В. С. СМИРНОВ
С. В. ПЕТЛЕНКО

ГРИПП И ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ГИППОКРАТ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2019

В. С. СМИРНОВ, С. В. ПЕТЛЕНКО

ГРИПП И ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

(характеристика, патогенез, профилактика и лечение)

3-е издание,
переработанное и дополненное

Санкт-Петербург
Гиппократ
2019

УДК 616.921.5
ББК Р514.311
С 50

Смирнов В. С., Петленко С. В.
С 50 Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (характеристика, патогенез, профилактика и лечение), изд. 3-е, перераб. и доп. — СПб.: Гиппократ, 2019. — 248 с.: ил.

ISBN 978-5-8232-0641-9

Монография посвящена анализу состояния проблем, касающихся биологии, патогенеза, профилактики и терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Рассмотрено создание нового комплексного препарата «Цитовир-3» — средства для профилактики и лечения респираторных инфекций. В предлагаемом вниманию читателя издании кратко изложены результаты экспериментальных исследований и опыт клинического применения Цитовира-3, накопленный компанией за предшествовавшие 20 лет. С позиций доказательной медицины представлены данные многочисленных рандомизированных испытаний применения препарата у детей и взрослых.

Монография предназначена для терапевтов, врачей-инфекционистов и эпидемиологов. Книга будет полезна клиническим ординаторам и студентам старших курсов медицинских вузов.

УДК 616.921.5
ББК Р514.311

ISBN 978-5-8232-0641-9

© В. С. Смирнов, С. В. Петленко, текст, ил., 2019
© Гиппократ, оформление, 2019

Светлой памяти учителей —
Ефима Ивановича Смирнова,
Владимира Андреевича Лебединского
и Николая Сергеевича Гарина
посвящается

ПРЕДИСЛОВИЕ

Первое издание брошюры увидело свет в 2008 г. и вызвало определенный интерес медицинской общественности. В дальнейшем его тираж неоднократно допечатывался, а в 2010 г. вышло 2-е (стереотипное) издание. Однако за прошедшие 10 лет накопилось много новой информации, касающейся патогенеза гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), открыты новые факторы иммунитета к патогенным вирусам, разработаны и внедрены новые препараты, применяемые в борьбе с ОРВИ. Немаловажно и то, что Медико-биологическим научно-производственным комплексом «Цитомед» получены новые сведения, касающиеся клинических аспектов применения Цитовира-3 — комплексного препарата для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Получены также новые данные, касающиеся механизмов действия указанной фармацевтической композиции. Все это вызвало необходимость полной переработки некогда популярного издания.

В исследовании в разное время принимали деятельное участие А. А. Селиванов, И. А. Стукань, С. В. Куликов, А. В. Степанов, Н. В. Пак, Г. В. Цикаришвили, Т. Н. Савватаева-Любимова, П. И. Огарков, К. С. Шипицын, С. Д. Жоголев, которым авторы выражают искреннюю благодарность. Неоценимую помощь в патентовании препарата оказала А. Д. Чегодаева. Авторы признательны директору НИИ гриппа академику РАН О. И. Киселеву за полезные критические замечания в период работы над рукописью 1-го издания. Авторы выражают глубокую благодарность

сотрудникам Медико-биологического научно-производственного комплекса «Цитомед», а также его генеральному директору А. Н. Хромову и первому заместителю генерального директора А. Н. Пушкареву за постоянную поддержку и помощь в работе, без которых эта книга не могла бы состояться.

Электронные микрофотографии вирусов гриппа и ОРВИ любезно предоставил в наше распоряжение А. В. Слита, которому авторы выражают искреннюю признательность. Авторы благодарят В. В. Зарубаева за информационную поддержку и участие в обсуждении идеи и содержания монографии.

Авторы искренне благодарят членов своих семей за проявленные ими терпение и великодушие в период работы над книгой.

ВВЕДЕНИЕ

Современные тенденции в медицине характеризуются стремительным накоплением новых знаний, касающихся развития заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, а также подходов к их профилактике и терапии. Открыты ранее неизвестные механизмы внутриклеточной передачи информации, разработаны новые эффективные лекарственные препараты для лечения таких тяжелых заболеваний, как рак, инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека, вирусный гепатит *C* и др. Вместе с тем, XXI в. ознаменовался появлением новых инфекций, преимущественно вирусной этиологии (например, вируса Зика) и активацией ранее открытых опасных вирусов, таких как вирус Эбола или вирус птичьего гриппа, и, наконец, в 2009 г. — нового шифт-варианта вируса *H*1*N*1 (*pdm*09). Все эти факты свидетельствуют о том, что, несмотря на достижения современной медицины, человечеству еще далеко до победы над инфекциями, если таковая вообще возможна.

Из всех инфекций, циркулирующих у людей, только грипп и ОРВИ вызывают массовые вспышки заболеваний, почти ежегодно принимающие характер эпидемий. Эти инфекции остаются практически неконтролируемыми из-за высокой изменчивости антигенной структуры возбудителей. Вследствие этих изменений в мире периодически возникают пандемии, захватывающие практически всю территорию планеты. Последним примером таких изменений является вариант вируса гриппа типа *H*1*N*1, массово распространившийся в 2009–2010 гг. и вызвав-

ший пандемию, получившую название «свиной грипп» [182, 244, 327].

Грипп — только одно из заболеваний респираторной этиологии. Существует множество других вирусов, являющихся причиной этой нозологической формы. К их числу относятся, в частности, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, большое семейство аденовирусов и др. [204]. Они также ежегодно поражают миллионы людей. Так, например, в Санкт-Петербурге ими переболевают до 80 % населения. Наиболее тяжелые формы этих инфекций наблюдаются у ослабленных лиц и у так называемых пациентов групп риска, в первую очередь стариков и детей до года [58, 278].

Эпидемиологическое значение респираторных вирусов в разные эпидемические периоды неодинаково. В межэпидемический период частота случаев заболеваний собственно гриппом не превышает 5–10 %, но в период эпидемии заболеваемость на 50–80 % обусловлена одним или несколькими вирусами гриппа. Роль других вирусов, доминирующих в межэпидемическом периоде, во время эпидемии существенно ниже. Так, парагрипп и аденовирусная инфекция встречаются в 10–12 % каждая, респираторно-синцитиальная инфекция — в 8–10 %, риновирусная — в 15–20 % случаев, на долю остальных приходится 5–7 % от всех заболевших [58, 309].

Независимо от этиологии, материальный и социальный ущерб, наносимый этими возбудителями, является огромным, хотя и трудно поддающимся измерению. Ежегодно тысячи людей во всем мире умирают от гриппа и связанных с ним осложнений. Кроме того, давно установлено, что грипп и ОРВИ могут привести к обострению многих хронических заболеваний, например хронической обструктивной болезни лёгких, хронической сердечной недостаточности, астмы. Вирусы гриппа, достигая нижних дыхательных путей, могут вызвать тяжелую пневмонию, нередко приводящую к летальному исходу [148, 229, 363, 420, 423]. Не менее значителен и экономический ущерб, который только из-за потерь рабочего времени по болезни достигает миллиардов долларов [236]. Это побуждает многочисленные научные коллективы и фармацевтические компании продолжать активные поиски

путей и средств профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. До сих пор эталонным подходом является вакцинация, что, в общем-то, вполне оправдано. Вместе с тем, высокая изменчивость вирусов гриппа и огромное разнообразие возбудителей других ОРВИ является трудно преодолимой преградой на пути создания эффективных поливалентных вакцин.

Другим направлением является разработка новых химиотерапевтических средств, эффективных при профилактике и лечении не только гриппа, но и других нозологических форм ОРВИ. Одним из таких средств является разработанный в Медико-биологическом научно-производственном комплексе «Цитомед» комплексный препарат «Цитовир-3», предназначенный как для профилактики, так и для патогенетического лечения [58]. Не являясь классическим противовирусным средством, препарат за счет фармакологического действия входящих в него компонентов способен оказывать эффективное профилактическое и лечебное действие при внедрении широкого круга вирусов, вызывающих респираторные заболевания.

В предлагаемой вниманию читателя монографии кратко изложены современные теоретические сведения о механизме действия, результаты экспериментальных исследований и опыт клинического применения Цитовира-3, накопленный компанией за предшествовавшие 20 лет. Предлагаемая вниманию читателя книга не претендует на исчерпывающее изложение всей совокупности сведений. Это было бы невозможно в любой сколь угодно обширной монографии. В данной работе предпринята попытка обобщить наиболее устоявшиеся взгляды на проблему гриппа и в меньшей степени — ОРВИ, с критических позиций рассмотреть вопросы их профилактики и лечения.

ГЛАВА 1. ВОЗБУДИТЕЛИ ГРИППА И ОРВИ

Когда пациент, пришедший в поликлинику, жалуется на недомогание, першение в горле, насморк, чихание, кашель, повышенную температуру, то ему чаще всего ставят диагноз «острое респираторное заболевание» (ОРЗ) или «острая респираторная вирусная инфекция» (ОРВИ). Несмотря на присутствие термина «вирусная инфекция», указанный диагноз констатирует только наличие определенного симптомокомплекса, свидетельствующего о раздражении или повреждении дыхательных путей больного, но никак не раскрывает этиологию болезни. Установление причины острого поражения дыхательных путей требует проведения комплекса диагностических исследований, в результате которых, чаще всего, выделяют один из респираторных вирусов (*табл. 1*).

Кроме вирусов, перечисленных в табл. 1, заболевания, по симптомокомплексу напоминающие ОРВИ, могут вызывать другие виды вирусов, например коксаки, *ECHO*, ротавирусы. Однако удельный вес этих заболеваний в структуре ОРВИ невелик. Нередко эти заболевания протекают по типу энтеровирусной инфекции, кроме того, они могут сопровождаться тяжелыми неврологическими и сердечно-сосудистыми осложнениями, а также способны вызывать ограниченные по масштабу вспышки респираторных инфекций [191].

Вирусы гриппа

Относятся к семейству *Ortomixoviridae*, являются главными и наиболее опасными возбудителями ОРВИ. По антигенной

Таблица 1. **Возбудители острых респираторных вирусных инфекций**

Вирус	Семейство	Тип рибонуклеиновой кислоты	Число серотипов	Возраст восприимчивости
Гриппа	*Ortomixoviridae*	Однонитчатая фрагментированная (–)*RNA*	4	Дети и взрослые
Парагриппа	*Paramixiviridae*	Однонитчатая линейная (–)*RNA*	4	Чаще дети
Респираторно-синцитиальный			1	Чаще дети
Риновирус	*Picornaviridae*	Однонитчатая (+)*RNA*	113	Чаще взрослые
Коронавирус	*Coronaviridae*	Одноцепочечная (+)*RNA*	37	Дети и взрослые
Аденовирус	*Adenoviridae*	Двухцепочечная *DNA*	Более 50	Дети и взрослые

структуре различают 4 серотипа вирусов гриппа: *A, B, C* и *D*. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют вирусы гриппа типа *A*, являющиеся причиной всех пандемий и большинства ежегодных вспышек сезонного гриппа. Вирус типа *B* дает локальные вспышки и эпидемии. Эпидемическое значение вирусов типа *C* и *D* весьма незначительно.

Номенклатура вирусов гриппа связана с хронологией их открытия. Раньше всего, в 1933 г. был выделен тип *A*, в 1940 г. — тип *B*, а в 1947 г. — тип *C* [9]. Последним в 2011 г. был выделен вирус гриппа типа *D*, биология которого пока исследована недостаточно полно [225, 297]. В хронологии этих открытий отчетливо просматривается эпидемиологическое значение серотипов.

Вирус типа *A*. Сразу после выделения из организма вирионы гриппа представляют собой полиморфные частицы, обычно палочковидной формы, которые при последующем культивировании *in vitro* приобретают сферическую форму диаметром до 120 нм (*рис. 1*). Вирион состоит из сердцевины и наружной липопротеидной оболочки. Внутри вириона находится нуклеокапсид, имеющий спиральный тип симметрии, представленный одноце-

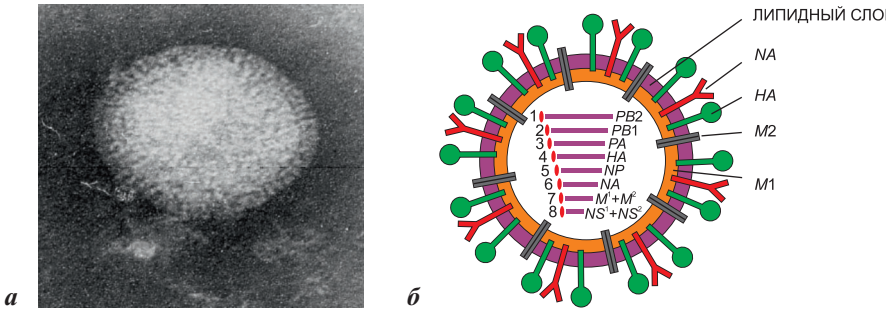


Рис. 1. **Вирус гриппа: *а* — электронная микроскопия; *б* — схема строения** (обозначения в тексте)

почечной рибонуклеиновой кислотой (*RNA*) негативной полярности, состоящей из 8 (типы *A* и *B*) или 7 (типы *C* и *D*) геномных сегментов. *RNA* вирусов типа *A* и *B* кодирует 11 белков, *RNA* вирусов типа *C* и *D* — только 9 [167, 297]. Среди упомянутых белков свойства вируса определяют *PB*1, *PB*2 и *PA* полимеразы, *HA, NP, NA, M*1 и *M*2 белки, *NS*1 и *NS*2.

PB*1-*полимераза кодируется 2-м сегментом *RNA* (см. рис. 1, *б*) и функционирует в составе полимеразного репликационно-трансляционного комплекса как белок, отвечающий за сборку зарождающейся *mRNA* вируса и последующий синтез матричной и вирусной *RNA*. Поэтому *PB*1 локализуются только в ядрах инфицированных клеток.

PB*2-*полимераза кодируется 1-м сегментом *RNA* (исходя из представленной схемы). Он входит в состав белкового комплекса, обеспечивающего *RNA*-зависимую *RNA*-полимеразную активность. Показано, что во время инициации транскрипции *mRNA* данный фермент распознает и связывает 3′-концевую структуру *mRNA* хозяина с целью последующего использования её как транскрипционного праймера для вирусной *mRNA* [210]. Установлено, что вновь синтезированные белки *PB*2 мигрируют в ядро инфицированных клеток, где своим *T*-концевым участком входят в состав репликационного комплекса с другими полимеразными факторами *PB*2 и *PA*, образующими полноразмерную *RNA*-зависимую *RNA* полимеразу (*RdRp*) [410, 411]. Учитывая важное значение протеина *PB*2 в составе комплекса *RdRp* в репликации вируса, в частности

его роль в синтезе новых молекул негативных вирусных *RNA*, становится понятен интерес к разработке лекарственных средств, ингибирующих этот механизм вирусной активности [157].

PA-полимераза кодируется сегментом 3 *RNA* (см. рис. 1, б). *PA* является третьим компонентом комплекса *RdRp*. Так же как и остальные компоненты, он локализуется в ядре. Считается, что при первичной транскрипции вирусной *RNA*, *PA* генерирует праймеры в *mRNA* в реакции «выхватывания крышек» на клеточно-ограниченных *RNA* [371].

Таким образом, три описанные выше белка образуют важнейшую структуру вируса гриппа — комплекс *RdRp*. Сборка комплекса производится в ядре, при этом *PA* и *PB*1 образуют стабильный гетеродимерный подмодуль, который может сильно взаимодействовать с 5′-*RNA*. Напротив, для связывания 3′-конца *RNA* необходима *PB*2 полимераза. В совокупности комплекс *RdRp* состоит из *PA, PB*1и *PB*2. Общая длина данного комплекса составляет около 2230 аминокислотных остатков (для вируса гриппа типа *A*) и определяет его способность связываться 5′- и 3′-концами вирусной *RNA*, которая действует как промоторная область [381].

Гемагглютинин (HA, H) кодируется 4-м сегментом *RNA* (см. рис. 1, б) и представляет собой основной поверхностный антиген вируса гриппа. Его главные функции заключаются в связывании вириона с поверхностными рецепторами для последующего его слияния с клеткой хозяина [111, 113, 422]. При этом *HA* на поверхности клеток связывается с углеводами, которые заканчиваются сиаловой кислотой. В процессе образования и созревания *HA* первоначально синтезируется молекула-предшественник *HA*0, которая затем подвергается посттрансляционному созреванию путем протеолитического расщепления, гликозилирования и ацилирования жирных кислот. В результате последующих структурных преобразований образуется интегральная молекула *HA*, состоящая из шаровидной головки, образованной исключительно *HA*1, включающей большинство антигенных сайтов и область связывания с рецептором клетки хозяина. Стебель рецептора состоит из всех *HA*2 и части *HA*1. На проксимальном конце стебля содержатся гидрофобная трансмембранная и анкерная ци-

топлазматические последовательности [113, 125]. Таким образом, распределение субтипов *HA* не случайно, а определяет процесс фиксации вируса на клетке хозяина, при котором *HA*1 связывается с клеточными рецепторами, а *HA*2 облегчает слияние вируса с клеточной мембраной [137].

