3

\*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с исходными значениями показателя (при скрининге).

ному IgA, особенно секреторному sIgA слюны [2, 3]. Результаты исследования показали, что на фоне приема препарата Цитовир®-3 происходило статистически значимое увеличение уровня сывороточного IgA на 7-й день исследования (медиана показателя повышалась с 1,33 г/л при скрининге до 1,45 г/л;  $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона) с последующим снижением к 17-му дню до 1,26 г/л. Естественным является снижение IgA до уровня исходных значений в отсутствие инфекционного агента. В целом изменения показателя в течение профилактического курса не превышали 10 % – вероятно, это нельзя рассматривать как клинически значимое событие.

Кроме того, наблюдали динамику секреторной фракции IgA. Обнаружено увеличение медианы содержания sIgA в слюне от уровня при скрининге к 7-му дню в 1,3 раза – с 55,3 до 72,4 мкг/мл ( $p < 0,05$ ) – с ее последующим понижением к 17-му дню исследования до исходного уровня – 49,0 мкг/мл ( $p < 0,05$ ). Полученный результат свидетельствует о клинически значимом увеличении уровня sIgA в слюне.

При сравнении показателей жизненно важных функций на ежедневных визитах не зарегистрировано статистически и клинически значимой динамики ни по одному анализируемому параметру до и после приема препарата. Так, средние значения температуры составили 36,5–36,6 °С, частота пульса – 69,9–71,4 уд/мин, дыхания – 18–19 вдохов/мин. Уровень систолического артериального давления (АД) в течение всего периода наблюдения находился в пределах интервала нормальных значений и составил 112,4–113,8 мм рт.ст. Результаты электрокардиографического исследования, проведенного в 1, 7 и 17-й дни исследования, не показали отклонений, выходящих за пределы среднестатистических значений (данные не представлены).



**Рис. 4.** Динамика стимулированного НСТ-теста моноцитов в процессе приема здоровыми добровольцами препарата Цитовир®-3

\*\* –  $p < 0,01$  по сравнению со значениями при скрининге.

Исследование показателей безопасности на фоне приема препарата Цитовир®-3 у здоровых добровольцев

Показатель	Границы нормальных значений	Скрининг		День 7		День 17	
		Mean	Std. Dev.	Mean	Std. Dev.	Mean	Std. Dev.
<i>Биохимический анализ крови</i>							
Глюкоза, ммоль/л	3,3–5,5	4,55	0,27	4,6	0,3	4,7	0,4
АЛТ, ед/л	8–45	19,2	6,81	20,2	7,7	19,9	7,2
АСТ, ед/л	8–45	19,9	7,41	21,0	7,4	20,8	6,1
Общий билирубин, мкмоль/л	5–20	9,32	3,12	9,1	4,2	10,3	4,2
Креатинин, мкмоль/л	61–114	89,6	10,8	89,4	12,6	89,4	11,2
Мочевина, ммоль/л	2,5–8,2	5,37	1,03	5,5	1,2	5,4	1,2
<i>Общий анализ крови</i>							
Эритроциты, • 10 <sup>12</sup> /л	4,0–5,0	4,8	0,32	4,7	0,3	4,8	0,4
Гемоглобин, г/л	130–170	145,5	9,282	141,7	7,805	144,9	9,356
Цветовой показатель, у.е.	0,86–1,1	0,90	0,03	0,91	0,03	0,91	0,04
Лейкоциты, • 10 <sup>9</sup> /л	4,0–9,0	6,16	1,21	6,4	1,6	6,4	1,6
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1–6	1,5	0,5	1,0	0,8	1,5	1,0
Сегментоядерные нейтрофилы, %	47–72	57,8	5,47	58,0	5,28	55,4	3,82
Эозинофилы, %	0,5–5	2,4	1,3	2,5	1,1	2,9	1,0
Базофилы, %	0–1	0,27	0,15	0,34	0,16	0,29	0,17
Лимфоциты, %	19–40	32,8	5,05	33,2	4,62	34,4	4,05
Моноциты, %	3–11	5,1	1,3	4,9	1,8	5,5	1,6
СОЭ, мм/ч	3–10	6,4	0,7	4,6	2,1	5,6	1,7
<i>Клинический анализ мочи</i>							
Плотность, г/л	1,010–1,027	1,019	0,006	1,019	0,005	1,020	0,004
рН	4–7	5,86	0,69	5,8	0,5	6,1	0,7
Белок, г/л	0–0,033	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Глюкоза, ммоль/л	0–0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Лейкоциты	0–3	1,4	0,7	3,1	0,9	1,1	0,7
Эритроциты	0–2	0,8	1,08	0,1	0,5	0,2*	0,4

**Примечание.** Mean – среднее значение; Std. Dev. – стандартное отклонение; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателями при скрининге. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Большинство показателей клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи в течение всех вышеперечисленных контрольных точек исследования не имели отклонений от интервалов референсных значений (см. таблицу).