Характерное свойство *HA* — высокая скорость мутации в процессе генерации вируса, составляющая примерно $2 \cdot 10^{-3}$ базовых заместителя на позицию. В настоящее время идентифицировано 18 подтипов *HA* (от *H*1 до *H*18). Они подразделяются на две основных группы: 1-я включает подтипы *H*1, *H*2, *H*5, *H*6, *H*8, *H*9, *H*11, *H*12, *H*13 и *H*16, 2-я — *H*3, *H*4, *H*14, *H*7, *H*15 и *H*10. Существует еще два подтипа *H*17 и *H*18, встречающиеся, в основном, среди возбудителей инфекции у летучих мышей [125, 422]. Как можно видеть, два самых распространенных подтипа *HA* (*H*1 и *H*2) входят в 1-ю группу и один (*H*3) — во 2-ю.

Нейраминидаза (NA, N) — еще один белок, определяющий патогенность вируса и его способность инфицировать клетку. *NA* кодируется 6-м сегментом *RNA* и расположена на поверхности вириона (см. рис. 1, б). Показано, что основное свойство *NA* заключается в отщеплении терминальной сиаловой кислоты от гликопротеинов и гликолипидов. Результатом этой биологической активности является способность отпочковывания зрелых вирионов от клетки хозяина и их последующая мобилизация с целью заражения окружающих клеток на более поздних этапах репликации, а также расщепление муцинов респираторного тракта в момент попадания вируса в дыхательные пути. Это облегчает его движение к клетке-мишени и последующее внедрение в клетку с помощью *HA* [75]. Несмотря на несколько фундаментальных исследований по изучению способности преодоления вирусом муцинового слоя респираторного тракта [259], в целом эти механизмы поняты еще далеко не полностью. К настоящему времени у вирусов типа *A* известно 11 подтипов *NA* [125]. Основная антигенная характеристика вируса гриппа складывается из сочетания поверхностных антигенов, представленных *HA* и *NA* (*H* и *N* согласно принятому обозначению в антигенной формуле вируса). Так, например, один из самых опасных вирусов гриппа, так называемый «испанский грипп», или «испанка», имел генотип *H*1*N*1,

т. е. имел в своем составе 1-й подтип как *HA*, так и *NA*. Заметим, что последний по времени появления «свиной» грипп имеет аналогичный генотип.

Нуклеопротеин (NP) кодируется 5-м сегментом *RNA* вируса (см. рис. 1, б). В ядре инфицированной клетки-мишени *NP* связывается с *RNA* вируса и инкапсулирует ее. *NP* представляет собой сердцевинный белок ядра вируса (фактически, аналог гистона), вокруг которого обернуты негативно скрученные сегменты *RNA* и небольшое количество неструктурного белка 2 (*NS*2) [347]. Перечисленные компоненты в сочетании с *RdRp* образуют вирусный рибонуклеопротеидный комплекс (*vRNP*).

Матричные белки M*1 *и M*2, хотя и кодируются 7-м сегментом *RNA* (см. рис. 1, б), тем не менее, имеют весьма различные функции. В частности, *M*1 — это наиболее распространенный белок вируса гриппа. Функции этого белка по большей части связаны с поддержанием стабильной структуры вириона. Прежде всего, *M*1 представляет собой матричный белок, формирующий оболочку, окружающую нуклекапсиды вириона. Эта оболочка расположена под липидным «конвертом» вириона, образованным из цитоплазматической мембраны клетки-мишени. Однако это не простое вложение по типу матрешки: *M*1 взаимодействует как с плазматической мембраной, так и с *NP* в составе *vRNP* [307]. Было показано, что *M*1 обеспечивает поддержку структуры вириона и вирусной мембраны следующим образом: данный белок формирует эластичную спиральную сетку под липидной мембраной. Предполагается, что регулярно расположенные отверстия сетки являются местами, через которые осуществляется взаимодействие цитоплазматическими концами *HA* и *NA*. *M*1 белок участвует также в формировании вирионных частиц. Показано, в частности, что шаг спирального хода *M*1 отличается у сферических и нитевидных форм. Это указывает на способность *M*1 формировать определенную морфологическую форму вириона [130]. Наконец, предполагается, что связывание *M*1 с цитоплазматическими концами *HA* и *NA* вызывает или может вызывать конформационные изменения, которые связаны с полимеризацией *M*1, обеспечивающей механизм удлинения нитчатых вирионов [343].

M2 белок, как было указано выше, также кодируется 7-м сегментом *RNA* вируса (см. рис. 1, б) и образуется из колинеарного (*Ml*) транскрипта путем сплайсинга. *M*2 представляет собой однопроходной интегральный мембранный белок, чей мембранно-охватывающий домен также служит сигналом активации транспорта вируса к поверхности клетки-мишени. Этот белок, в виде тетрамера, в большом количестве присутствует на поверхности инфицированных клеток и значительно меньше экспрессирован в вирионе. Считается, что он является одним из наиболее изученных белков ионного канала [285]. Показано, что белок *M*2 образует *pH*-регулируемый протон-селективный канал, активирующийся при *pH* 4,5–5,0, причем канал в 10^6–10^7 раз более проницаем для протонов, чем для катионов K^+ и Na^+. Подобная катионная проницаемость позволяет каналу функционировать в качестве антипортера, обеспечивающего приток протонов и отток катионов [443].

Белок *M*2 вируса выполняет множество функций, участвуя как в процессах репликации вируса, так и реализации функций клетками-хозяина, так или иначе связанных с пропускной способностью ионных каналов. Данный белок оказывает регулирующее воздействие на величину *pH* на уровнях эндоплазматического ретикулума и пластинчатого комплекса (аппарата Гольджи). Кроме того, он увеличивает внутриклеточный уровень реакционно-способных форм кислорода, активируя таким способом протеинкиназу *C* и увеличивая эндоцитоз [285]. Наконец, активность *M*2 ионного канала является необходимым фактором активации инфламмасомы *NLRP*3 — основного комплекса, посредством которого происходит созревание ряда провоспалительных цитокинов [349].

Неструктурные NS1 и NS2 белки. *RNA*-сегмент 8 кодирует два неструктурных белка *NS*1 *и NS*2 (см. рис. 1, б). *mRNA NS*1 колинеарен с *vRNA*, тогда как *NS*2 *mRNA* была получена путем сращивания. Эти белки особенно обильны в инфицированной клетке (*NS*1 — в основном в ядре, а *NS*2 — в цитоплазме), но при этом отсутствуют в потомстве вирионов. Оба белка играют роль в репликации вируса. Так, *NS*1 — многофункциональный белок и фактор вирулентности, реализует свои свойства через вырабатываемый инфицированной клеткой-мишенью провирусный белок аденозиндезаминазу, действующую на *RNA*1 (*ADAR*1).

Экспрессия этого белка клеткой-мишенью необходима для оптимального синтеза и репликации вирусного белка [134]. Известно, что *NS*1 ингибирует активацию протеинкиназы *R* (*PKR*), одного из основных антивирусных эффекторов, индуцируемых интерферонами посредством прямого взаимодействия [267].

Что касается *NS*2, его функции нуждаются в дополнительном исследовании, хотя и показано, что этот белок в основном нацелен на белки цитоскелета и участвует во внутриклеточном транспорте. Кроме того, установлено, что *NS*2 взаимодействует с рибонуклеопротеидами вируса (*vRNPs*) и может также опосредовать их перенос в плазматическую мембрану или ядро [134].

Таким образом, нами дана краткая характеристика белков, синтезируемых фрагментированным геномом вируса гриппа типа *A*. Показано, что большая их часть экспрессирована непосредственно на вирионе (*HA*, *NA*, полимеразный комплекс *RdRp*, *M*1*, NS*2 и, естественно, *RNA*-протеиновый комплекс сердцевины вируса, в которой цепи *RNA* негативной полярности окутаны *NP*). Кроме того, имеются протеины, функционирующие в клетке-мишени и определяющие развитие и исход взаимодействия «вирус–клетка хозяина». К ним, в частности, относятся белки *M*2 *и NS*1.

Мы не случайно более подробно остановились на характеристике протеинов вируса гриппа типа *A*. Во-первых, это наиболее «оснащенный» тип, во-вторых, по своей эпидемиологической значимости он превосходит все остальные типы вируса гриппа. Эта эпидемиологическая актуальность обусловлена широким кругом восприимчивых хозяев, которые могут служить резервуарами новых серовариантов возбудителя вследствие продолжительной персистенции вируса в популяции восприимчивых животных. Кроме того, фрагментированный геном представляет широкие возможности для реассортации вируса в организме восприимчивого хозяина [272]. В значительной степени это обусловлено наличием у вируса гриппа типа *A* 18 основных антигенов гемагглютинина (*H*) и 11 антигенов нейраминидазы (*N*). Комбинируясь в той или иной последовательности, они генерируют множество серотипов вируса, которые принято обозначать определенной формулой, где первая буква обозначает серотип вируса (*A*), вторая с цифрой — номер гемагглютинина, третья с цифрой — но-

мер нейраминидазы. В соответствии с этой формулой, циркулирующие в настоящее время вирусы гриппа типа *A* обозначаются следующим образом: *A*(*H*1*N*1) и *A*(*H*3*N*2).

Кроме того, существует обширная группа вирусов, имеющих формулы *A*(*H*5*N*1), *A*(*H*7*N*9) и *A*(*H*9*N*2) и ряд других. Эти разновидности вируса гриппа персистируют, в основном, среди птиц и поэтому получили соответствующее название — «птичий грипп». Данные вирусы не вызывают эпидемических вспышек у людей, однако считается, что наблюдающаяся среди них активная реассортация может стать причиной новой пандемии гриппа [39, 390].

Вирус типа *B* выделен только от людей. Предпринимались попытки выделить вирус из животных и птиц, но это были только единичные случаи, не подтвержденные другими исследователями. Так, в единичной работе вирус был выделен от тюленя, однако его адаптация к животному не подтверждена, и он, по существу, был идентичен изолятам от людей [314]. Не выявлены также случаи реассортации между *A* и *B* типом вируса гриппа, да и сам по себе антигенный дрейф вирусов типа *B* происходит крайне медленно [9]. И хотя вирус типа *B* не обладает пандемическим потенциалом, тем не менее, в последнее время он непрерывно персистирует у людей, наряду с вирусами типа *A*, и примерно каждые 3 года становится преобладающе циркулирующим типом, способным вызывать ограниченные эпидемические вспышки [9, 268]. Таким образом, вирусы гриппа типа *B* столь же важны, как и вирусы гриппа типа *A*, в качестве этиологической причины сезонной заболеваемости гриппом, к которой особенно восприимчивы дети и пожилые лица.

По своим морфологическим и биохимическим свойствам вирус гриппа типа *B* имеет много общих черт с вирусом типа *A*. Вирион также имеет сферическую или нитевидную форму, его геном состоит из 8 фрагментов однонитевой *RNA* негативной полярности, однако далее появляются определенные различия. Так, белки, синтезируемые вирусами гриппа типа *A* и *B*, отличаются как по длине, так и по степени аминокислотной идентичности (*табл. 2*).

В отличие от вириона типа *A,* тип *B* имеет четыре мембранных белка (*HA, NA, BM*2 (*M*2 вируса гриппа *B*) и *NB* [316]. Кроме того,

Таблица 2. **Сравнительные размеры белков вирусов гриппа типа *A* и *B* и их аминокислотная идентичность [по 87]**

Белок	Число аминокислот		Аминокислотная идентичность, %
	тип *A*	тип *B*	
*PB*1	757	752	61
*PB*2	759	770	37
PA	716	726	36
HA	566	585	28
NP	498	566	37
NA	469	466	30
M1	252	248	31
M2/BM2	97	109	26
*NS*1	230	281	Низкая
*NS*2	121	122	24

имеются различия в длине аминокислотных цепей. В наибольшей степени эти различия выявлены в белках *NP* и *NS*1. В то же время, отмечена низкая степень идентичности между сравниваемыми белками. Наибольшая идентичность выявлена у белков *PB*1, наименьшая — у *M*1/*BM*2, *NS*1 и *NS*2. Стоит отметить еще одно существенное различие между *NS*1 сравниваемых вирусов. Белок *NS*1 вируса типа *B*, в отличие от аналогичного белка вируса типа *A*, не способен связывать и активировать сигнальную промежуточную фосфатидилкиназу 3 (*PIK*3*K*), что, в известной мере, объясняет меньшую инфекционную активность вируса *B*. Стоит также отметить, что в геноме вируса типа *B* не экспрессируется *F*2 белок, считающийся, вместе с *PB*1, фактором вирулентности типа *A* [218].

Вирус гриппа *C* резко отличается от двух предыдущих. В его геноме, образованном *RNA* негативной полярности, имеется не 8, а только 7 фрагментов. В отличие от вирусов типа *A* и *B*, грипп *C* содержит только два белка — протеин *CM*2 (белок *C*2) и гемагглютинин-эстеразный белок (*HEF*), которые сочетают функции *HA* и *NA* [316]. Вирус не имеет нейраминидазы и не обладает эпидемическим потенциалом. Заболевания вирусом гриппа типа *C* чаще всего возникают на фоне сезонной эпидемической вспышки в детских коллективах в виде спорадических

случаев и выявляют в виде случайной находки при сплошном скрининге больных детей.

Вирус гриппа *D* — новый тип вируса, выделенный от свиней в 2011 г., а позднее от крупного рогатого скота. Получены серологические данные инфицированности этим типом вируса людей [298]. В целом это наименее изученный тип вируса гриппа, вирулентность которого и эпидемиологическую значимость еще только предстоит изучить.

Возбудители ОРВИ

Вирус гриппа не доминирует в межэпидемический период, во время которого этиологической причиной ОРВИ могут быть иные возбудители. К их числу относят парамиксовирусы, риновирусы и стоящие особняком ДНК-содержащие аденовирусы, а также многочисленные коронавирусы. Кроме воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, эти вирусы могут поражать нижние дыхательные пути и послужить причиной бронхиолита и/или пневмонии. Наибольший риск развития ОРВИ наблюдают у маленьких детей, пожилых людей, больных с первичными или вторичными иммунодефицитами, а также у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию.

Парамиксовирусы представляют собой огромное семейство, объединяющее такие, казалось бы, разные заболевания, как корь, вирусы парагриппа человека 1–5-го серотипов, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы *Nupah* и эпидемического паротита и др. [221]. В рамках нашей работы мы рассмотрим только вирусы парагриппа человека 1–5-го серотипов и респираторно-синцитиальный вирус.

***Вирус парагриппа человека серотипов* 1–5** (*Human Parainfluenza Virus Infection,* ВПГ) — оболочечные вирусы с одноцепочечной *RNA* негативной полярности, реплицирующиеся, главным образом, в реснитчатых эпителиальных клетках верхних и нижних дыхательных путей. Заболевание чаще всего встречается у детей и может составлять до 40% от госпитализированных пациентов с диагнозами крупа, трахеобронхита, пневмонии [119]. Среди всех серотипов ВПГ наибольшее эпидемиологическое значение имеют серотипы 1–3 [409].

ВПГ представляют собой округлые или овальные образования (*рис. 2, а*), геном которых образован непрерывной односпиральной негативной *RNA*, покрытой белковым нуклеокапсидом. Внутри вириона (см. рис. 2, *б*) содержится два белка: большой белок (*L*) и фосфопротеин (*P*), обладающий функцией полимеразы [317]. Два слоя вирусной липидной оболочки соединяются матричным (*M*) белком. На поверхности вириона содержится два гликопротеина — гемагглютинин-нейраминидаза/гликопротеин (*NH/G*) и белок слияния (*F*). Исследование патогенеза ВПГ показало, что протеины *HN* и *F* оказывают непосредственное влияние на инфекционный процесс в восприимчивом организме. Показано, что эти белки способствуют распространению вируса в респираторном эпителии через механизмы слияния и последующей репродукции в восприимчивых клетках (317). Кроме перечисленных белков, ВПГ кодируют неструктурные протеины, которые участвуют в подавлении выработки интерферонов. Показано, в частности, что альтернативное сшивание *P*-гена приводит к экспрессии неструктурных белков *C, V* и *W*, основная функция которых — противодействие врожденному иммунитету, в частности путем ингибирования факторов внутриклеточного сигнального каскада, например регуляторного фактора интерферона 3 (*IRF*-3), белка-трансдуктора сигналов и активатора транскрипции (*STAT*) и др. [95].