Обнаруженные единичные отклонения некоторых показателей от нормы у ряда добровольцев не являлись клинически значимыми. Так, в ответ на прием Цитовир®-3 не отмечено достоверных статистических различий ( $p > 0,05$ , критерий Вилкоксона) в разные сроки исследования в содержании исследуемых биохимических показателей крови (глюкозы, АЛТ, АСТ, общего билирубина, уровня мочевины и креатинина), общего анализа крови, общего анализа мочи (плотность, рН, белок, глюкоза, лейкоциты). Результаты всех исследований не выходили за пределы среднестатистических значений, принятых за физиологическую норму. В общем анализе мочи в динамике (скрининг – 17-й день) было выявлено статистически значимое ( $p = 0,022$ ) снижение медианы числа эритроцитов в поле зрения на фоне приема препарата Цитовир®-3, которое было расценено как клинически незначимое.

При объективном обследовании добровольцев были зафиксированы 4 жалобы (3 случая головной боли и 1 случай кожного зуда) у 3 добровольцев, которые в рамках клинических исследований трактуются как нежелательные явления (НЯ), что составило 14,3 % обследованных. При анализе зарегистрированных НЯ не получено лабораторных и инструментальных данных, подтверждающих четкую связь с приемом препарата, в связи с чем она была расценена как маловероятная. Все случаи НЯ имели легкую степень, не потребовали назначения медикаментозной терапии и полностью регрессировали самостоятельно в течение одних суток с момента возникновения.

## Обсуждение

В данном исследовании была предпринята попытка изучить некоторые аспекты врожденного иммунитета, активируемые препаратом Цитовир®-3, для изучения механизмов противоинойфекционной защиты при пролонгированном профилактическом курсе. Ранее в работе К.С. Шипицына и соавт. [4] в плацебо-контролируемом исследовании было показано влияние препарата

Цитовир®-3, капсулы на снижение случаев острых респираторных заболеваний, а также на достоверное уменьшение числа бронхитов и пневмоний в сравнении с группой плацебо после однократного профилактического курса.

Влияние препарата на иммунологические параметры было изучено на примере оценки показателей фагоцитарной системы врожденного иммунитета. Как правило, частое и длительное воздействие различных инфекционных агентов (вирусов, грибов и бактерий) приводит к истощению фагоцитарной системы человека и к ее угнетению.

*Streptococcus pneumoniae* – бактериальный патоген, один из причин развития осложнений сезонных вспышек гриппа, в частности вторичных бактериальных пневмоний, ежегодно вызывает значительную часть заболеваемости и смертности. Исследование G.E. Соорег и соавт. продемонстрировало, что респираторно-вирусная инфекция макрофагов, исследованная на мышцах, зараженных вирусом гриппа и респираторно-синцитиальным вирусом, подавляет способность этих клеток фагоцитировать бактерии (*S. pneumoniae*) [5]. Также в работе Е.В. Араловой и соавт. проанализированы результаты иммунологического обследования детей 1–6 лет с ОРВИ, осложненными острым простым или острым обструктивным бронхитом, в котором выявлено снижение поглотительной функции фагоцитов в 1,1–1,4 раза по сравнению со здоровыми детьми [6].

Клиническая значимость зарегистрированного в нашем исследовании статистически значимого линейного повышения уровня фагоцитоза моноцитов заключается в активации иммунорезистентности к возбудителям респираторных инфекций на фоне приема исследуемого препарата Цитовир®-3. Фагоцитоз полиморфноядерных нейтрофилов у здоровых добровольцев исходно находился на достаточно высоком уровне (95 % при норме до 100 %), что говорит о высокой готовности фагоцитарной системы к встрече с инфекционным агентом. Некоторое повышение показателя относительного количества фагоцитирующих гранулоцитов в динамике в пределах интервала референсных значений свидетельствуют о высоком профиле безопасности длительного курсового приема препарата Цитовир®-3 и о тенденции к активации фагоцитоза исследуемым препаратом.

Вышеописанные данные подтверждаются ранее проведенным К.Ф. Хамидуллиной и соавт. [7] исследованием иммунотропной активности одного из действующих веществ комплексного препарата Цитовир®-3 – тимогена (дипептид глутамил-триптофан). У здоровых добровольцев показано статистически значимое дозозависимое увеличение уровня фагоцитоза нейтрофилов *in vitro* после 30-минутной инкубации с данным дипептидом – в 2 раза при максимально исследуемой дозировке тимогена.

К одной из ключевых функций фагоцитов крови относится киллинг (дезинтеграция) патогенов, осуществляемый при помощи кислород-зависимых и кислород-независимых микробицидных механизмов. Основой «респираторного взрыва» являются

реакции, катализируемые НАДФ-Н-оксидазой, миелопероксидазой и NO-синтазой. В результате этих реакций образуются активные формы кислорода (АФК), высокотоксичные для любых патогенов [8, 9]. В НСТ-тесте определяли влияние препарата на кислород-зависимые процессы киллинга, опосредованные НАДФ-Н-оксидазой, определяющие продукцию одной из АФК – супероксид-анион-радикала.

В вышеупомянутой работе Е.В. Араловой и соавт. было отмечено повышение показателей спонтанного НСТ у детей, перенесших ОРВИ, осложненных острым бронхитом, что может говорить о формировании напряженности в системе «респираторного взрыва» фагоцитов после присоединения бактериальной инфекции [6].

По данным О.В. Филинук и соавт., результаты спонтанного НСТ-теста у больных туберкулезом (лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым) не изменялись в процессе лечения и соответствовали нормальным показателям, тогда как показатели индуцированного НСТ-теста демонстрировали существенно сниженные уровни по сравнению со здоровыми донорами как до начала, так и в процессе противотуберкулезной химиотерапии, что, по мнению авторов, на фоне гиперактивации клеток тяжелой инфекцией может быть признаком формирующегося истощения механизмов АФК-зависимого киллинга возбудителя [10].

При иммунологическом обследовании больных с назофарингитами Е.П. Савлевич и соавт. отмечали снижение показателей стимулированного НСТ-теста у преобладающего большинства больных от общепринятых норм и снижение относительного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов [11].

При обследовании больных коронавирусной инфекцией А.К. Дуда и соавт. показали снижение основных субпопуляций лимфоцитов, в частности Т-хелперов ( $p < 0,05$ ), спонтанного и стимулированного НСТ-теста и повышение уровня натуральных киллеров (CD16<sup>+</sup>-клеток), что может говорить о развитии вторичного иммунодефицита по относительному гиперкиллерному типу при коронавирусных инфекциях с поражением нижних дыхательных путей. При других ОРВИ выявлены те же закономерности, но менее отличающиеся от нормы [12].

Таким образом при респираторных инфекциях наблюдается истощение функционального резерва нейтрофилов и моноцитов, способных к генерации «респираторного взрыва». Подобные структурно-функциональные изменения иммунологической реактивности могут способствовать более тяжелому и осложненному течению первичной инфекции.

Наши результаты спонтанного и стимулированного зимозаном НСТ-теста могут свидетельствовать о том, что препарат Цитовир®-3 не изменяет фоновый уровень активности фагоцитов. В то же время он достоверно повышает резервную метаболическую емкость нейтрофилов, проявляя способность усиливать «респираторный взрыв» при наличии инфекционных агентов [13, 14], т. е. в случае заражения. Следует подчеркнуть,

что в данных условиях усиление респираторной активности носит не патологический (колебания параметра не выходили за пределы интервала нормы адаптивного реагирования), а защитный характер, оцениваемый при стимуляции клеток *in vitro*.

Аналогично НСТ-тесту, характеризующему кислород-зависимый механизм бактерицидной окислительной активности, К.Ф. Хамидуллиной и соавт. [7] показано достоверное дозозависимое увеличение показателей стимулированной зимозаном люминол-зависимой хемилюминесценции фагоцитов в присутствии тимогена (при минимальной и максимальной дозировке). Также авторами отмечено усиление продукции перекиси водорода нейтрофилами и моноцитами в тесте по свечению дихлорфлуоресцеина: моноцитами на 50 %, нейтрофилами – на 80 %. Таким авторами, показано положительное влияние тимогена на функциональную активность фагоцитов периферической крови.

В дополнение к НАДФ-оксидазной системе фагоцитов в противоинфекционную защиту включаются антимикробные белки и пептиды [гистоны, дефензины, лизоцим, лактоферрин, ВР1-белок (bactericidal/permeability-increasing protein – бактерицидный белок, повышающий проницаемость), серпроцидины – гомологи сериновой протеазы (нейтрофильная эластаза, катепсин G, протеиназа-3 и азуроцидин)], причем, они, как правило, являются катионными полипептидами [9, 15], расположенными в азурофильных и секреторных гранулах нейтрофилов, которые совместно с матриксными металлопротеиназами (ММП – желатиназы, коллагеназы), кислыми фосфатазами и гидролазами реализуют бактерицидную активность нейтрофилов через анаэробные механизмы [8–10, 13, 14, 16, 17]. Показано, что хемокины моноцитов и макрофагов также являются катионными белками, которые, по аналогии с дефензинами, обладают антимикробной активностью [15, 18].

При хронических и затяжных заболеваниях бронхолегочной системы у больных может наблюдаться сниженный или близкий к норме уровень антимикробных белков фагоцитов. Так, отмечено, что у больных туберкулезом легких уровень катионных белков не выходит за пределы нормальных значений [10], тогда как после проведения интенсивной и поддерживающей терапии наблюдали существенный рост уровня антимикробных белков лизосом.

Полученные нами результаты ЛКТ свидетельствуют о том, что препарат Цитовир®-3 способствует повышению уровня лизосомальных катионных белков в течение всего курса приема, что имеет протективное значение, поскольку способствует более эффективному киллингу микроорганизмов по кислород-независимому пути при их попадании в фаголизосому с одновременным формированием адаптивного иммунного ответа (инаппарантной сероконверсии) на фрагменты микроорганизма (бактерии, вируса и т.д.) без развития манифестного заболевания.

Наши результаты согласуются с ранее полученными экспериментальными данными В.С. Смирнова и соавт.