Клинически ВПГ ассоциированы с широким спектром заболеваний, включающим такие острые состояния, как средний отит, фарингит, конъюнктивит, круп, трахеобронхит и пневмония. Инфекция, чаще всего, носит доброкачественный характер и при адекватном симптоматическом лечении быстро купируется. Вместе с тем, следует иметь в виду, что у маленьких детей и, особенно, у лиц с первичными и/или вторичными иммунодефицитными состояниями, в том числе получающими иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов, парагрипп может сопровождаться тяжелым течением со смертельным исходом. Показано, в частности, что пневмония, вызванная ВПГ у реципиентов трансплантированных гемопоэтических стволовых клеток, связана с 50 % смертностью в остром периоде и 75 % смертностью через 6 мес [317]. К сожалению, эффектив-

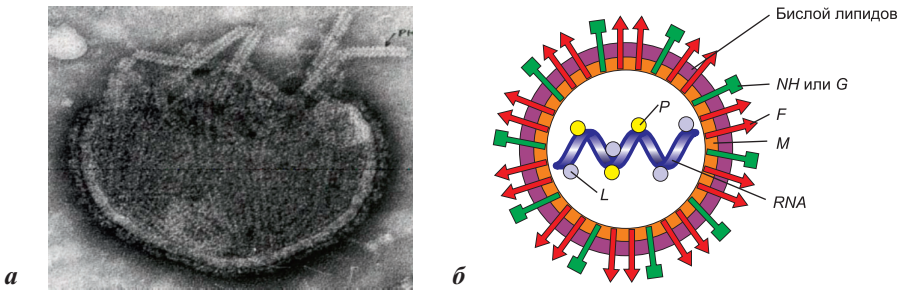


Рис. 2. **Вирус парагриппа: *а* — электронная микроскопия (сверху часть оболочки разрушена, видны спиралеобразные компоненты генома); *б* — схема строения: *F* — белок слияния, *NH/G* — нейраминидаза или гликопротеин, *L* — большой белок, *P* — фосфопротеин, *M* — матричный белок, *RNA* — отрицательная однонитевая *RNA***

ная противовирусная терапия при ВПГ отсутствует. Возможно применение с бóльшей или меньшей эффективностью химиопрепаратов биорегулирующей направленности, способных аттенуировать процессы ингибирования синтеза интерферона (*IFN*) и оптимизировать регуляторные процессы внутриклеточного сигнального каскада.

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) имеет наибольшее эпидемиологическое значение среди других респираторных вирусов. По данным S. Jain и соавт. [219], он является самой частой причиной ОРВИ и внебольничной пневмонии у детей в США. РСВ, так же как и вирус гриппа, циркулирует сезонно с ежегодными эпидемическими вспышками, преимущественно в зимний период в умеренном климате и практически круглогодично в тропиках [108]. Стоит отметить, что инфекция, вызванная РСВ, — далеко не безобидное заболевание, как, порой, считают. Серьезное воспаление дыхательных путей и некроз бронхиального эпителия вызывают долгосрочное нарушение функций легких, следствием которого могут быть бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, развивающиеся как отдаленные последствия РСВ [88, 310].

РСВ содержит геном объемом 15,2 килобазы, представленный несегментированной *RNA* негативной полярности, и состоит из 10 генов, кодирующих 11 белков. В культуре клеток вирус может

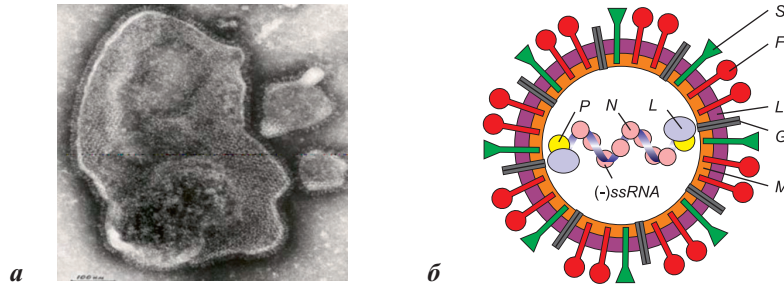


Рис. 3. **Респираторно-синцитиальный вирус: *а* — электронная микроскопия (видна характерная сетчатая структура на поверхности вириона, справа — нормальные вирионы); *б* — схема строения: *ss-RNA* — отрицательная однонитевая *RNA*, *L* — *RNA*-полимераза, *P* — фосфопротеин, *N* — нуклеопротеин, *M* — матричный белок, *SH* — малый гидрофобный белок, *G* — связывающий белок, *F* — белок слияния, *Lb* — двухслойная липидная мембрана**

образовывать гигантские формы (*рис. 3, а* — слева с характерным сетчатым рисунком на поверхности). Из 11 белков вируса восемь являются внутренними (см. рис. 3, *б*). Они образуют внутренний слой оболочки (*M* — матричный белок), *N* — нуклеопротеин, покрывающий молекулу *RNA*, два неструктурных белка *NS*1 и *NS*2 (не показаны), фосфопротеин (*P*), связанный с *RNA*-зависимой полимеразой (*L*). На поверхности вириона локализовано три белка: гидрофобный белок *SH*, образующий ионный канал; связывающий белок (*G*), который опосредует прикрепление вириона к клетке-мишени; белок слияния (*F*), обеспечивающий слияние оболочек вируса и клетки-мишени и последующее введение вирусной *RNA* в клетку-мишень [91].

Генетическая изменчивость вируса не очень велика. Вирус существует в двух основных формах — *A* и *B*, которые, как правило, циркулируют одновременно. Антигенная изменчивость обусловлена гликопротеином *G*, однако она носит ограниченный характер, и гомология между антигенными вариантами может достигать 35% [228]. По этой причине серологическое типирование вариантов представляет, скорее, теоретический интерес, нежели практическое значение при диагностике инфекции. Вместе с тем, внутригрупповая антигенная изменчивость позволила идентифи-

цировать 11 генотипов РСВ-*А* и 23 генотипа РСВ-*В*. Считается, что генотипы РСВ типа *А* более изменчивы, чем типа *В*, и некоторые из них характеризуются большей тяжестью течения [342]. Вместе с тем, это мнение разделяется далеко не всеми. Некоторые исследователи убеждены, что заболевание, вызванное РСВ типа *В*, протекает с бóльшей тяжестью [207].

Риновирусы человека являются одной из наиболее частых причин ОРВИ, особенно в организованных коллективах, в частности у детей, посещающих детские дошкольные и школьные учебные заведения, и обслуживающего их персонала, а также в воинских коллективах [263, 341]. По некоторым данным, на их долю приходится до 50 % от всех ОРВИ [283, 321]. Источником инфекции является больной человек. Вирус передается воздушно-капельным и контактным путями, чаще всего через загрязненные вирусом руки, с которых вирус может попасть на конъюнктиву или слизистую оболочку носа. Риновирусная инфекция встречается в течение всего года с осенне-зимним максимумом, причем довольно часто она протекает без каких-либо клинических проявлений.

Риновирусы относятся к числу мелких безоболочечных вирусов диаметром около 30 нм. По таксономической характеристике они относятся к семейству пикорнавирусов. Морфологически это частичка в форме икосаэдра, образованного тремя видами протеинов — *VP*-I, *VP*-II и *VP*-III, под слоем этих белков выявляется белок *VP*-IV, отвечающий за упаковку *RNA* во время сборки вириона. Внутри икосаэдра, образованного перечисленными выше белками, содержится одноцепочечная нефрагментированная линейная *RNA* позитивной полярности и связанный с ней геномный белок *VPg*, взаимодействующий с *VP*-IV [109, 372]. Важной структурой риновируса является поверхностный белок *VP*-I, отвечающий за присоединение вириона к поверхности клетки-мишени. Для этой цели вирус чаще всего связывается с рецептором молекулы клеточной адгезии 1 (*ICAM*-1), реже — с липопротеиновым рецептором низкой плотности (*LDLR*) [319].

В настоящее время выделено три серотипа риновируса — *А, В* и *С*. В подгруппе *А* найдено 83 типа, в подгруппе *В* — 32 и в подгруппе *С* — не менее 55 типов, но существует вероятность, что это число может возрасти до 170 [265, 318]. Существует мнение,

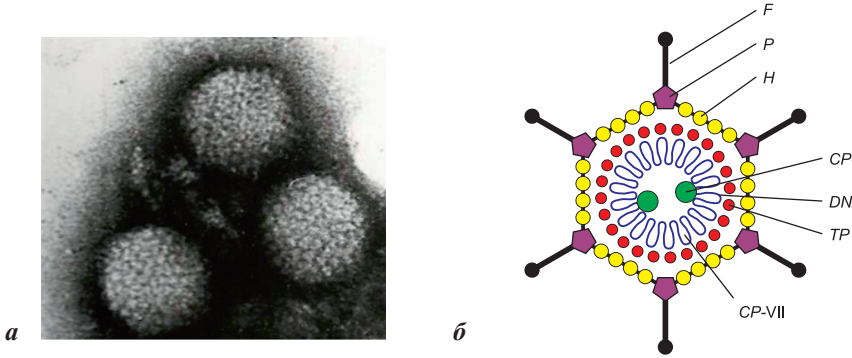


Рис. 4. **Аденовирус человека: *а* — электронная микроскопия; *б* — схема строения: *F* — фибры — белковые волокнистые выступы на поверхности вириона, *H* — гексоны, *P* — пентонные основания, *DNA* — ДНК вируса, *CP*-VII — коровий белок VII, *TP* — терминальный белок, *CP*-V — коровий белок V**

что инфекционный процесс, протекающий более тяжело, чаще сопряжен с риновирусами серотипов *A* и *C*.

Аденовирусы представляют собой обширное семейство возбудителей, которые могут вызывать респираторные, кишечные и глазные инфекции (*рис. 4*). Как правило, аденовирусы доминируют в структуре ОРВИ и могут составлять до 20 % в среднегодовом исчислении, а в межэпидемический период, при отсутствии в циркуляции вирусов гриппа, их удельный вес может достигать 50–60 % [58]. Дети более восприимчивы к аденовирусам, чем взрослые. У взрослых эпидемические вспышки чаще всего возникают у людей, прибывающих из разных областей и впервые контактирующих между собой, например в период призыва на срочную военную службу. Механизм передачи вируса — воздушно-капельный и кишечный. Первый имеет место преимущественно зимой, второй — в любое время года при нарушении санитарно-гигиенических правил.

Аденовирусы относятся к числу самых больших безоболочечных вирусов. Диаметр вируса, без расположенных на его поверхности белковых волокон, составляет около 950 Å. Геном аденовируса содержит большое количество белковых структур, обеспечивающих его проникновение в клетку-мишень и после-

дующие репликацию и сборку. По форме аденовирусы представляют собой икосаэдрическую структуру (см. рис. 4*, б*), центр которой (сердцевина, или кор) заполнен геномом вируса длиной около 26 килобаз, представленного двухспиральной *DNA*. Геном вируса кодирует около 40 различных белков, но только 12 из них являются составными частями вириона [365]. Внутри вириона геном связан с тремя белками — V, VII и X (не показан), а 5′-конец *DNA* ковалентно связан с терминальным белком (*TP*) (см. рис. 4, б). Внешняя часть вириона — капсид — образована семью белками.

Внутри ядра вирусный геном конденсируется в сочетании с белками V, VII и X (или μ), а *RNP* ковалентно связан с *TP*. Окружает ядро капсид с икосаэдрической симметрией, созданный нековалентными взаимодействиями семи белков (II, III, III*a,* IV, VI, VIII и IX). Из них белок VI образует поверхностные выросты (фибры), белки III, III*a* и V образуют структуру пентона, а белки II, VI, VIII, IX образуют гексоны (см. рис. 4, *а*). Капсид состоит из двух видов капсомеров — гексонов, а вершины икосаэдра образованы пентонами, состоящими из основания и волоконных гликопротеиновых нитей, выполняющих функцию прикрепления вириона к поверхности клетки-мишени [300, 365]. Каждый из перечисленных белков капсомера выполняет свою уникальную функцию поддержания структурной жесткости (белок III) фиксации на поверхности клетки-мишени (белок IV) и др. [144, 154, 208, 345].

Существует не менее 53 серотипов аденовируса человека, которые связаны с ОРВИ, желудочно-кишечными и глазными болезнями. Для людей наиболее патогенными считаются 1–7-й, 14-й и 21-й серотипы [332, 415].

Коронавирусы — семейство *Coronaviride*, образуют вирусы диаметром 80–229 нм, включающие около 37 видов возбудителей в двух подсемействах, которые поражают человека, кошек, птиц, собак, крупный рогатый скот и свиней. Впервые вирус был выделен в 1965 г. у пациента с острым ринитом. У человека известно четыре типа коронавирусов: 229*E*, *OC*43, *NL*63, *HKU*1, которые часто ассоциируются с легкой инфекцией верхних дыхательных путей. Известен также серотип *SARS-CoV*, вызывающий тяже-

лый острый респираторный синдром, и *MERS-CoV*, вызывающий респираторный синдром на Ближнем Востоке [97]. В настоящее время считается, что коронавирусы вызывают от 3 до 20% всех случаев ОРВИ и проявляются, по большей части, поражением верхних дыхательных путей [147]. В последнее время отмечены коронавирусные гастроэнтериты, что существенно меняет представление о тропности этих вирусов [153].

Вирион коронавируса представляет собой спиральную одноцепочечную *RNA* позитивной полярности, содержащую около 32000 нуклеотидов, ассоциированную с *N*-белком. Комплекс *RNA*-белок *N* окружен липидной оболочкой, в которую встроены три структурных белка: белок *S*, выступающий из поверхности капсида в виде шипа, выполняет функции прикрепления и слияния вириона с клеткой-мишенью, белок *M* управляет организацией вириона, а в ансамбле с небольшим белком *E* — сборкой вириона [302, 400].

Существует множество клинических проявлений коронавирусной инфекции, варьирующих от насморка до тяжелого острого респираторного синдрома (*SARS — Severe Acute Respirstory Syndrome*). Как уже сказано выше, тяжесть заболевания в существенной степени зависит от серотипа вируса. В общем виде, самыми типичными симптомами являются ринит, умеренная головная боль, кашель, чихание, боль при глотании. *SARS* может развиться при заражении серотипом *SARS-CoV*, причем дети более восприимчивы, чем взрослые, если последние не страдают каким-либо иммунодефицитным состоянием. Средняя продолжительность заболевания в типичных случаях составляет 5–7 дней. Естественно, случаи *SARS* имеют существенно более тяжелое течение, нередко заканчивающееся гибелью больного [201, 302, 330]. При лечении коронавирусной инфекции обычно применяется симптоматическая терапия. Специфическое лечение и вакцинопрофилактика коронавирусной инфекции отсутствуют.

Кроме описанных в главе возбудителей ОРВИ, существуют и другие, например ротавирусы, вызывающие, наряду с гастроэнтеритом, и ОРВИ-подобный синдром [179, 330], а также реовирусы — причина респираторно-кишечного синдрома [234, 313]. Рассмотрение этих вирусов не входило в задачу данной главы.

Клинические проявления и особенности течения респираторных вирусных инфекций

Грипп. По клиническим проявлениям представляет собой острое заболевание с коротким инкубационным периодом, чаще всего не превышающим 3 дней. Заболевание начинается внезапно среди полного здоровья. Самыми первыми появляются симптомы интоксикации: умеренная головная боль в лобной части, повышение температуры, общая слабость. Температура тела в течение нескольких часов достигает 38 ºС и выше и часто сочетается с ознобом. Обычно лихорадка продолжается 2–3 дня, но может затягиваться и до 5–7 дней. Затем температура тела снижается до нормальных значений укороченным лизисом. Вместе с тем, нередки случаи, когда температура тела не превышает субфебрильных значений и нормализуется спустя 2–4 дня. В последующем к названным выше симптомам нередко присоединяется боль в мышцах, суставах и глазных яблоках. Слабость может усиливаться и в тяжелых случаях доходить до прострации.

Интоксикация всегда сопровождается изменениями в верхних дыхательных путях. Наиболее часто отмечаются признаки фарингита: слизистая оболочка задней стенки глотки застойно гиперемирована, отечна и суховата. Слизистая оболочка носовых раковин в первые сутки болезни отечна, в последующем развивается ринорея в виде серозных, слизистых, а иногда и геморрагических выделений из носа.

По мере развития заболевания присоединяется трахеит или ларинготрахеит, что проявляется саднением или болью за грудиной по ходу трахеи, а также мучительным сухим кашлем. Трахеит нередко осложняется бронхитом, особенно у ослабленных больных. Как правило, катаральный синдром продолжается около 7–10 дней, причем дольше всего сохраняется кашель.

Клиническая картина гриппа не имеет особенных черт, которые можно было бы связать с серотипом вируса. Имеются только отдельные наблюдения, указывающие на то, что токсический компонент и летальность больше выражены при заболевании, вызванном вирусом *A*(*H*3*N*2), однако это, скорее, эпидемиологическая тенденция, чем диагностический признак.

Особенностью гриппозной инфекции является высокая частота осложнений. По некоторым данным, у половины больных развиваются те или иные осложнения. Чаще всего наблюдаются острые пневмонии (более 17 %) и острые бронхиты (более 15 %), на третьем месте стоят осложнения со стороны ЛОР-органов (до 12 %). Замечено, что имеющиеся на момент инфицирования хронические заболевания способствуют развитию осложнений.