по дозозависимому повышению содержания лизоцима и миелопероксидазы (МПО) в сыворотке крови мышей в 2–6 раз по сравнению с данными контроля (изотонический раствор NaCl) с максимумом на 3-й день после однократного введения субстанции Цитовир®-3 [19]. Также автор показал дозозависимый подъем выживаемости мышей до 96 % при заражении вирулентным штаммом *B. fragilis* животных, предварительно однократно получивших перорально препарат, что свидетельствует о повышении резистентности организма к вирусным и бактериальным инфекциям. В контрольной группе выживаемость была достоверно ниже и не превышала 50 %.

Таким образом, препарат Цитовир®-3 усиливает потенциальную готовность нейтрофилов противостоять возможному вторжению патогена посредством активации кислород-независимых и кислород-зависимых НАДФ-Н-оксидазных респираторных реакций, обеспечивающих основную микробицидную активность, демонстрируя свое профилактическое действие в исследовании у добровольцев.

Следующий этап работы – оценка гуморального иммунного ответа с определением общего сывороточного IgA и sIgA слюны. При респираторных инфекциях первой линией защиты являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей, в которых активируются факторы врожденного и адаптивного иммунного ответа. Частью этого адаптивного ответа является выработка антител против патогена, включая IgA. Общий сывороточный IgA проявляет системную активность и служит субстратом для синтеза секреторной фракции. sIgA составляет основную часть иммуноглобулинов, входящих в состав секретов слизистых оболочек. Секреторные IgA играют важную роль, инактивируя патогены (респираторные вирусы, в том числе грипп) на поверхности слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Описана нейтрализующая активность sIgA [20, 21].

Снижение уровня IgA, в том числе в слюне, способствует росту респираторных заболеваний и гриппа. В двойном слепом клиническом исследовании Y. Yamamoto и соавт. показали положительное влияние потребления йогурта с *Lactobacillus bulgaricus* OLL1073R-1 у пожилых людей с ослабленным иммунитетом на повышение уровня общего IgA и sIgA в слюне, специфического по отношению к штамму гриппа A/H3N2, что помогает предотвратить заражение вирусом [34]. В другом исследовании статистически значимое снижение сывороточного IgA наблюдали в острый период ротавирусной инфекции у детей в отличие от здоровых детей группы сравнения [23].

За последний год опубликовано множество работ, посвященных SARS-CoV-2, проникающему в организм через слизистую оболочку дыхательных путей, и описывающих определение продукции специфического IgA, имеющего фундаментальное значение для защиты слизистой оболочки [24]. В случае SARS-CoV-2 sIgA-антитела могут предотвращать адгезию вируса к целевым эпителиальным клеткам слизистой оболочки



дыхательных путей за счет блокирования S-белка коронавируса или связывания с белком нуклеокапсида SARS-CoV-2 [21]. Несколько исследований COVID-19 показали наличие специфических сывороточных IgA против SARS-CoV-2, выявляемых с 4–5-го дня заболевания [25, 26].

Учитывая тот факт, что сывороточная фракция IgA является субстратом для формирования sIgA, выявленное в нашем исследовании повышение содержания данного компонента в слюне может служить подтверждением активации процессов, обеспечивающих резистентность слизистой оболочки верхних отделов респираторного тракта [24]. Эти результаты хорошо коррелируют с полученными ранее данными о клинической и профилактической эффективности препарата при его курсовом применении [27–29]. Так, в клиническом исследовании препарата Цитовир®-3 у здоровых детей от 6 лет и старше, применяемого для профилактики гриппа и ОРВИ, показано статистически значимое увеличение уровня sIgA в слюне после курсового применения в течение 12 дней [28, 30]. В другом клиническом исследовании для лечения гриппа и ОРВИ у детей применяли препарат Цитовир®-3 в виде порошка и сиропа в течение 4 дней, и также было показано статистически значимое увеличение секреции sIgA после курсового приема на фоне исходно сниженных показателей [10].

Цитовир®-3 в капсулах 7-дневным курсом успешно применяли при лечении COVID-19 в составе комплексной терапии (азитромицин и плаквенил). Описан клинический случай терапии медицинского работника НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена с нормализацией температуры тела на 3-и сутки со значительным разрешением пневмонических очагов (по данным компьютерной томографии), быстрой редукцией клинико-лабораторных про-

явлений COVID-19 как при первичном инфицировании, так и в случае суперинфекции [32]. Недавняя работа профессора В.С. Смирнова и академика А.А. Тотоляна также предполагает научно обоснованное использование препарата Цитовир®-3 в комплексной этиопатогенетической терапии коронавирусной инфекции [33].

## Заключение

При инфекциях дыхательных путей, в том числе при гриппе и ОРВИ, чаще всего угнетенными оказываются поглотительная и функциональная активность фагоцитов – клеток врожденного иммунитета. В клиническом исследовании препарата Цитовир®-3 в капсулах выявлено активирующее влияние препарата на показатели фагоцитарной системы: стимулированной окислительной НСТ-активности и уровня лизосомальных катионных белков, повышение уровня фагоцитоза. Также отмечено усиление продукции sIgA, что в совокупности раскрывает механизмы профилактического действия препарата. Таким образом, по результатам клинического исследования показаны иммуностропное действие, безопасность и хорошая переносимость пролонгированного курса приема (14 дней) препарата Цитовир®-3 в отношении ряда показателей, определяющих усиление резистентности организма к возбудителям респираторных инфекций, что имеет клиническую значимость как при профилактическом, так и при лечебном применении данного лекарственного средства.

## Вклад авторов

Сбор и обработка материала – Попова В.В., Лёвина А.В., Краснов А.А.; анализ данных отчета по клиническому исследованию, написание текста – Рулева А.А.; редактирование – Краснов А.А., Петленко С.В.

## Литература

1. Пигаревский В.Е. Лизосомально-катионный тест : методические рекомендации. Москва, 1979.
2. Тихомирова А.Р., Рулева А.А. Клинико-иммунологическая эффективность отечественного иммуностропного препарата у детей при острых респираторных инфекциях с бронхообструктивным синдромом. Иммунология. 2020; 41 (3): 249–55.
3. Agha N.H., Baker F.L., Kunz H.E., Spielmann G., Mylabathula P.L., Rooney B.V., Mehta S.K., Pierson D.L., Laughlin M.S., Markofski M.M., Cuciian B.E., Simpson R.J. Salivary antimicrobial proteins and stress biomarkers are elevated during a 6-month mission to the International Space Station. *J. Appl. Physiol.* 2020; 128 (2): 264–75.
4. Шипицын К.С., Огарков П.И., Смирнов В.С., Жоголев С.Д., Жоголев К.Д. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций и пневмоний в организованном коллективе. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010; 1: 57–61.
5. Cooper G.E., Pounce Z.C., Wallington J.C., Bastidas-Legarda L.Y., Nicholas V., Chidomere C., Robinson E.C., Martin K., Tocheva A.S., Christodoulides M., Djukanovic R., Wilkinon T.M., Staples K.J. Viral inhibition of bacterial phagocytosis by human macrophages: redundant role of CD36. *PLoS One.* 2016; 11 (10): e0163889.
6. Аралова Е.В., Куприна Н.П., Покатаева Н.И., Кокорева С.П., Сахарова Л.А. Клинико-иммунологические особенности острых бронхитов у детей. *Детские инфекции.* 2008; 3: 28–30.
7. Хамидуллина К.Ф., Климова С.В., Самуйлова Т.Л., Пинегин Б.В. Новый подход к оценке фагоцитарной активности гранулоцитов и моноцитов периферической крови человека при иммунокорректирующей терапии. *Иммунология.* 1998; 19 (6): 35–37.
8. Андриуков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2017; 1 (68): 4–18.
9. Wiesner J., Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. *Virulence.* 2010; 1 (5): 440–64.
10. Филинук О.В., Земляная Н.А., Стрелис А.К., Уразова О.И., Воронкова О.В., Шевцова Н.М., Есимова И.Е. Цитохимическая и микробицидная активность фагоцитов крови у больных туберкулезом легких. *Бюллетень сибирской медицины.* 2007; 1: 62–7.
11. Савлевич Е.Л., Бродовская О.Б., Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Ищенко А.М., Симбирцев А.С. Клинико-иммунологическая эффективность применения новой аэрозольной формы рекомбинантного интерферона  $\alpha 2b$  в лечении больных с острыми назофарингитами. *Цитокины и воспаление.* 2010; 9 (1): 49–56.
12. Дуда А.К., Коцюбайло Л.П. Современная иммуностропная терапия больных коронавирусными инфекциями. *Актуальная инфектология.* 2016; 3 (12): 33–7.
13. Kobayashi S.D., Malachowa N., DeLeo F.R. Neutrophils and bacterial immune evasion. *J. Innate Immun.* 2018; 10 (5–6): 432–41.
14. Teng T.S., Ji A.L., Ji X.Y., Li Y.Z. Neutrophils and Immunity: From Bactericidal Action to Being Conquered. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017: 9671604. Epub 2017 Feb 19. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/9671604>
15. Levy O. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 76 (5): 909–25.

16. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Невважай Т.А., Жевак Т.Н., Бизенкова М.Н. Лекция 3. особенности структуры, функции и метаболизма моноцитов крови и мононуклеарно-фагоцитирующей системы тканей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 4-2: 290–2.

17. Xingyuan C., Chen Q. Serum BPI as a novel biomarker in asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2020; 16: 50.

18. Rajasekaran G., Dinesh Kumar S., Nam J., Jeon D., Kim Y., Lee C.W., Park I.S., Shin S.Y. Antimicrobial and anti-inflammatory activities of chemokine CXCL14-derived antimicrobial peptide and its analogs. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2019; 1861 (1): 256–67.

19. Смирнов В.С. Цитовир-3 повышает активность гуморальных факторов системы врожденного иммунитета. *Российский алергологический журнал*. 2012; 1 (1): 293–4.