Резюмируя представленные данные, стоит отметить, что грипп, как острая инфекционная патология, локализующаяся преимущественно в верхних и нижних дыхательных путях, представляет собой полиморфное заболевание, этиологической причиной которого могут быть, в основном, три типа вируса, при этом наибольшее эпидемиологическое значение имеют вирусы типа *A*, способные к непрерывной реассортации. В зависимости от глубины антигенных изменений принято рассматривать дрейф-варианты, вызывающие так называемый сезонный грипп, или шифт-варианты — причина глобальных пандемий. Самая большая пандемия наблюдалась в 1918 г. Она была вызвана вирусом *H*1*N*1 и получила название «испанка», её жертвой стали около 100 млн человек на всей планете, пандемия 1957 г. — «азиатский грипп» — была вызвана вирусом *A*(*H*2*N*2), в 1968 г. причиной пандемии явился вирус *A*(*H*3*N*2), а в 1977 г. на эпидемическую арену вернулся грипп *A*(*H*1*N*1). Последней по времени стала пандемия «свиного гриппа», во время которой был выделен преимущественно вирус типа *A*(*H*1*N*1), послуживший причиной 255 716 случаев заболеваний, в том числе 2 627 смертей в 140 странах мира. В настоящее время, как сказано выше, циркулируют подтипы *A*(*H*1*N*1) и *A*(*H*3*N*2).

Парагрипп. Клинически инфекция начинается постепенно, протекает, как правило, легко в виде катаральных явлений верхних дыхательных путей и заканчивается чаще всего на 3–5-й день, но при тяжелом течении могут развиться явления бронхита и бронхиолита [91]. В этом случае заболевание продолжается значительно дольше и может завершиться формированием хронической обструктивной болезни легких [256]. Чаще всего тяжелые и осложненные формы заболевания развиваются при иммунодефицитных состояниях различного генеза, которые к тому же и наиболее сложны в терапии.

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ). Клиническая картина РСВ в решающей степени зависит от иммунной компетенции хозяина и адекватности проводимой терапии. К сожалению, успехи в этом направлении более чем скромные. Вакцины против РСВ пока не разработано. С целью терапии применяются моноклональные антитела, однако их эффективность остается предметом дискуссии, за исключением, пожалуй, препарата моноклональных антител против *G* и *F* белков. Препарат получил название Паливизумаб. Показано, что он сокращал на 55% связанную с РВС госпитализацию недоношенных детей с хронической бронхолегочной патологией [308]. Однако следует помнить, что терапия моноклональными антителами стоит очень дорого, кроме того, ей присущи те же недостатки, что и другим методам пассивной серотерапии, и при недостаточно квалифицированном применении может быть малоэффективной [373].

Риновирусная инфекция. Клиническая картина характеризуется кашлем, чиханьем, ринореей, заложенностью носа, болью в горле и общим недомоганием. Другими словами, симптомокомплекс при этой инфекции не имеет каких-то особенных симптомов, которые отличали бы его от клинических проявлений при других ОРВИ [372]. Частым проявлением риновирусной инфекции является обострение астмы [81]. В тяжелых случаях, особенно у младенцев, риновирусная инфекция может привести к развитию пневмонии, бронхита, бронхиолита и хронической обструктивной болезни легких [341, 355, 418].

В качестве терапии риновирусной инфекции применяются симптоматические средства сообразно выявленной клинической картине. Проблеме вакцинопрофилактики посвящены обширные исследования, однако вследствие высокой антигенной изменчивости серотипов риновируса, вакцины, разрешенной к клиническому применению, пока не существует [320, 372]. У переболевших развивается типоспецифический иммунитет, продолжительность которого пока точно не известна.

Аденовирусная инфекция. Чаще всего заболевание протекает по типу острого катарального воспаления верхних дыхательных путей, вирусной пневмонии, острого фарингита, острого конъюнктивита, фарингоконъюнктивальной лихорадки или поражения

желудочно-кишечного тракта по типу гастроэнтероколита [135, 166, 271]. Стоит отметить, что все перечисленные клинические формы могут наблюдаться в одном эпидемическом очаге и зависят не только от вирулентности конкретного серотипа вируса, но и от иммунорезистентности хозяина. Интересно, что подобный полиморфизм не характерен для очагов гриппа. Причем аденовирусная инфекция развивается менее остро, чем грипп, и для нее в большей мере характерен местный катарально-экссудативный синдром с выраженным ринитом, характеризующимся обильными серозными выделениями [232]. Ларингит и трахеит встречаются нечасто, хотя и могут наблюдаться наряду с пневмонией как осложнение основной инфекции [271].

Иммунитет у переболевших типоспецифический и непродолжительный по времени. Вакцины против аденовирусной инфекции, разрешенной к клиническому применению, не существует. Лечение аденовирусной инфекции — симптоматическое. Специфическая терапия отсутствует.

Анализируя клинические проявления респираторных заболеваний, вызванных вирусами ОРВИ и гриппа, нельзя не заметить их существенного сходства (*табл. 3*). Именно по этой причине основной принцип терапии этих инфекций — симптоматический. Иные методы уместны только при затяжном течении или развитии серьезных осложнений.

Каждая инфекция — конфликт между организмом человека и патогенным возбудителем, и каждый такой конфликт требует к себе самого пристального внимания в виде обязательного обращения к врачу, цель которого — своевременная постановка диагноза и назначение адекватного лечения. К сожалению, в отношении ОРВИ это достаточно сложная задача, прежде всего потому, что экспрессных методов постановки диагноза для ряда возбудителей не разработано либо они достаточно дороги. В какой-то мере решить эту проблему помогает стереотипность реакций организма на внедрение и размножение возбудителя. Воздействие на эти общие реакции и помогает в большинстве случаев успешно справиться с заболеванием. В следующей главе мы рассмотрим эти стереотипные реакции на примере гриппа — наиболее актуальной инфекции респираторной группы. Вместе с тем, нель-

Таблица 3. **Клинические признаки респираторных вирусных инфекций**

Вирус	Входной рецептор	Общие симптомы	Клинические осложнения
Риновирус	*ICAM*-1 или *LDL*	Ринорея, насморк, чиханье, боль в горле, кашель	Бессимптомное, легкое и умеренное заболевание верхних дыхательных путей, бронхит
Коронавирус	Специфическая деформация	Лихорадка, ринорея, насморк, чиханье, боль в горле, кашель	Легкая и умеренная болезнь верхних дыхательных путей
Аденовирус	Специфический пентонный штамм	Лихорадка, ринорея, насморк, чиханье, боль в горле, кашель, гиперемия глаз, диарея, инфекции мочевого пузыря	Легкая и умеренная болезнь верхних дыхательных путей, круп, тонзиллит
Сезонный грипп	Сиаловые кислоты	Лихорадка, ринорея или заложенный нос, насморк, боль в горле, кашель, головная боль, миалгия	Легкая и умеренная болезнь верхних дыхательных путей, бронхит, круп
RSV	Нуклеолин	Лихорадка, ринорея, насморк, боль в горле, кашель, хрипы, одышка	Легкая и умеренная болезнь верхних дыхательных путей, бронхит, бронхиолит, круп
Энтеровирус *D*68	Сиаловые кислоты альфа 2–6	Ринорея, чиханье, кашель, волдыри, миалгия; свистящее дыхание и одышка в более тяжелых случаях	Легкая и умеренная болезнь верхних дыхательных путей, бронхит

зя не отметить, что заболевание у человека протекает чаще всего в сравнительно легкой форме и, в принципе, организм способен справиться с инфекцией самостоятельно, вопрос только — какой ценой?

ГЛАВА 2. КРАТКИЙ ОЧЕРК ПАТОГЕНЕЗА

Повсеместное распространение гриппа и других возбудителей респираторной инфекции в значительной мере обусловлено особенностями их биологии и патогенеза. В этой главе мы рассмотрим некоторые процессы при внедрении вируса в организм восприимчивого хозяина. При этом основное внимание будет уделено взаимодействию патогенного вируса с организмом человека. Подобный подход обусловлен, с одной стороны, повсеместным распространением вируса на всех территориях и континентах, с другой — быстрой изменчивостью самого вируса, что делает эту инфекцию трудно контролируемой, и, наконец, сравнительно высокой восприимчивостью человека к ортомиксовирусам [63].

Внедрение патогенного вируса гриппа начинается с проникновения вириона в дыхательные пути, где он встречается с первым барьером — слизью. Это смесь интактных и разрушенных клеток и полипептидов, удерживаемых муцинами (гликопротеины), которые секретируются бокаловидными клетками поверхностного эпителия [413, 426]. Посредством ворсинок респираторного эпителия вирион, застрявший в слизи, достаточно быстро попадает в пищевод и затем в желудок, где инактивируется его кислым содержимым. Вирионы, способные разрушить слизь имеющейся у них нейраминидазой, проникают к апикальной поверхности респираторных эпителиальных клеток [305]. Возрастными различиями муцина объясняется бóльшая восприимчивость детей к гриппу. Известно, что муцин с высокой степенью сиализации (сиаловых кислот) характеризуется захватом воды, увеличиваю-

щей его вязкость и, соответственно, способность к удержанию вируса. А так как у детей меньше подслизистых желез и бокаловидных клеток, то и слой слизи у них тоньше и вирусу легче зафиксироваться на клетках респираторного эпителия [306].

В зависимости от дисперсности инфицированных частиц, например капелек слюны, вирус может проникнуть непосредственно в альвеолу, где муцина и слизи нет, поскольку это препятствовало бы газообмену. Однако для защиты стенок альвеол от вируса существуют лектины, способные гликозилировать *NA* и *HA*, что существенно снижает способность вирусов реплицироваться в дыхательных путях. Показано, что вирусы с негликозилированными поверхностными гликанами сохраняют способность к репликации [334].

Третьим барьером защиты является иммунитет, опосредованный секреторными антителами [120]. Еще в 1984 г. A. Petrescu показал, что местные секреторные антитела представляют собой первичный барьер иммунной защиты от респираторных вирусных инфекций [326]. В более поздней работе P. Brandtzaeg [120] установил, что «секреторный иммуноглобулин *A (sIgA)* может ингибировать начальную колонизацию патогенов, выполняя иммунное исключение как на поверхности слизистой оболочки, так и внутри инфицированных секреторных эпителиальных клеток, не вызывая повреждения тканей». Таким образом, применение лекарственных средств, стимулирующих выработку *sIgA*, может быть важным звеном местной защиты от вторжения возбудителей гриппа и других ОРВИ. Не случайно одним из перспективных направлений формирования местного иммунитета против гриппа считается интраназальная, или аэрозольная, иммунизация — подход, способствующий выработке большого количества специфического *sIgA* в респираторном тракте [151]. В целом этот метод является частным приложением глобального подхода к аэрозольной вакцинации, сформулированного В. А. Лебединским еще в 1971 г. [36].

Первоначальной мишенью вируса гриппа, равно как и других респираторных вирусов, является эпителий респираторного тракта. Вирус гриппа посредством *HA* связывается с остатками сиаловой кислоты на поверхности эпителиальной клетки (*рис. 5*), запуская при этом процесс эндоцитоза. Показано, что в первич-

ном распознавании поверхностных гликопротеинов вируса гриппа принимают участие толл-подобные рецепторы 2 и 4 (*TLR2, TLR*4), которые затем активируют фактор 88 миелоидной дифференцировки (*MyD*88) и толл-*IL*-1 рецепторный домен, содержащий адаптер, индуцирующий *IFN*-β (*TRIF*) [389] (см. рис. 5). В свою очередь, *MyD*88 через ряд промежуточный этапов либо активирует *IRF*-7, либо обеспечивает диссоциацию ферментного комплекса *I*к*B*-киназы, вследствие чего высвобождается ядерный фактор трансляции к*B* (*NF*-к*B*). Активация *TRIF*, в свою очередь, активирует *IRF*-3, что вызывает продукцию *IFN*-β. Таким образом, уже на этапе первичного распознавания происходит формирование противовирусного ответа, приводящее к экспрессии и синтезу незрелых форм провоспалительных цитокинов и *IFN* 1-го типа [217]. Одновременно с этим происходит активация инфламмасомы, которая расщепляет прокаспазу-1 до функционально активной формы, которая, в свою очередь «раскалывает» *pro-IL*-1β и *pro-IL*-18 до зрелых форм, секретирующихся в межклеточную среду.

Между тем, сформировавшаяся эндосома (ЭДС) интернализуется в цитоплазму, где она подкисляется, при этом происходит диссоциация рибонуклеопротеинового комплекса (*RNP*), а односпиральная *RNA* (*ssRNA*) строит парную цепь и превращается в двухспиральную *RNA* (*dsRNA*). Таким образом, предполагается, что в ЭДС некоторое время одновременно может существовать два типа *RNA* (*ssRNA* и *dsRNA*) (145). Вместе с тем, некоторые авторы считают, что *RNA* в ЭДС существует только в виде *ssRNA*, а ее удвоение происходит в ядре [200]. Согласно первой гипотезе, высвободившийся рибонуклеопротеид вируса взаимодействует с *TLR*3 и *TLR*7, которые распознают *dsRNA* и *ssRNA* соответственно [145]. Согласно уже цитированной схеме, *RNA* активируют *TLR*3 и 7, формирующие противовирусный ответ врожденной иммунной системы (*рис. 6*). Схема событий после попадания вируса в эндосому — см. рис. 6.

Активированные *TLR*3*,* 7 и 9 переносят сигнал через внутриклеточные регуляторные сигнальные пути, вызывают синтез *IFN*-α/β и провоспалительных цитокинов. Основная цель этих событий — быстрое формирование врожденного неспецифического противо-

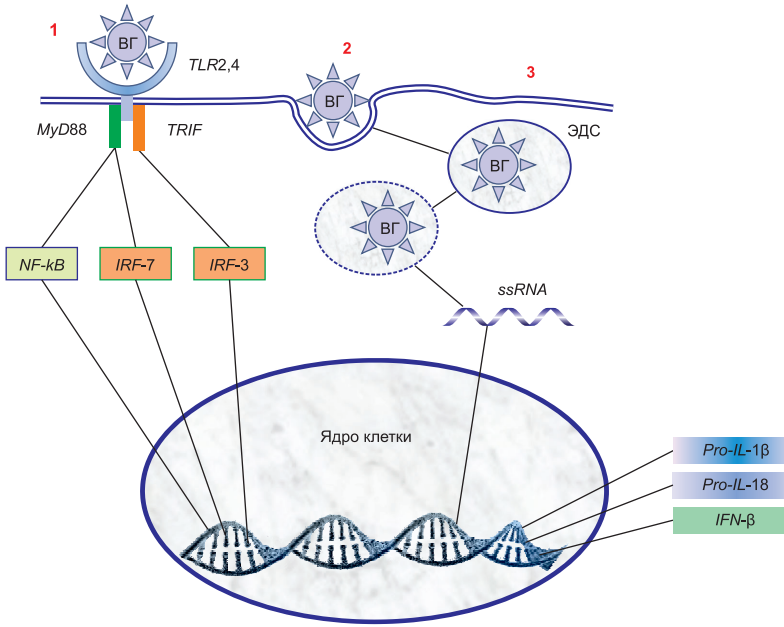


Рис. 5. **Упрощенная схема первичного распознавания вируса гриппа *TLR*2, 4.**

1 — вирус гриппа (ВГ) связывается своими гликопротеинами с сиаловыми кислотами клетки; одновременно происходит распознавание вируса *TLR*2 и 4, способными идентифицировать односпиральную *RNA* (*ssRNA*); активированные *TLR* передают сигнал на две адаптерные молекулы *MyD*88 и *TRIF*, которые через несколько последовательно расположенных этапов внутриклеточного регуляторного каскада (не показано) активируют главные адаптерные молекулы: ядерный фактор трансляции *NF*-к*B* и интерферон-респонсивные факторы 3/7 (*IRF*-3/7); активированные адаптерные белки мигрируют в ядро и запускают синтез предшественников провоспалительных цитокинов *pro-IL*-1β *и pro-IL*-18, а также *IFN*-β;

2 — фиксация вируса на цитоплазматической мембране, сопровождающаяся ее инвагинацией и процессом эндоцитоза вируса с последующим формированием эндосомы (ЭДС);

3 — в ЭДС происходит переваривание оболочки вириона, высвобождение *ssRNA*, при этом активируется *RdRp*; с её помощью *ssRNA* строит позитивную цепь, превращаясь в *dsRNA*, которая высвобождается в цитоплазму и мигрирует в ядро; существует и иная точка зрения, что *ssRNA* мигрируют в ядро, где и происходит образование *dsRNA* с последующим образованием *vRNA* и структурных белков вируса