20. Saito S., Sano K., Suzuki T., Aina A., Taga Y., Ueno T., Tabata K., Saito K., Wada Y., Ohara Y., Takeyama H., Odagiri T., Kageyama T., Ogawa-Goto K., Multihartina P., Setiawaty V., Pangesti K.N.A., Hasegawa H. IgA tetramerization improves target breadth but not peak potency of functionality of anti-influenza virus broadly neutralizing antibody. *PLoS Pathog.* 2019; 15 (1): e1007427.

21. Varadhachary A., Chatterjee D., Garza J., Garr R.P., Foley C., Letkeman A.F., Dean J., Haug D., Breeze J., Traylor R., Malek A., Nath R., Linbeck L. Salivary anti-SARS-CoV-2 IgA as an accessible biomarker of mucosal immunity against COVID-19. *medRxiv*. 2020; Aug 11: 2020.08.07.20170258. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.08.07.20170258>

22. Yamamoto Y., Saruta J., Takahashi T., To M., Shimizu T., Hayashi T., Morozumi T., Kubota N., Kamata Y., Makino S., Kano H., Hemmi J., Asami Y., Nagai T., Misawa K., Kato S., Tsukinoki K. Effect of ingesting yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 on influenza virus-bound salivary IgA in elderly residents of nursing homes: a randomized controlled trial. *Acta Odontol. Scand.* 2019; 77 (7): 517–24.

23. Smiyan O.I., Smiian-Horbunova K.O., Bynda T.P., Loboda A.M., Popov S.V., Vysotsky I.Y., Moshchych O.P., Vasylieva O.G., Manko Y.A., Ovsianko O.L., Kolesnikova M.V., Dolgova N.O., Aleksakhina T.O., Al-Rawashdeh B. Optimization of the treatment of rotavirus infection in children by using bacillus clausii. *Wiad. Lek.* 2019; 72 (7): 1320–3.

24. Garcia L.F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1441.

25. Ma H., Zeng W., He H., Zhao D., Jiang D., Zhou P., Cheng L., Li Y., Ma X., Jin T. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17 (7): 773–5.

26. Okba N.M.A., Müller M.A., Li W., Wang C., Geurtsvan-Kessel C.H., Corman V.M., Lamers M.M., Sikkema R.S., de Bruin E., Chandler F.D., Yazdanpanah Y., Le Hingrat Q., Descamps D., Houhou-Fidouh N., Reusken C.B.E.M., Bosch B.J., Drosten C., Koopmans M.P.G., Haagmans B.L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26 (7): 1478–88.

27. Смирнов В.С., Петленко С.В. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции. Санкт-Петербург : Гиппократ, 2019: 248 с.

28. Смирнов В.С., Савельев С.А., Петленко С.В., Редлих Г., Ерофеева М.К., Лёвина А.В., Завьялова Н.И. Открытое сравнительное исследование безопасности и эффективности препаратов «Цитовир-3» и «Арбидол» при профилактике детей в период сезонного подъема заболеваемости респираторными вирусными инфекциями. *Инфекция и иммунитет*. 2019; 9 (2): 273–8. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-273-278>

29. Смирнов В.С., Зарубаев В.В., Петленко С.В. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ. Санкт-Петербург, 2020: 338 с.

30. Ерофеева М.К., Позднякова М.Г., Головачева Е.Г. Сравнительная клиническая эффективность лекарственных средств неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ у детей в период сезонного подъема заболеваемости. *Журнал инфектологии*. 2020; 12 (2): 63–70.

31. Смирнов В.С., Петленко С.В., Осидак Л.В., Стукань Н.И., Лёвина А.В., Малахова Е.А., Мешкова М.Е. Сравнительная клинико-лабораторная оценка различных препаратов для этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ. *Российский иммунологический журнал*. 2017; 11 (20) (2): 230–1.

32. Петленко С.В., Смирнов В.С., Руденко В.В. Течение внутригоспитальной коронавирусной инфекции (COVID-19) на фоне профилактического и лечебного приема пептидных иммуномодуляторов в составе комплексной терапии. *Формулы фармации*. 2020; 2 (3): 8–13.

33. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10 (3): 446–58.

## ■ References

1. Pigarevsky V.E. Lysosomal cation test: Methodical recommendations. Moscow, 1979. (in Russian)

2. Tikhomirova A.R., Ruleva A.A. Clinical and immunological efficacy of a domestic immunotropic drug in children with acute respiratory infections with broncho-obstructive syndrome. *Immunologiya*. 2020; 41 (3): 249–55. (in Russian)

3. Agha N.H., Baker F.L., Kunz H.E., Spielmann G., Mylabathula P.L., Rooney B.V., Mehta S.K., Pierson D.L., Laughlin M.S., Markofski M.M., Crucian B.E., Simpson R.J. Salivary antimicrobial proteins and stress biomarkers are elevated during a 6-month mission to the International Space Station. *J. Appl. Physiol.* 2020; 128 (2): 264–75.

4. Shipitsyn K.S., Ogarkov P.I., Smirnov V.S., Zhogolev S.D., Zhogolev K.D. Prevention of acute respiratory viral infections and pneumonia in an organized team. *Epidemiologiya i infektzionnye bolezni*. 2010; 1: 57–61. (in Russian)

5. Cooper G.E., Pounce Z.C., Wallington J.C., Bastidas-Legarza L.Y., Nicholas B., Chidomere C., Robinson E.C., Martin K., Tocheva A.S., Christodoulides M., Djukanovic R., Wilkinson T.M., Staples K.J. Viral inhibition of bacterial phagocytosis by human macrophages: redundant role of CD36. *PLoS One*. 2016; 11 (10): e0163889.

6. Aralova E.V., Kuprina N.P., Pokataeva N.I., Kokoreva S.P., Sakharova L.A. Clinical and immunological features of acute bronchitis in children. *Detskie infektsii*. 2008; 3: 28–30. (in Russian)

7. Khamidullina K.F., Klimova S.V., Samuilova T.L., Pinegin B.V. A new approach to assessing the phagocytic activity of human peripheral blood granulocytes and monocytes during immunocorrective therapy. *Immunologiya*. 1998; 19 (6): 35–37. (in Russian)

8. Andryukov B.G., Somova L.M., Drobot E.I., Matosova E.V. Protective strategies of neutrophilic granulocytes against pathogenic bacteria. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2017; 1 (68): 4–18. (in Russian)

9. Wiesner J., Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. *Virulence*. 2010; 1 (5): 440–64.

10. Filinyuk O.V., Zemlyanaya N.A., Strelis A.K., Urazova O.I., Voronkova O.V., Shevtsova N.M., Esimova I.E. Cytochemical and microbicidal activity of blood phagocytes in patients with pulmonary tuberculosis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2007; 1: 62–7. (in Russian)

11. Savlevich E.L., Brodovskaya O.B., Remizova I.I., Chistyakova G.N., Ishchenko A.M., Simbirtsev A.S. Clinical and immunological efficacy of a new aerosol form of recombinant interferon  $\alpha 2b$  in the treatment of patients with acute nasopharyngitis. *Tsitokiny i vospalenie*. 2010; 9 (1): 49–56. (in Russian)

12. Duda A.K., Kotsyubaylo L.P. Modern immunotropic therapy of patients with coronavirus infections. *Aktual'naya infektologiya*. 2016; 3 (12): 33–7. (in Russian)

13. Kobayashi S.D., Malachowa N., DeLeo F.R. Neutrophils and bacterial immune evasion. *J. Innate Immun.* 2018; 10 (5–6): 432–41.

14. Teng T.S., Ji A.L., Ji X.Y., Li Y.Z. Neutrophils and Immunity: From Bactericidal Action to Being Conquered. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017: 9671604. Epub 2017 Feb 19. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/9671604>

15. Levy O. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 76 (5): 909–25.

16. Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Nevvazhay T.A., Zhevak T.N., Bizenkova M.N. Lecture 3. Features of the structure, function and metabolism of blood monocytes and mononuclear-phagocytic system of tissues. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015; 4-2: 290–2. (in Russian)

17. Xingyuan C., Chen Q. Serum BPI as a novel biomarker in asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2020; 16: 50.

18. Rajasekaran G., Dinesh Kumar S., Nam J., Jeon D., Kim Y., Lee C.W., Park I.S., Shin S.Y. Antimicrobial and anti-inflammatory

activities of chemokine CXCL14-derived antimicrobial peptide and its analogs. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2019; 1861 (1): 256–67.

19. Smirnov V.S. Cytovir-3 increases the activity of humoral factors of the innate immune system. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2012; 1 (1): 293–4. (in Russian)

20. Saito S., Sano K., Suzuki T., Ainai A., Taga Y., Ueno T., Tabata K., Saito K., Wada Y., Ohara Y., Takeyama H., Odagiri T., Kageyama T., Ogawa-Goto K., Multihartina P., Setiawaty V., Pangesti K.N.A., Hasegawa H. IgA tetramerization improves target breadth but not peak potency of functionality of anti-influenza virus broadly neutralizing antibody. *PLoS Pathog.* 2019; 15 (1): e1007427.

21. Varadhachary A., Chatterjee D., Garza J., Garr R.P., Foley C., Letkeman A.F., Dean J., Haug D., Breeze J., Traylor R., Malek A., Nath R., Linbeck L. Salivary anti-SARS-CoV-2 IgA as an accessible biomarker of mucosal immunity against COVID-19. *medRxiv.* 2020; Aug 11: 2020.08.07.20170258. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.08.07.20170258>

22. Yamamoto Y., Saruta J., Takahashi T., To M., Shimizu T., Hayashi T., Morozumi T., Kubota N., Kamata Y., Makino S., Kano H., Hemmi J., Asami Y., Nagai T., Misawa K., Kato S., Tsukinoki K. Effect of ingesting yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 on influenza virus-bound salivary IgA in elderly residents of nursing homes: a randomized controlled trial. *Acta Odontol. Scand.* 2019; 77 (7): 517–24.

23. Smiyan O.I., Smiian-Horbuova K.O., Bynda T.P., Loboda A.M., Popov S.V., Vysotsky I.Y., Moshchych O.P., Vasylieva O.G., Manko Y.A., Ovsianko O.L., Kolesnikova M.V., Dolgova N.O., Aleksakhina T.O., Al-Rawashdeh B. Optimization of the treatment of rotavirus infection in children by using bacillus clausii. *Wiad. Lek.* 2019; 72 (7): 1320–3.