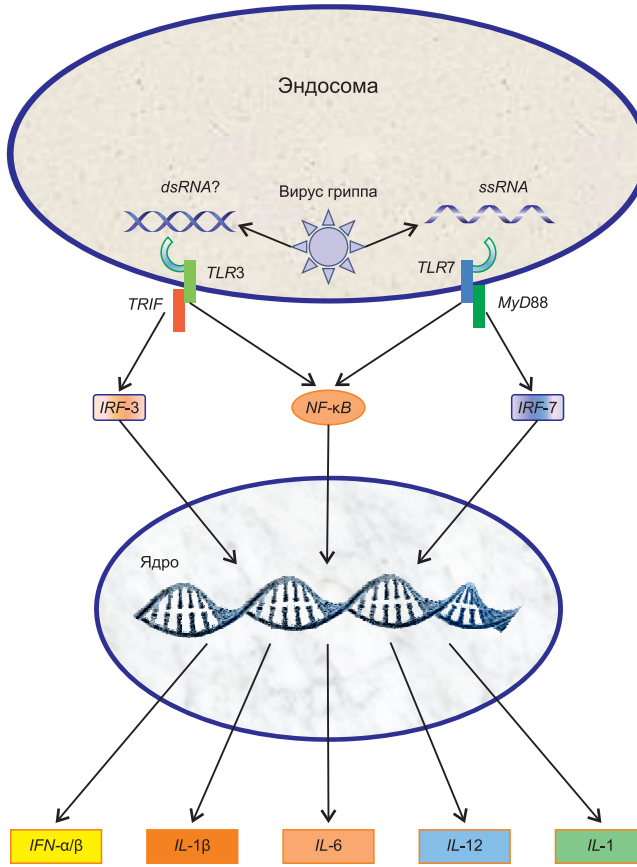


Рис. 6. **Схема распознавания вируса гриппа в эндосоме с помощью *TLR*3/7 и последующего переноса сигнала.**

После формирования эндосомы происходит ее подкисление, приводящее к выходу *ssRNA* в ее просвет. Вероятно (но не обязательно) часть ее образует плюс цепь, превращаясь в *dsRNA*. Соответственно, *ssRNA* активирует *TLR*7 и через нисходящий внутриклеточный сигналинг, начинающийся с *MyD*88, переносит активирующий сигнал на *IRF*-7 и активирует ядерный трансляционный фактор *NF*-κ*B*. С другой стороны, *dsRNA* активирует *IRF* и *NF*-κ*B*. Есть и альтернативный механизм, согласно которому *dsRNS* в ЭДС не образуется, а сразу мигрирует в ядро клетки, где и строит позитивную цепь *RNS*, формируя сначала *dsRNA*, а затем и *vRNP*. Все сигналы переносятся в ядро клетки посредством *IRF*-3 и *IRF*-7, вызывают экспрессию генов и синтез *IFN*-α/β, а в ответ на *NF*-κ*B* продуцируется набор провоспалительных цитокинов [145]

вирусного иммунитета. В ответ на эту реакцию вирус продуцирует ряд белков, подавляющих если не все, то основные защитные реакции, которые будут рассмотрены ниже. Кроме эндоцитоза, вирус может проникать и через микропиноцитоз. В этом случае, используя инструмент слияния вирусной и цитоплазматической мембраны, вирион может инъецировать *RNA* непосредственно в цитоплазму [200, 277]. Проникшая любым из перечисленных путей *ssRNA* активирует еще одно семейство паттерн-распознающих рецепторов, а именно ген-1, индуцируемый ретиноидной кислотой (*RIG*-1), и ген 5, связанный с дифференцировкой меланомы (*MDA*-5). Образовавшаяся тем или иным путем, 5′-трифосфорилированная *dsRNA* активирует *RIG*-1, который в свою очередь взаимодействует с митохондриальным противовирусным сигнальным белком (*MAVS*). Это приводит к активации рецептора, подобного нуклеотидсвязывающему белку, содержащему домен олигомеризации 2 (*NLR*2) [200, 217]. Одновременно с этим *NF*-к*B* индуцирует адаптивный волокнистый белок, содержащий *CARD* — домен, рекрутирующий и активирующий каспазу (*ASC*), который взаимодействует с *NOD*-подобным рецептором (*NLR*), содержащим пириновый домен (*NLRP*3). В результате, формируется *NLRP*3-инфламмасома, имеющая важное значение для созревания протоформ воспалительных цитокинов *IL*1-β и *IL*18 (*рис. 7*). Более подробно схема с указанием мишеней для Цитовира-3 дана в гл. 7.

Стоит отметить, что в ядре инфицированной клетки-мишени сигнальные белки запускают синтез предшественников провоспалительных цитокинов. Для их активации необходимо «раскалывание» этих протомолекул активированной каспазой 1. С другой стороны, перенос сигнала с *MAVS* на адаптер *IFR*3 вызывает активный синтез *IFN*-α/β и соответствующих интерферон-стимулированных генов (*ISG*), участвующих в контроле патогенных инфекций.

При анализе молекулярных сигнальных цепей возникает вопрос, касающийся роли инфламмасомы. Трудно представить, что подобная сложная конструкция предназначена исключительно для «раскалывания» предшественников провоспалительных цитокинов. На самом деле, роль *NLRP*3 инфламмасомы значительно шире. Показано, что *NLRP*3 необходима для выживания животных (мы-

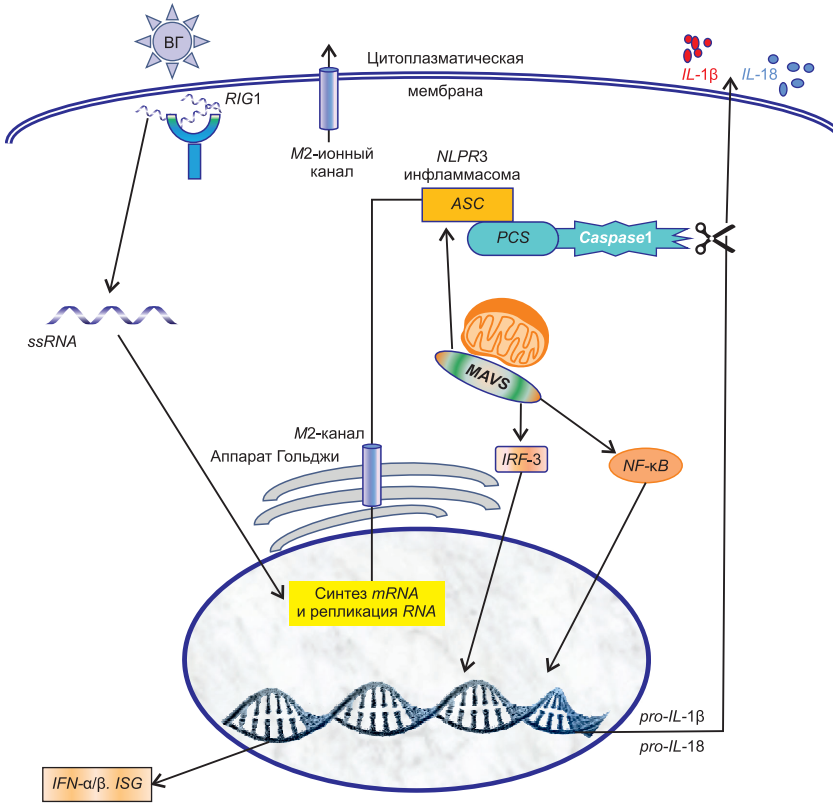


Рис. 7. **Распознавание вируса гриппа внутриклеточными сигнальными механизмами, ассоциированными с *RIG*-1.**

Свободная *ssRNA* вируса гриппа (ВГ) дуплицируется либо в эндосоме, либо (более вероятно) проходит в ядро, где происходит удвоение, синтез *mRNA* и репликация вирусной *RNA*. Одновременно *ssRNA* распознается *RIG*-1, который переносит сигнал на митохондриальный противовирусный сигнальный белок (*MAVS*). В это же время *NLRP*3, совместно с адаптивным белком *ASC* и прокаспазой 1, образуют *NLRP*3-инфламмасому, в формировании которой принимают участие вирусный протонный *M*2 канал и *MAVS*. Последний, через *IRF*-3 и *NF*-к*B* соответственно, запускает на *DNA* клетки-мишени синтез *IFN*-α/β и провоспалительные цитокины *pro-IL*-1β и *pro-IL*-18, которые мигрируют к *NLRP*3-инфламмасоме, где посредством каспазы 1 происходит их расщепление до зрелых *IL*-1β и *IL*-18. В свою очередь, зрелая *vRNA* мигрирует в цитоплазму (не показано), где из синтезированных вирусных белков и *vRNP* происходит сборка вирионов и их последующая экскреция в межклеточное пространство

шей), зараженных смертельной дозой вируса гриппа типа *A* [430]. Потеря мышами одного из компонентов инфламмасомы приводит к снижению секреции *IL*-1β и *IL*-18 и, соответственно, повышению чувствительности к инфекции [437]. Кроме того, инфламмасома участвует в пироптотическом уничтожении инфицированных вирусом клеток, а также вызывает повреждение мембран инфицированных клеток-мишеней. Таким образом, инфламмасома является важным звеном врожденной защиты от инфекции.

Выше были рассмотрены защитные реакции врожденного иммунитета, реализуемые через систему паттерн-распознающих рецепторов (*PRR*) и обширной системы внутриклеточных сигнальных путей. Казалось бы, в этих условиях нет места манифестной инфекции, тем не менее, она существует и становится причиной большого количества смертей. Возникает вопрос о механизмах или молекулах, препятствующих развитию реакций врожденного иммунитета или снижающих их эффективность. Такие реакции и молекулы, естественно, существуют и их принято называть факторами вирулентности вируса.

Говоря об этих факторах, следует понимать, что их основное предназначение — это обеспечение возбудителю максимально благоприятных условий агрессии и репликации. С другой стороны, знание видов и факторов патогенности позволяет исследователю целенаправленно искать или создавать лекарственные препараты, блокирующие или устраняющие эти факторы с последующей элиминацией возбудителя. Факторы вирулентности могут представлять собой структурный компонент патогена, как, например, *NA* вируса гриппа, способствующая проникновению *vRNP* в цитоплазму клетки-мишени. С одной стороны, генетические манипуляции с *NA* способствуют повышению вирулентности, с другой — применение на начальном этапе развития инфекции ингибиторов *NA* может способствовать предотвращению заражения вирусом клеток респираторного эпителия, ограничивая, таким образом, распространение инфекции [431].

Другим направлением является подавление комплекса *RdRp*. Основная функция комплекса — активная репликация проникшей в клетку вирусной *RNA* и последующая сборка полноценных вирионов. Сам по себе *RdRp*, возможно, и нельзя назвать полно-

ценным фактором патогенности, если не принимать во внимание его критическую роль в упомянутых процессах. Эту роль *RdRp* в развитии гриппа неоднократно пытались с бóльшим или меньшим успехом использовать в противовирусной терапии [157, 444].

Существенное значение в патогенезе гриппа придается неструктурным белкам *NS*-1. Установлено, что они способны ингибировать действие *IFN* и провоспалительных цитокинов [77]. Показано, что в основе патогенного действия *NS*1 лежит его способность подавлять распознавание вируса посредством *RIG*-1, а также связывать белковый активатор индуцированной интерфероном протеинкиназы (*PACT*), угнетая, таким образом, распознавание *vRNA* и, соответственно, снижая выработку *IFN*-α/β. Кроме того, *NS*1 может инициировать апоптоз эпителиальных клеток дыхательных путей человека через каспаза-зависимый механизм во время гриппа типа *A* [260]. Интересно, что геномная реассортация с девятью аминокислотными заменами в структуре *NS*1 сопровождалась повышением вирулентности, проявлявшимся в увеличении смертности птиц, зараженных рекомбинантным вирусом *H*5*N*1 [421].

Еще одним важным фактором вирулентности является белок *M*2, образующий протонный канал [77, 286]. Показано, что *M*2-белок необходим для формирования инфламмасомы, роль которой была освещена выше (см. рис. 7). Кроме того, недавно было показано, что убиквитинация *M*2 координирует сборку вирионов и срок гибели инфицированных вирусом клеток-мишеней [378]. *M*2 белок вируса гриппа был исследован особенно подробно, поскольку одними из первых противовирусных средств были как раз ингибиторы *M*2 протонного канала — адамантаны [92, 128, 295]. Более подробно главные аспекты противовирусной терапии будут представлены в гл. 3.

Перечисленные факторы вирулентности являются важными, но не исключительными путями сопротивления вирусов гриппа и ряда других возбудителей ОРВИ к защитному действию реакций врожденного иммунитета. Ко многим из этих факторов вирулентности разработаны более или менее эффективные лекарственные препараты, способные предотвратить или снизить эффективность их негативного действия на систему врожденного иммунитета.

Между тем, врожденный иммунитет является первым и важнейшим, но не единственным фактором защиты от инфекции.

Существует и второй аспект защиты от патогенного действия возбудителя, формирующийся в более поздний срок. Но в том случае, когда он тем или иным образом сформирован, он начинает действовать сразу после внедрения патогена. Этот аспект получил название приобретенного, или адаптивного, иммунитета. В отличие от врожденного иммунитета, представляющего систему немедленного и неспецифического реагирования на внедрение возбудителя и состоящего из огромного количества рецепторов, адапторных и регуляторных белков, цитокинов и хемокинов, адаптивный иммунитет представлен в организме *T* и *B* антигеноспецифическими клетками, в том числе клетками памяти и гуморальными факторами в виде циркулирующих антител, специфичных к *NA* [123, 139]. Иначе говоря, адаптивный иммунитет формируется в ответ на контакт с патогеном; он специфичен к конкретному возбудителю и существует достаточно долго, а порой, практически пожизненно. Основная функция адаптивного иммунитета — немедленная мобилизация организма на элиминацию патогена при его повторном внедрении в организм. При этом антигеноспецифические *T*- и *B*-клетки захватывают и нейтрализуют возбудитель, тогда как антитела опсонизируют и вызывают антителозависимую цитотоксичность, связываясь с поверхностью инфицированных клеток-мишеней [139].

Известно, что в адаптивном противовирусном ответе участвует две основных субпопуляции *T*-клеток — $CD4^+$ и $CD8^+$, при этом пути их дифференцировки и выполняемые функции концептуально различны [171]. Кроме того, необходимо отметить, что в процессах созревания *T*-клеток критическая роль принадлежит дендритным клеткам (*DC*) — основным антигенпредставляющим клеткам [435]. *DC* поглощают инфицированные вирусом клетки-мишени, в результате чего происходит превращение наивных форм в профессиональные антигенпрезентирующие дендритные клетки (*APDC*), являющиеся наиболее эффективными при перекрестной презентации вирусного антигена *T*-клеткам совместно с молекулами I и II комплексов гистосовместимости [158, 159]. Сенсибилизированные подобным образом клетки дифференци-

руются в цитотоксические *T*-лимфоциты (*CTL*), которые выполняют защитные противовирусные реакции посредством продукции цитокинов и ряда эффекторных молекул, предназначенных для ограничения и/или уничтожения инфицированных вирусом клеток [139, 357, 383]. Существенное участие в этих процессах принимают *IFN*-α/β, *IFN*-γ, *IL*-2 и *IL*-12 [139, 328, 424]. Кроме того, недавно было показано, что *IFN*-λ способен усиливать пролиферацию *T*-клеток в ответ на вакцинацию против гриппа [164].

Сформированные описанным образом *CTL* при контакте с патогенным вирусом продуцируют перфорин и гранзимы (*GrA* и *GrB*). При этом перфорин образует пору на инфицированной клетке-мишени, через которую в клетку диффундируют гранзимы, способные вызывать апоптоз мишени. Кроме того, *GrA* способен расщеплять вирусные белки, предотвращая таким образом репликацию вируса [139, 304]. *CTL* способны вызвать апоптоз, экспрессируя фактор некроза опухоли (*TNF*), связанный с *TNF* лигандом, индуцирующим апоптоз (лиганд белка *CD*95-*L* и *TRAIL*). Основная функция этих факторов — активация рецепторов смерти в клетках, инфицированных вирусом гриппа [86]. Кроме того, в ответ на вирусную инфекцию организм отвечает цитокиновым штормом в виде массивной выработки широкого спектра цитокинов и хемокинов не только в клетках-мишенях респираторных путей, но и в нереспираторных тканях, таких как сердце, поджелудочная железа, селезенка, печень и тощая кишка. Иначе говоря, цитокиновый шторм приобретает системный характер и может существенно утяжелять течение гриппа [362]. Интересно отметить, что адаптивный иммунитет, включающий $CD8^+$, *CTL* и *DC*, сохраняется в мышиных моделях около 2 лет, после чего наблюдается снижение цитотоксичности $CD8^+$ клеток памяти [184].

Другой тип иммунных клеток, имеющий важнейшее значение для адаптивного иммунитета против вируса гриппа, — это $CD4^+$ *T*-лимфоциты, управляющие миграцией эпителиальных клеток, инфицированных вирусом гриппа, и способные индуцировать экспрессию молекул главной системы гистосовместимости II класса в эпителиальных клетках мышей [291]. Наивные $CD4^+$ *T*-клетки не способны защитить организм от вируса. Свой проти-

вовирусный потенциал они приобретают после их активации *DC*, инфицированными вирусом гриппа, которые мигрируют из легких в регионарные лимфатические узлы в область локализации *CD*4$^+$ *T*-лимфоцитов. В ответ на секретируемые *DC* и другими клетками стимулирующие молекулы и цитокины, наивные *CD*4$^+$ *T*-клетки дифференцируются в специфические *T*-лимфоциты-хелперы 1-го типа (*Th*1) [291, 322]. Дифференцированные *Th*1 клетки экспрессируют *TNF*α, *IFN*-γ и *IL*-12. Последние два цитокина регулируют дифференцировку *CD*8$^+$ *T*-лимфоцитов на уничтожение вируса [447]. Вместе с тем, существует мнение, что первичный ответ *CD*8$^+$ *T*-клеток на инфекцию может развиваться и в отсутствие *CD*4$^+$ *T*-клеток, по крайней мере у мышей [257]. Кроме дифференцировки *CD*8$^+$ *T*-лимфоцитов, *CD*4$^+$*T*-клетки могут также дифференцироваться в *Th*2, *Th*17 (*Treg*-клетки), фолликулярные хелперные клетки и даже в *NKT*-клетки. Детально процесс дифференцировки *CD*4$^+$ *T*-лимфоцитов описан в работе J. Zhu и соавт. [445].

Таким образом, основная функция специфических *CD*4$^+$ *T*-клеток — дифференцировка *CD*8$^+$ *T*-клеток и оркестровка адаптивного иммунного ответа посредством выработки цитокинов и хемокинов, необходимых для формирования в организме противовирусного статуса с последующей элиминацией вируса и инфицированных вирусом эпителиальных и дендритных клеток. Вместе с тем, этими функциями роль примированных *CD*4$^+$ *T*-клеток не исчерпывается; в тандеме с *B*-клетками они незаменимы для защиты от инфекции, вызванной вирусами гриппа и других ОРВИ. Показано, что в сотрудничестве с *T*-клетками памяти даже наивные *B*-клетки способны снижать заболеваемость. Кроме того, продуцируемые *B*-клетками нейтрализующие антитела ускоряют элиминацию вируса и облегчают экспансию *CD*8$^+$ *T*-клеток при гетеросубтипической инфекции [45, 333]. Наряду с *T*- и *B*-клетками, антитела (АТ) являются неотъемлемой частью адаптивного иммунитета. При этом существуют естественные АТ, которые присутствуют до встречи с антигеном (гетеросубтипические АТ), потенциально аффинные к любому возможному серотипу вируса гриппа, и специфические АТ, продуцируемые примированными *B*-клетками в ответ на внедрение в организм

патогенного или аттенуированного вируса гриппа [45, 103, 139, 233]. В защитной гуморальной реакции адаптивного иммунитета против вируса гриппа участвует все три типа АТ — *IgM, IgG* и *IgA*, вместе с тем, каждый из субтипов АТ играет свою определенную роль. Так, *IgM* чаще обнаруживается у молодых субъектов, впервые контактирующих с вирусом гриппа. Повышение уровня гемагглютинин-специфических *IgM* после первичного инфицирования детей и взрослых обнаруживалось у 86–94 % всех инфицированных пациентов, но только у 5 % лиц, перенесших повторную инфекцию, в то время как *IgG* выявляли у 100 и 68 %, а *IgA* — у 79–76 и 75 % соответственно [266].

Таким образом, хотя частота повышенного содержания *Ig* при вторичном инфицировании снижалась, однако она не достигала таких минимальных уровней, как *IgM*. Совершенно очевидно, что функция *IgM* — первичный гуморальный ответ на внедрение вируса, тогда как уровни *IgG* отражают глубокую перестройку адаптивного иммунитета, ориентированного на быструю элиминацию вируса и предотвращение развития манифестной инфекции. При этом важно отметить, что в ответ на патогенную инфекцию или вакцинацию развивается два типа *IgG* — моноспецифические АТ, специфичные к головке *HA*, и гетеросубтипические — к стеблю *HA* [429]. Известно, что головка *HA* характеризуется выраженной изменчивостью, что делает вакцины, ориентированные на этот домен *HA*, высокоспецифичными. Иначе говоря, антигенный дрейф по *HA* может сделать вакцину неэффективной, что подразумевает ежегодное изменение спектра вакцинных штаммов в вакцинах, применяемых для глобальной вакцинации. Белковая структура стебля или ствола *HA* значительно более консервативна, поэтому *IgG* к стеблю *HA* обладают способностью гетеросубтипической нейтрализации вируса гриппа [186]. Интересно отметить, что генерация сильного ответа антитела против консервативных эпитопов стебля *HA* может обеспечить более широкую и надежную защиту от гриппа, обойдя зависимость от эпитопов, склонных к антигенному дрейфу [301]. Не случайно усилия по созданию универсальных противогриппозных вакцин предполагают их конструирование на основе консервативных эпитопов *HA*.

Третьим важным фактором гуморального врожденного иммунитета является *IgA* в сывороточном и, особенно, секреторном варианте (*sIgA*). Это обусловлено тем, что вирусы гриппа и многих ОРВИ поражают, прежде всего, верхние и нижние дыхательные пути, причем поражение нижних дыхательных путей чаще сопровождается развитием вирусной пневмонии, требующей искусственной вентиляции легких и нередко приводящей к летальному исходу. В этих условиях специфический ответ может быть эффективной защитой от респираторного поражения [392]. Выше мы уже упоминали роль секреторных антител в защите от гриппа, здесь мы попытаемся подробнее обосновать роль секреторного иммунитета в защите от инфекции. Показано, в частности, что полимерные формы *IgA* способны эффективно нейтрализовывать вирус гриппа, перехватывая его в эпителиальных клетках [289, 380]. Секреторный иммунитет относится к числу ранних защитных механизмов. Так, *HA*-специфические *IgA*-АТ обнаруживаются в носовых смывах после интратрахеального введения у 50% свиней, причем содержание *IgG* в этих смывах было достоверно меньше [262]. Эти данные хорошо согласуются с существующим мнением о том, что секреторные АТ являются важнейшим фактором противовирусного иммунитета носоглотки человека и животных. Подтверждением этих данных является остроумный эксперимент, в котором пассивно вводимые моноклональные АТ против вируса гриппа защищают дыхательные пути от вируса. Причем иммунный ответ можно блокировать введением АТ против α-цепи, но не против γ- или μ-цепей, что свидетельствует о том, что *sIgA* — основной медиатор защиты от вируса гриппа [338, 339].

Мы рассмотрели патогенез ОРВИ только на примере вируса гриппа *A,* поскольку основные механизмы ответов врожденного и адаптивного иммунитета на другие респираторные вирусы во многом развиваются аналогично. В основе взаимодействия вируса и организма лежит несколько общих этапов. Во-первых, это первичное неспецифическое распознавание вируса *PRR*, преимущественно *TLR*-4*, TLR*-7/8 и *RIG*-1. В дальнейшем, через систему внутриклеточного переноса сигнала, активируется множество адаптерных молекул, что сопровождается синтезом *IFN*-α/β и каскада провоспалительных цитокинов. В результате, формируется

цитокиновый шторм, представляющий собой защитную реакцию организма, направленную на ограничение внутриклеточного накопления вируса, который к этому времени уже находится в ядре клетки и активно реплицируется.

Если системы врожденного иммунитета недостаточно для элиминации вируса, включается система специфического, или адаптивного, иммунитета, представляющая собой совокупность клеточных и гуморальных реакций, также нацеленных на уничтожение вируса. В результате всех этих событий (если организму удается изгнать вирус) формируется след об атаке вируса в виде популяции клеток памяти, способных быстро мобилизоваться в ответ на повторное заражение.

ГЛАВА 3. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ГРИППА

Среди обширного арсенала средств борьбы против гриппа вакцинопрофилактика до сих пор остается одним из основных. Первый опыт иммунизации людей против гриппа была описан в октябре 1918 г. [264]. Правда, из текста статьи не следует, что автор имел дело с гриппом. По его описанию это могла быть гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*). В 1936 г. R. E. Shope показал, что вирус гриппа свиней, пассированный через легкие хорьков, иммунизирует свиней при подкожном введении. Автор отметил, что и хорьки, получившие подкожные инъекции пассированного вируса, были защищены от интраназального заражения этим вирусом [361]. В 1937 г. была проведена первая иммунизация людей против гриппа [89], однако уже спустя два года появляются первые сведения том, что способность вакцины защищать от вирулентного гриппа зависит от различий антигенных свойств вирулентных и вакцинных штаммов [90]. В 40-х гг. прошлого столетия этот тезис был убедительно подтвержден в США, где была проведена масштабная вакцинация инактивированной аллантоисной вакциной, в процессе которой было введено несколько миллионов доз без значимого эффекта. Причиной этой неудачи стали антигенные отличия между вирусом гриппа *A*(*H*1*N*1), вызвавшего вспышку, и вакцинным штаммом *A*(*H*0*N*1). В дальнейшем, по мере изучения накапливались знания о сравнительно низкой эффективности вакцинации против гриппа вследствие расширения антигенного разнообразия циркулирующих вирусов. Стремления каким-либо образом решить эту проблему чаще всего заканчива-

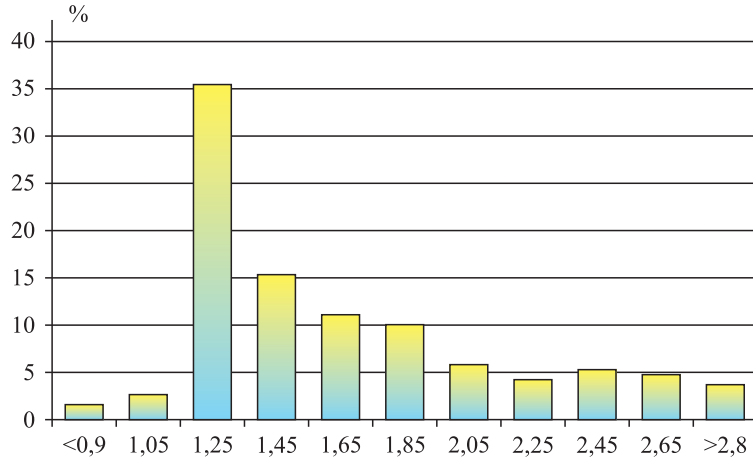


Рис. 8. **Эффективность иммунизации гриппозными вакцинами: *по оси ординат* — частота воспроизводимости; *по оси абсцисс* — индекс эффективности вакцины — отношение заболеваемости среди иммунизированных к заболеваемости невакцинированных (контрольная группа)**

лись неудачей. В НИИ гриппа РАМН СССР с 1959 по 1991 г. были проведены работы по оценке эффективности использования противогриппозных вакцин [22]. Индекс эффективности вакцинации варьировал от 1,2 до 1,3 (*рис. 8*) [63].

Эффективность любой иммунизации зависит от способности вакцины защитить от развития манифестной инфекции возможно бóльшую часть изначально восприимчивых лиц и от соответствия антигенной структуры возбудителя, вызвавшего вспышку или эпидемию, серотипу вакцинного штамма, или иммуногенности и антигенной идентичности вакцины и возбудителя. Разумеется, речь может идти не об антигенности всех белков вируса, а преимущественно о тех из них, которые определяют фиксацию вируса на клетке-мишени и его проникновение в цитоплазматическое пространство. Третьим фактором, определяющим эффективность вакцинопрофилактики, является охват населения профилактическими прививками, то есть объем иммунизированной прослойки. Считается, что предотвращение вспышки возможно только при 70% охвате прививками популяции [9]. К сожалению, достиже-

ние этих условий даже в новое время — задача практически невыполнимая. Например, анализ вакцинопрофилактики гриппа *B* в Австралии, Новой Зеландии, Южной Корее и на Тайване, где существуют правительственные программы вакцинации, охват прививками может достигать 73; 67,5; 82,5 и 80 % соответственно, но уже в Китае это всего лишь 25 % детей и только 7,4 % лиц от 60 лет [222]. Ситуация, близкая к китайской, отмечена и в других регионах. Так, средний охват вакцинацией против гриппа в Валенсии (Испания) в 2011–2014 гг. составил 27,2 % [403]; в США в 2015/2016 гг. детей 7–17 лет — 49,43 % [397]. В Великобритании профилактические прививки получают 10–40 % населения. В России в сезоне 2017/2018 гг., несмотря на активную рекламную кампанию, достичь требуемого охвата вакцинами до сих пор не удается; даже в Москве было привито не более 50 % горожан.

Для достоверного снижения уровня заболеваемости гриппом примерно в 1,5 раза необходимо следующее:

1) вакцина должна защитить не менее 70 % иммунизированных лиц при 70 % охвате прививками (иначе говоря, вакцинация должна защищать не менее 50 % от всего контингента иммунизируемых);

2) заболеваемость в пределах той территориальной общности, где учитывается эффект, должна составлять не менее 47 %, а возбудитель по своей антигенной структуре должен соответствовать вакцинному варианту;

3) вакцина должна содержать 10^7–10^8 инфекционных доз вируса в 0,1 мл [63].

Естественно, что соблюдение всех этих условий, скорее всего, удел случайности, а не реально воспроизводимой закономерности. Существенными факторами могут стать, с одной стороны, степень антигенного соответствия вакцины циркулируемым штаммам, а с другой — эффективность и безопасность самих вакцин.

Первоначально применялись живые цельновирионные противогриппозные вакцины, полученные из аллантоисной жидкости развивающихся куриных эмбрионов (РКЭ), зараженных вакцинным штаммом. Однако вследствие контаминации вакцины белками РКЭ, она обладала существенной реактогенностью, в частности пирогенностью, особенно для детей [9]. По мере улучшения

очистки вакцин от контаминантных белков РКЭ, удалось существенно повысить безопасность и, соответственно, снизить реактогенность вакцины [85]. Следует отметить, что живые вакцины против гриппа с бóльшим или меньшим успехом применяются до сих пор [133, 280, 408].

Относительно высокая реактогенность живых вакцин побудила исследователей к созданию инактивированных, получивших широкое распространение в США, где первые опыты начались в 1940-х гг., когда было показано, что внутрибрюшинное введение мышам инактивированного ультрафиолетом вируса гриппа в высоких дозах создавало иммунитет, сопоставимый с ответом на живой вирус. Однако введение равноэквивалентных доз привело к стократному снижению иммуногенности [346].

В дальнейшем получены неоднозначные результаты относительно сравнительной иммуногенности живых и инактивированных вакцин. Так, эффективность трехвалентных живых аттенуированных и инактивированных вакцин против гриппа у детей 2–17 лет составила 90 и 74% соответственно (p=0,004). Отмечено, что живая аттенуированная вакцина была достоверно эффективнее инактивированной во всех возрастных группах [199]. Напротив, проведенное в сезон эпидемии гриппа 2015/2016 гг. сравнительное исследование живой квадривалентной и инактивированной тривалентной и квадривалентной вакцин показало определенно более высокую, хотя и недостоверную, эффективность инактивированных [329].

Высказывались опасения относительно способности живых вакцин к реассортации в организме привитого при одновременной циркуляции в организме вакцинного и патогенного штаммов вируса, которая могла бы привести к селекции нового патогенного штамма. Тем не менее, подтвержденных случаев реассортации до сих пор не получено, и вероятность подобного исхода, по-видимому, исчезающе мала [241]. Тем не менее, Центр по контролю и профилактике заболеваний (*CDC*) рекомендовал, чтобы живая аттенуированная противогриппозная вакцина (*LAIV*) не использовалась в сезон гриппа в 2017–2018 гг. по причине, как указано, меньшей эффективности живой аттенуированной вакцины по сравнению с инактивированной [185].

Существенной проблемой, влияющей на эффективность вакцинопрофилактики при гриппе, является высокая антигенная изменчивость возбудителя при одновременной циркуляции нескольких штаммов вируса, имеющих более или менее значимые антигенные различия. Принято считать, что основные различия связаны с заменами аминокислот на внешней поверхности мономеров *HA*1, аналогичных антигенным сайтам *H*1, *H*3 и *B*. Эти замены приводят к появлению иных антигенных специфичностей *HA* и *NA*, что сопровождается появлением нового штамма вируса, более или менее значимо отличающегося по аффинности и/или авидности от АТ, циркулирующих в организме после предыдущей инфекции или вакцинации [374]. АТ к этим сайтам *HA*, наряду с АТ к активному сайту *NA*, являются основной защитой от гриппа, и мутации в этих сайтах могут отменять или уменьшать связывание вируса с клеткой-мишенью.

Из сказанного следует, что важнейшей задачей вакцинопрофилактики является преодоление полной или частичной антигенной несовместимости вакцины и циркулирующего патогенного вируса. Задача еще более усложняется вследствие того, что в процессе эволюции вируса в окружающей среде могут одновременно циркулировать три и более антигенно-различных штамма. В идеале, задача успешной вакцинопрофилактики решается созданием многовалентных вакцин, способных защитить от всех циркулирующих серотипов вируса, или последовательным применением вакцин с разным антигенным составом. На практике это может приводить к снижению уровня специфического адаптивного иммунитета и развитию нежелательной иммунореактивности за счет избыточных антигенных нагрузок.