24. García L.F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1441.

25. Ma H., Zeng W., He H., Zhao D., Jiang D., Zhou P., Cheng L., Li Y., Ma X., Jin T. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17 (7): 773–5.

26. Okba N.M.A., Müller M.A., Li W., Wang C., Geurtsvan Kessel C.H., Corman V.M., Lamers M.M., Sikkema R.S., de Bruin E., Chandler F.D., Yazdanpanah Y., Le Hingrat Q., Descamps D., Houhou-Fidouh N., Reusken C.B.E.M., Bosch B.J., Drosten C., Koopmans M.P.G., Haagmans B.L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26 (7): 1478–88.

27. Smirnov V.S., Petlenko S.V. Influenza and acute respiratory viral infections. Saint Petersburg: Gippokrat, 2019: 248 p. (in Russian)

28. Smirnov V.S., Saveliev S.A., Petlenko S.V., Redlich G., Erofeeva M.K., Lyovina A.V., Zavialova N.I. Comparative efficacy and safety of preventive treatment with cytovir-3 and arbidol in children during seasonal outbreak of respiratory viral infection (an open-label randomized clinical study). *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2019; 9 (2): 273–8. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-273-278>

29. Smirnov V.S., Zarubaev V.V., Petlenko S.V. Biology of pathogens and control of influenza and SARS. Saint Petersburg, 2020: 338 p. (in Russian)

30. Erofeeva M.K., Pozdnyakova M.G., Golovacheva E.G. Comparative clinical efficacy of drugs for non-specific prophylaxis of influenza and ARVI in children during the period of seasonal rise in morbidity. *Zhurnal infektologii.* 2020; 12 (2): 63–70. (in Russian)

31. Smirnov V.S., Petlenko S.V., Osidak L.V., Stukan' N.I., Levina A.V., Malakhova E.A., Meshkova M.E. Comparative clinical and laboratory evaluation of various drugs for etiopathogenetic therapy of influenza and ARVI. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2017; 11 (20) (2): 230–1. (in Russian)

32. Petlenko S.V., Smirnov V.S., Rudenko V.V. The course of in-hospital coronavirus infection (COVID-19) against the background of prophylactic and therapeutic intake of peptide immunotropic drugs as part of complex therapy. *Folmuly farmatsii [Pharmacy Formulas].* 2020; 2 (3): 8–13. (in Russian)

33. Smirnov V.S., Totolyan A.A. Some possibilities of immunotherapy for coronavirus infection. *Infektsiya i immunitet.* 2020; 10 (3): 446–58. (in Russian)

## Сведения об авторах

**Рулева Анна Александровна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: [ruleanna@yandex.ru](mailto:ruleanna@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-5888-6313>

**Попова Варвара Валерьевна** – канд. мед. наук, доц. кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: [varvara-pa@mail.ru](mailto:varvara-pa@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0001-6524-1575>

**Лёвина Анна Викторовна** – мл. науч. сотр. ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: [alevina@cytomed.ru](mailto:alevina@cytomed.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-0395-2184>

**Краснов Алексей Александрович** – д-р мед. наук, доц. кафедры медико-валеологических дисциплин ФГБОУ ВО РГПУ им. А.И. Герцена Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: [akrasnov@cytomed.ru](mailto:akrasnov@cytomed.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-8732-6390>

**Петленко Сергей Викторович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: [spetlenko@cytomed.ru](mailto:spetlenko@cytomed.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-2752-4598>

## Authors' information

**Anna A. Ruleva** – PhD, Researcher of the Vaccine Prevention and Post-Vaccination Pathology Department of the PRCCID, FMBA of Russia, St. Petersburg, Russian Federation  
E-mail: [ruleanna@yandex.ru](mailto:ruleanna@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-5888-6313>

**Varvara V. Popova** – PhD, Associate Professor at the Family Medicine Chair of «SPbSPMU», MOH of Russia, St. Petersburg, Russian Federation  
E-mail: [varvara-pa@mail.ru](mailto:varvara-pa@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0001-6524-1575>

**Anna V. Lyovina** – Junior Researcher of Golikov Research Clinical Center of Toxicology, FMBA of Russia, St. Petersburg, Russian Federation  
E-mail: [alevina@cytomed.ru](mailto:alevina@cytomed.ru)  
<http://orcid.org/0000-0002-0395-2184>

**Alexey A. Krasnov** – MD, PhD, Associate Professor of the Chair of Medical Valeological Disciplines of the Herzen State Pedagogical University of Russia, MSHE of Russia, St. Petersburg, Russian Federation  
E-mail: [akrasnov@cytomed.ru](mailto:akrasnov@cytomed.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-8732-6390>

**Sergey V. Petlenko** – MD, PhD, Leader Researcher, Golikov Research Clinical Center of Toxicology, FMBA of Russia, St. Petersburg, Russian Federation  
E-mail: [spetlenko@cytomed.ru](mailto:spetlenko@cytomed.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-2752-4598>