В настоящее время в разных странах существуют три- и квадривалентные вакцины. Первые включают по одному штамму серотипов *H*1, *H*3 и *B*. Несколько большее распространение получили квадривалентные вакцины, содержащие по одному штамму типов *H*1*N*1, *H*2*N*2 и два штамма типа *B* (линии Виктории и Ямагата). Целесообразность такого состава обусловлена несколькими соображениями. Во-первых, все штаммы вируса гриппа типа *A* обладают, хотя и частичным, иммунным перекрестом, в соответствии с которым вакцины типа *H*1*N*1 создают

более или менее выраженный перекрестный иммунитет против циркулирующих дрейф-вариантов вируса типа *H*1*N*1. Разумеется, любой шифт-вариант может оказаться в антигенном отношении полностью несовместимым с вакцинным штаммом, однако такие шифт-варианты появляются нечасто, в среднем не чаще одного раза в 10 лет. С другой стороны, у людей циркулируют только два упомянутых выше варианта вируса гриппа *B*, что и вызывает необходимость включения в состав вакцины обоих серотипов вируса [353]. Преимущества квадривалентных вакцин, по сравнению с тривалентными, подтверждаются результатами эпидемиологических исследований, и все большее число программ вакцинации против гриппа использует именно этот тип вакцин [398]. Тем не менее, оба вида вакцин требуют ежегодного пересмотра штаммового состава, причем их эффективность не гарантируется, поскольку она зависит от соответствия прогнозируемых штаммов вакцин и фактических распространенных штаммов в циркуляции.

Говоря об эффективности вакцин, следует иметь в виду и их качество. К сожалению, технология получения высококонцентрированных препаратов весьма сложна и не гарантирует требуемый конечный результат. Не случайно фармакопейная статья на живую вакцину предусматривает верхний порог концентрации вирусных частиц на уровне 10^6 $ЭИД_{50}$ в 0,1 мл для вируса типа *A* и $10^{5,5}$ $ЭИД_{50}$ для вируса *B*. Однако проведенная в 1981 г. экспертиза готовых вакцин показала, что они фактически содержали $10^{3,5}$–$10^{4,5}$ $ЭИД_{50}$ в 0,1 мл [14]. Несмотря на значительный прогресс, контроль качества производимых вакцин по-прежнему находится в центре внимания контролирующих органов Европы [249]. При этом никто не отрицает полезность и целесообразность вакцинопрофилактики гриппа даже в условиях пандемии, типа той, которая имела место в 2009 г. [160, 170].

Существует две основных технологии производства гриппозных вакцин: первая — культирование вируса в РКЭ, другая — выращивание вируса в биореакторах на культурах клеток. Вакцины, производимые в РКЭ, более эффективны, но имеют ряд ограничений [121]. Технология выращивания вируса в РКЭ требует огромного количества куриных яиц, поскольку для про-

изводства одной дозы вакцины требуется два яйца, и процесс этот достаточно медленный. Первичная вирусная суспензия нуждается в дополнительной очистке для снижения возможных аллергических реакций на остаточные количества куриных антигенов, кроме того, вирус, выращенный на РКЭ, обладает слабой гетеросубтипичностью [227]. Последнее обстоятельство представляется весьма существенным в тех случаях, когда между вакцинным и циркулирующим штаммом имеются значительные антигенные различия.

Вакцины, производимые в суспензионных культурах клеток млекопитающего, позволяют стандартизировать и существенно автоматизировать процесс производства, не требующего значительного предварительного планирования. Применение биореакторов большого объема (до 1 000 литров), позволяет в короткие сроки получить требуемый объем высококонцентрированной вакцины, сделать ее экономически значительно более выгодной в производстве [281, 324, 401]. Ограничением технологии приготовления вакцин на клеточных линиях являются получение новых высокопроизводительных культур клеток, применение дорогостоящего оборудования, необходимость поиска и тестирования новых кандидатных вакцин.

Подводя итог истории развития живых и инактивированных вакцин против гриппа, нельзя упустить существенную помеху в реализации идеи повышения эффективности вакцинопрофилактики гриппа, заключающуюся в изменении иммунореактивности населения, обусловленного как экологическими, так социально-экономическими факторами.

Исследования поствакцинальной восприимчивости к вирусу гриппа людей, привитых убитой вакциной, с использованием экспериментального инфицирования их реактогенными тест-штаммами показали, что из общего числа изначально восприимчивых первично прививаемых лиц, около 70,7 % приобретают высокий титр АТ, но только 51,4 % из них остаются невосприимчивыми к живому вирусу. У 5,5 % при инфицировании появляются клинические признаки заболевания и дополнительно нарастание титра антител, 6,2 % дают только специфическую гуморальную реакцию без клинических проявлений, а 7,6 % —

клиническую реакцию без изменения уровня специфических антител. У остальных 29,3 % первично прививаемых лиц не выявлено достоверно регистрируемого специфического иммунного ответа на вакцинацию. Из них, при введении живого вируса 0,9 % дают клиническую реакцию и нарастание титров антител, 13, 3 % не дают ни клинической, ни иммунной реакции, у 5,3 % отмечается только нарастание титров антител без клинической реакции, а 9,8 % дают клиническую реакцию без накопления антител [63].

Таким образом, около 13,3 % людей можно отнести к числу толерантных к вирусу гриппа, а 9,8 % слабореактивны и реагируют только на патогенный вирус, но не на вакцинный препарат.

Убитая вакцина создает слабую защиту еще у 6,2 % лиц. В общем виде, после вакцинации не будут участвовать в эпидемическом процессе только 64,7 % лиц, включая толерантных. Истинную защиту после вакцинации за счет прироста антител убитая вакцина создает у 51,4 % привитых, а 23,8 % приобретут ее за счет бессимптомного течения инфекции [63]. Другие исследователи считают, что иммунизация против гриппа снижает риск смертности от гриппа в среднем на 49 %. При этом в группе однократно вакцинированных смертность снизилась на 9 %, в то время как в группе пациентов, получавших вакцину ранее, — на 75 % [83, 209].

Высказано мнение о целесообразности широкого охвата прививками пациентов группы потенциального риска, в частности лиц, страдающих хроническими заболеваниями. К этой же группе относятся лица старше 65 лет, вакцинация которых с 45–58 % охватом позволила снизить смертность во время эпидемии гриппа на 39–54 % [193, 279]. Вместе с тем, существует хорошо аргументированное мнение о том, что вакцинация против гриппа может оказаться малоэффективной для старшего поколения, уже имевшего анамнестический контакт с вирусом-прародителем нового пандемического шифт-варианта, а также необязательно будет эффективной у детей или подростков, не имевших предварительного контакта с антигенно-родственными вариантами пандемического вируса. В этой ситуации вакцинация не изменит показателей смертности от гриппа, но может снизить тяжесть заболевания [336].

Таким образом, накопленный опыт применения живых и инактивированных вакцин остается, в известной мере, противоречивым. Не отрицая эффективности вакцин в контроле гриппа, следует подчеркнуть, с одной стороны, риск развития поствививочных реакций, с другой, недостаточный охват населения профилактическими прививками, не позволяющий прервать эпидемический процесс.

Наконец, нельзя не отметить ограниченный характер эффективности вакцин против гриппа, формирующих эффективную защиту только тогда, когда существует антигенное сходство между выбранными штаммами вакцины и циркулирующими изолятами вируса гриппа, что требует практически ежегодного изменения спектра штаммов вируса, включаемых в вакцину [181]. Известно, что в основе этого феномена лежит изменение аминокислотных последовательностей гипервариабельных сайтов *HA* и *NA* [374]. В этой связи все большее внимание привлекает идея создания рекомбинантных вакцин, включающих консервативные области *HA*2 и *NA* и некоторые вирионные белки, такие как *NP, M*1*, M*2*e*. Считается, что этот путь может привести к созданию универсальных вакцин против вируса гриппа как такового, безотносительно уникальной антигенной специфичности конкретного штамма [238, 350]. Работы в этом направлении ведутся достаточно интенсивно и достигнуты определенные успехи, которые, однако, пока не завершились созданием единой универсальной вакцины [425].

Наибольший интерес в этом направлении вызвали попытки использовать иммуногенность стеблевых доменов *HA*. Как уже было отмечено выше, глобулярные структуры головных доменов *HA* обладают максимальной изменчивостью, тогда как аминокислотные последовательности стеблевых доменов более консервативны. Казалось бы, вакцина должна содержать или быть обогащена аминокислотными последовательностями стеблевого домена *HA*. Прямые эксперименты, тем не менее, показали, что максимальной нейтрализующей способностью обладают антитела к наиболее изменчивым головным, но не консервативным стеблевым доменам [220].

В качестве другого кандидата на универсальную вакцину рассматривается второй поверхностный гликопротеин — *NA* [238].

Напомним, что *NA* представляет собой тетрамерный гликопротеин, присутствующий, наряду с *HA*, на поверхности вируса гриппа. Его основные функции — разрушение слизи при первичном внедрении и участие в процессах слияния вирусной и клеточной мембран, а также облегчение процесса шеддинга вновь образованных зрелых вирионов. Как известно, *NA* содержит цитоплазматический, трансмембранный, гипервариабельный и глобулярный головной домены, в составе которых находится небольшая универсальная консервативная аминокислотная последовательность — *ILRTQESEC* [428]. Группой T.M. Doyle и соавт. [162] были получены моноклональные антитела (*mAb*) к этой консервативной последовательности, которые, как показано, способны *in vitro* ингибировать вирусы типа *B* как из линии Виктория, так из линии Ямагаты, а также нейтрализовать лекарственно-устойчивые мутанты вируса гриппа *B*. В других исследованиях было показано, что *анти-NA-mAb*, не будучи нейтрализующими, могут изменять перечисленные выше функции *NA* в патогенезе вирусной инфекции. И хотя они, вероятно, не предотвращают проникновение вируса в клетку, тем не менее, могут участвовать в элиминации вируса посредством антителозависимой клеточно-опосредованной и/или комплементзависимой цитотоксичности [428]. Кроме того, показано, что конструирование вакцины против гриппа, содержащей одновременно стволовой домен *HA* и консервативную область *NA*, демонстрирует аддитивное действие компонентов, усиливая иммуногенность такого конструкта [254, 428].

Консервативные структурные белки вируса гриппа также могут рассматриваться в качестве платформ для универсальной вакцины против гриппа [254]. Так, например, матричные белки *M*1 и *M*2 представляют собой родственные белки, кодируемые генами вируса с частично перекрывающимися рамками считывания [395]. Как известно, *M*1 представляет собой составную часть вирусных капсидов, а *M*2 функционирует как протонный канал в вирусной оболочке и активирующий инфламмасому при участии аппарата Гольджи (см. гл. 2). Исследования показали, что аминокислотная последовательность внеклеточного домена *M*2 *(M*2*e)* достаточно консервативна и по этой причине может

быть кандидатом для разработки универсальной вакцины против гриппа [299]. АТ, вырабатываемые в ответ на белок *M*2, обеспечивают уничтожение вируса гриппа с помощью антителозависимой клеточной цитотоксичности, а также гибели инфицированных вирусом клеток-мишеней посредством активации комплементзависимой клеточной цитотоксичности или через систему клеточного киллинга. Эти АТ способны блокировать шеддинг зрелых вирионов путем связывания с поверхностью клетки и последующего фагоцитоза инфицированных клеток-мишеней [163, 168, 442].

Структурные вирусные белки *NP* и *M*1 нацелены на $CD8^+$ цитотоксические *T*-лимфоциты, а поскольку оба белка высоко консервативны по подтипам вируса гриппа, то они могут рассматриваться как потенциальные агенты для универсальной вакцины [202]. Показано, что векторная вакцина, содержащая в качестве вектора вирус осповакцины и экспрессирующая белки *NP* и *M*1, достоверно повышала ответ *T*-клеток, а также снижала клинические проявления заболевания и репликацию вирусов при интраназальной вакцинации [269]. В настоящее время вакцина на основе *NP, M*1 и *M*2 (*BiondVax*), содержащая *NP, M*1 и *HA* пептиды, стимулирующая *T*- и *B*-клеточные ответы, проходит вторую фазу клинических испытаний [94, 104, 350].

Упомянутая выше векторная вакцина на основе вируса осповакцины и структурных белков вируса гриппа является еще одним перспективным направлением создания новых универсальных вакцин. В составе подобных вакцин используются вирусные векторы на основе двухцепочечной ДНК, например аденовируса или вируса вакцины [205, 248], или одноцепочечной *RNA*, например альфавируса или вируса парагриппа 5 [294, 434], и один или несколько пептидов вируса гриппа, в том числе *HA* и *NA*. Подобная векторная вакцина способна индуцировать как гуморальный, так и клеточный иммунитет, а если в качестве антигенов выбраны консервативные белки вируса, то она обладает, к тому же, широкой гетеросубтипичностью и может рассматриваться как своего рода универсальная вирусная вакцина, обладающая приемлемой иммуногенностью и эффективная сразу к нескольким или ко многим штаммам вируса гриппа [434].

Вакцинопрофилактика, сохраняющая значение как один из основных методов контроля гриппа, имеет ряд недостатков, побуждающих исследователей предпринимать дальнейшие усилия по ее совершенствованию. Один из основных недостатков состоит в том, что вакцинные препараты разработаны, по существу, только для гриппа типа *A* и *B*. Разрешенные вакцины для большинства других возбудителей ОРВИ отсутствуют или находятся на разных стадиях разработки [183, 270, 379, 432]. Проблематичной является также высокая антигенная изменчивость вируса гриппа типа *A*, требующая ежегодного обновления штаммового состава вакцины. Результаты разработки универсальной вакцины против гриппа хотя и представляются многообещающими, однако до завершающего этапа еще далеко. Немаловажно и то, что вакцины, как средства профилактического применения, эффективны только в том случае, если они применяются не менее чем за 3 нед до вероятного заражения. Кроме того, даже в случае использования самых эффективных вакцин против гриппа всегда остается существенная доля лиц, рефрактерных к вакцинации, да и добиться 70 % охвата, необходимого для предупреждения вспышки, удается только в отдельных случаях, преимущественно в организованных коллективах [63]. Этих недостатков в значительной степени лишены химиопрепараты, эффективные почти при любых антигенных изменениях возбудителя, поскольку механизм их действия ориентирован на консервативные структуры вируса [245].

Представленный в главе обзор состояния проблемы вакцинопрофилактики гриппа ни в коем случае не может считаться исчерпывающим. Основная цель состояла в том, чтобы дать читателю самое общее представление о проблеме. Вакцинопрофилактика существует уже около 100 лет и по-прежнему считается одним из самых эффективных методов борьбы с распространением гриппа. Точно подобранный состав вакцины, соответствующий циркулирующему вирусу, способен предотвратить эпидемическое распространение и сохранить тысячи жизней. Вместе с тем, высокая антигенная изменчивость вируса заставляет ежегодно корректировать антигенный состав вакцины. В этой связи заслуживают серьезного внимания усилия

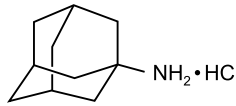
по созданию универсальных вакцин на основе консервативных полипептидов. Накопленный в этом направлении позитивный опыт позволяет надеяться на успешное решение данной проблемы. Вместе с тем, вакцинация, в любом случае, мероприятие непростое и недешевое, в связи с чем проблема борьбы с гриппом фармакологическими средствами сохраняет свою актуальность.

ГЛАВА 4. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА

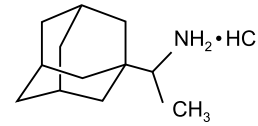
В настоящее время арсенал химиопрепаратов, направленных на профилактику и лечение гриппа и ОРВИ, включает как специфические, так и симптоматические средства. Единая классификация этих средств отсутствует, тем не менее, О. И. Киселевым [27] была предпринята попытка сгруппировать препараты по механизму действия (если он известен) или по влиянию на те или иные симптомы. Такая классификация может быть использована в качестве рабочей. Все препараты, направленные против гриппа и ОРВИ, были разделены на несколько классов на основании либо фармакологических мишеней, либо их химической природы. Заметный прогресс был достигнут при исследовании химических соединений, оказывающих прямое противовирусное действие [176, 292, 370, 404, 441].

Другая группа препаратов направлена на белки хозяина, участвующие в жизненном цикле вируса в клетке-мишени, как, например, ингибиторы сериновых протеаз [359] или производные хлоралеилкетонов [178, 261]. Выделяются также антивирусные пептиды, антисмысловые нуклеотиды, интерфероны и их индукторы, а также патогенетические и симптоматические средства [27]. Вместе с тем, пока зарегистрированы единичные средства для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ, если не считать симптоматических [136].

Амантадин (производное адамантана) — первый препарат прямого противовирусного действия, разрешенный для приме-



Амантадин



Ремантадин

Рис. 9. **Структура производных адамантана**

нения в клинике (*рис. 9*) [156]. Он блокирует транспортировку H^+ через ионный канал, образованный структурным вирусным белком *M*2 [127]. Лидером в разработке производных адамантана был НИИ гриппа, возглавлявшийся академиком А. А. Смородинцевым [27].

Первоначально на препарат возлагались большие надежды, было синтезировано большое количество производных адамантана [21, 253, 448]. В 70–80-е гг. Ремантадин стал основным химиотерапевтическим средством лечения гриппа, однако уже в начале 80-х гг. были опубликованы первые сведения о приобретении вирусами гриппа устойчивости к Ремантадину, вызванной мутациями в трансмембранном фрагменте белка *M*2 (*табл.* 4).

Таблица 4. **Сравнительная последовательность аминокислот в трансмембранном домене *M*2**

Штамм вируса	**Чувствительность к Ремантадину**	**Аминокислотная последовательность с 25-й по 45-ю позицию**
*H*1*N*1 *A/USSR*/90/77	Чувствителен	*PLVVAASIIGILHLILWILDRL*
*H*1*N*1 *A/Udorn*/72	Чувствителен	*PLVVAASIIGILHLILWILDRL*
*H*1*N*1 *A Puerto-Riko*/8/34	Резистентен	*PL**T**IAA**N**IIGILHL**T**LWILDRL*
*H*2*N*2 *A/Singapore*/1/57	Чувствителен	*PLVVAASIIGILHLILWILDRL*
*H*2*N*2 *A/Singapore*/1/57	Резистентен	*PL**A**VAA**N**IIGILHLILWILDRL*

Примечание. Подчеркнуты аминокислотные замены, произошедшие в результате мутаций [по 26, 92].

Точечные мутации в 27-й, 31-й и 39-й позициях привели к утрате Ремантадином способности перекрывать поток H^+, результатом чего была активация инфламмасомы и сопутствующий ей синтез провоспалительных цитокинов (см. рис. 7). Интересно отметить, что штамм *A/Singapore*/1/57, не имеющий мутаций, чувствителен к Ремантадину, тогда как появление точечных мутационных замен аминокислот в 27-й и 31-й позициях сопровождается развитием резистентности к адамантанам. Считается, что молекулы адаматана могут располагаться в просвете протонного канала (*рис. 10*), блокируя поток H^+ [93]. В настоящее время наблюдается лавинообразное накопление мутаций, в результате которых практически 100 % вирусов резистентны к адамантанам, и считается, что применять их для профилактики и, особенно, лечения гриппа в настоящее время нецелесообразно [216].

Вторую жизнь Ремантадину дала идея посадить его на альгинатную матрицу, в результате чего появился Орвирем-сироп. Чувствительность вируса к Ремантадину при этом не изменилась, но повысилось антитоксическое действие, вероятно за счет полисахаридной матрицы [27]. В результате, существенно повысилась безопасность препарата, и его разрешено применять детям в возрасте одного года. В настоящее время Ремантадин выпускается

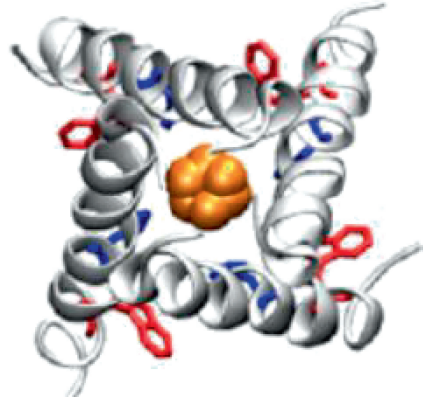
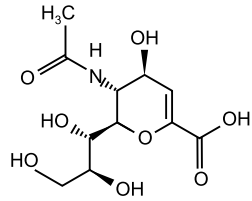


Рис. 10. **Одно из вероятных положений молекулы адамантана (золотистого цвета), закрывающей просвет протонного канала, изображенного в виде четырех спиральных цепей [93]**

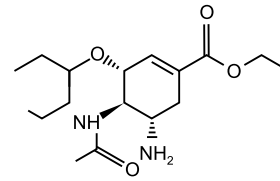
в виде монопрепарата в таблетках по 50 мг, капсулах по 100 мг и в виде препарата «Орвирем-сироп» для детей. Он также входит в состав комбинированных лекарственных средств, например препарата «Анвимакс», содержащего в одной дозе 50 мг римантадина, а также парацетамол, аскорбиновую кислоту, глюконат кальция, рутозид и лоратадин. Стоит отметить, что и в настоящее время продолжаются поиски новых производных адамантана, могущих более активно преодолевать резистентность вируса гриппа к препаратам этой группы [255].

Ингибиторы *NA* — другая группа противовирусных средств, одобренных во всем мире в качестве препаратов первой линии лечения сезонного и даже пандемического гриппа (*рис. 11*) [258].

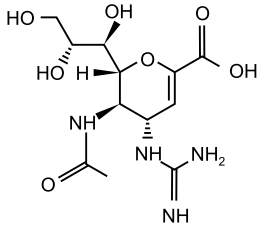
В немалой степени это связано с тем, что ингибиторы нейраминидаз (ИНА) активны против всех серотипов гриппа *A* и двух основных линий серотипа *B*. Именно по этой причине они признаны, как уже говорилось, основными противовирусными препаратами с доказанной эффективностью лечения сезонных и пандемических типов вируса гриппа. Исходным соединением для всех ИНА была 2,3-дидегидро-2-дезокси-N-ацетилнейраминовая



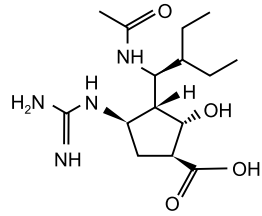
DANA



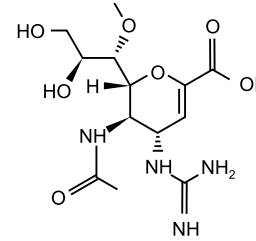
Осельтамивир



Занамивир



Перимивир



Ланинамивир

Рис. 11. **Структурные формулы основных ингибиторов нейраминидаз [80, 258]**

кислота (*DANA*) (*рис.* 11). Это соединение не стало лекарственным препаратом, но в результате ряда химических модификаций было получено четыре деривата: ***осельтамивир*** (Тамифлю), ***занамивир*** (Реленза), ***перимивир*** (Rapivab) и ***ланинамивир*** (пролекарство CS8958) [348]. Наиболее широко признаны и рекомендованы ВОЗ два препарата — осельтамивир и занамивир [80]. Два других — перимивир и ланинамивир — разрешены только в нескольких странах [348, 434]. Как известно, в основе механизма действия *NA* лежит их способность связываться с поверхностным гликопротеином новообразованных вирионов, в результате чего блокируется их эффективное высвобождение из клетки хозяина. При этом почкующийся вирус связан с мембраной клетки-мишени посредством рецептора *Neu5Ac*. *NA* гидролизует эту связь, что обеспечивает шеддинг (сброс) вируса [258]. Препарат подавляет активность *NA*, что предотвращает выделение вируса и снижает его патогенность [348, 290].

Появление на фармакологическом рынке ИНА вызвало большой энтузиазм и надежды, однако все оказалось не так просто, и уже в 2007 г. появилась информация о формировании резистентности вируса к ИНА [335]. В основе резистентности лежат точечные мутации в структуре *NA*. Так, например, мутация *H*274*Y* обеспечивает устойчивость вирусов, несущих *N*1, тогда как мутации *E*119*V* и *R*292*K* обеспечивают резистентность к осельтамивиру подтипа *N*2 [290]. В целом, по данным *CDC*, распространенность вирусов, резистентных к осельтамивиру, в США в период, предшествовавший пандемии, оставалась на низком уровне и не превышала 1 %, а в 2008–2009 гг. распространенность резистентности к осельтамивиру выросла до 12 %, после чего число резистентных штаммов начало постепенно сокращаться [312]. Основной причиной резистентности вируса к осельтамивиру в большинстве стран является мутация *H*275*Y* [149, 161]. После завершения пандемии 2009 г. распространенность штаммов, резистентных к осельтамивиру, постепенно снижалась и в настоящее время она не превышает 1–2 %. Осельтамивир в виде препарата «Тамифлю» и в меньшей степени занамивир в виде препарата «Реленза» остаются единственными рекомендованными средствами для лечения гриппа типа *A* и *B*. В России осельтамивир производится как дже-

нерик. Остальные ИНА на территории РФ не разрешены. В целом препараты достаточно хорошо переносятся и обладают приемлемой эффективностью, если применяются в первые 48 ч после заражения. Осложнения, хотя и нечасто, но встречаются. Описаны случаи развития психических осложнений, квалифицируемых, согласно МКБ-10, как аномальное поведение, перцептивные нарушения и бред [284, 223, 399]. Эти осложнения чаще всего развиваются у детей до 16 лет, что послужило основанием для японских специалистов высказаться против применения осельтамивира у этой категории пациентов [287, 399]. Кроме того, при применении осельтамивира могут наблюдаться почечные расстройства, увеличение интервала *QT*, сокращение производства АТ, гипергликемия. В процессе клинических наблюдений было показано, что осельтамивир почти полностью подавляет провоспалительные цитокины, в том числе *IFN*-α и *IL*-6. Описаны случаи внезапной смерти больных на фоне применения препарата [189]. Считается, что занамивир (Реленза) в этом отношении менее токсичен [188]. Как написал в этой связи S. R. Maxwell [287] еще в 2008 г. : «… рекомендуется соблюдать осторожность».

Ненуклеозидные ингибиторы полимераз. Недостаточная эффективность вышеупомянутых препаратов заставляет вести интенсивные поиски прямых противовирусных средств, мишенью которых являются иные более консервативные структуры вируса гриппа. Такой структурой, в частности, является *RdRp*. Как известно, *RdRp* является универсальной ферментной системой *RNA*-содержащих вирусов, которая необходима для процессов транскрипции и репликации вируса [412]. Хотя структура у *RdRp* разных *RNA*-содержащих вирусов имеет определенные отличия, основные структурные особенности сохраняются. Эта структура, по данным S. Venkataraman и соавт. [412], напоминает очертание правой руки и состоит из пальцев, ладони и поддомена большого пальца. Способность *RdRp* вступать в комплекс с субстратами, ингибиторами и ионами металлов делают эту структуру удобным объектом для создания направленных противовирусных препаратов. Одним из таких соединений является 6-фтор-3-гидрокси-2-пиразинкарбоксамид, известный под шифром Т-705 (*рис. 12*) и дженерическим названием ***Фавипиравир*** [173].

Показано, что он ингибирует репликацию *in vitro* всех подтипов вирусов гриппа, в том числе устойчивых к действию адамантанов и ИНА. Экспериментальные исследования, выполненные группой Y. Furuta [173–175], показали, что Фавипиравир действует только на этапы вирусной репликации и не участвует в процессе адсорбции и выхода возбудителя из клетки. Это неизбежно приводит к снижению репликативной активности вируса, снижая его потомство и, соответственно, шеддинг вирионов с инфицированной клетки-мишени. Этой же группой японских исследователей показано, что Фавипиравир является пролекарством, которое преобразуется клеточными киназами внутри клетки в рибомонофосфатную (*RMP*), а затем в активную трифосфатную (*RTP*) формы Фавипиравира (*рис. 13*).

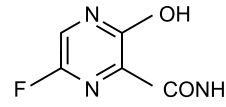


Рис. 12. **Структурная формула Т-705 (Фавипиравира)**

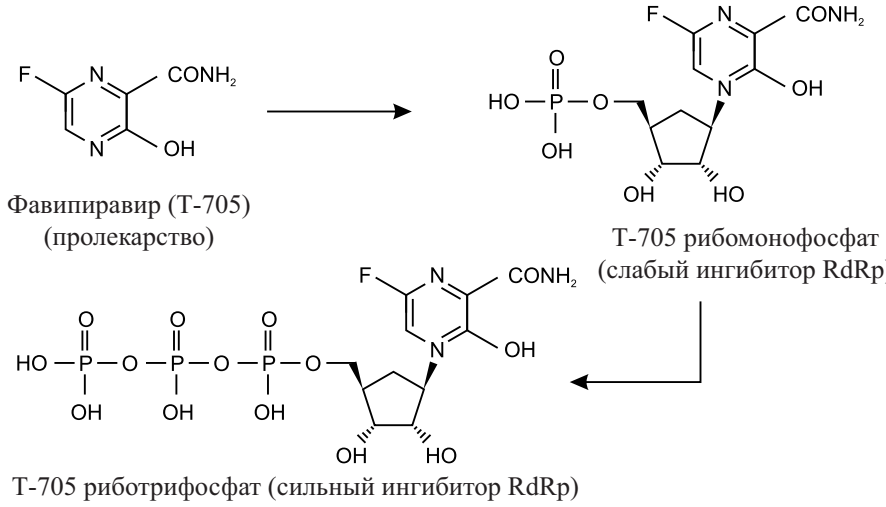


Рис. 13. **Гипотетический механизм трансформации Фавипиравира [173, 175]**

Получившееся в результате биотрансформации противовирусное соединение Т-705 в виде риботрифосфата подавляет активность только *RdRp*, не влияя на синтез нуклеиновых кислот. В прямых экспериментах *in vitro* на клетках *MDCK* показано, что Фавипиравир подавляет репликацию вируса гриппа типов *A, B* и *C* на 50% (EC_{50}) в дозе 0,014–0,55 мг/л. Препарат был эффективен не только против сезонных штаммов гриппа, но и против *H*1*N*1*pdm*09, свиного *H*1*N*1, птичьих *H*5*N*1*, H*7*N*2 и др. Ингибирующая активность препарата не зависит от фенотипической или генотипической устойчивости вируса к адамантанам, рибавирину, осельтамивиру или занамивиру [173–175].

Препарат разрешен для применения в Японии в 2014 г. под брендом Авиган (*Avigan*) для лечения сезонного и пандемического гриппа в качестве резервного препарата [340]. Рекомендованная доза для перорального приема составляет 1200 мг/сут курсом продолжительностью 5 дней. Считается, что Фавипиравир в целом достаточно безопасный препарат, при применении которого наблюдаются только отдельные цитотоксические эффекты [337]. Вместе с тем, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (Япония) не рекомендует планировать зачатие в период приема препарата и, по меньшей мере, в течение недели после окончания курса из-за возможной генотоксичности [340]. Немаловажным фактором является сравнительно высокая доза препарата (600 мг на прием, курсовая доза около 6 г), что может служить дополнительным неблагоприятным фактором лечения. Препарат пока зарегистрирован только в Японии. В других странах, в том числе и в РФ, не разрешен.

В этой же группе ненуклеозидных ингибиторов полимераз рассматривается еще один кандидат *JNJ*63623872, ранее известный как *VX*787, или ***пимодивир*** (*рис. 14*).

Методами рентгеноструктурного анализа и изотермического титрования было показано, что пимодивир связывается с *PB*2 крышкой, вытесняя 7-метил-*GTP* из сайта связывания. При тестировании *in vitro* препарат показал высокую ингибирующую активность сезонных штаммов вируса типов *H*1*N*1*, H*3*N*2*, H*5*N*1, а также пандемических штаммов *H*1*N*1 *A/California*/07/2009 и *A/Texas*/48/2009. Ингибирующая активность соединения не за-

висела от резистентности к адамантанам и осельтамивиру [126]. В настоящее время препарат находится в фазе клинических исследований [245].

Анализируя противовирусные препараты, стоит упомянуть и те из них, которые изначально были разработаны учеными России. К этой группе относятся Арбидол, Ингавирин и Триазавирин. Все они отличаются как по химической структуре, так и по механизму действия. В разное время их относили то к иммуномодуляторам, то к индукторам интерферонов, но в последнее время достаточно убедительно показано, что это прямые противовирусные средства [6, 27, 55, 230].

Арбидол, или умифеновир, — этиловый эфир 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометилиндол-3-карбоновой кислоты (*рис. 15*).

До недавнего времени механизм действия его оставался невыясненным и считалось, что он иммуномодулятор [6]. Однако R.U. Kadam и I.A. Wilson [230] показали, что Арбидол связывается с *N*-концом цепей *H*1 и *H*2, образующих консервативную область стебля *HA*, и вызывает существенные конформационные изменения внутреннего гидрофобного сердечника *H*2, препятствует таким образом слиянию вируса с мембраной клетки-мишени, предотвращая или снижая вероятность эндоцитоза вириона.

В результате первоначальных экспериментов и клинических наблюдений было высказано предположение, что Арбидол обладает способностью индуцировать *IFN* 1-го класса [6], но в то же время он ингибирует транскрипцию *IFN*-β дозозависимым спо-

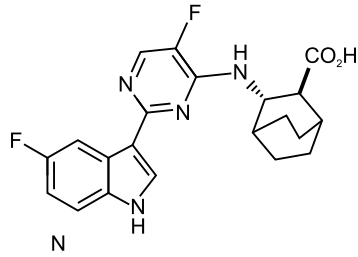


Рис. 14. **Структурная формула *JNJ*63623872 (пимодивира)**

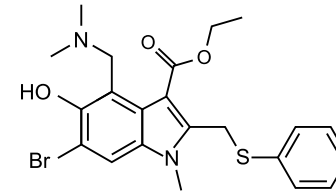


Рис. 15. **Структурная формула Арбидола**

собом, в частности при вирусном гепатите *C* [115]. Опыт клинического применения препарата показал, что он не только снижает интоксикацию и тяжесть воспалительного процесса при остром манифестном состоянии, но и уменьшает частоту обострений хронических инфекций после гриппа как у взрослых, так и у детей [10, 31, 76].

В работах Q. Liu и соавт. [273, 274] приведены интересные данные о влиянии Арбидола на проявления цитокинового шторма, развивающегося при тяжелом течении гриппа. Авторы показали, что лечение Арбидолом сопровождалось дозозависимым снижением экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов у мышей. В частности, показано, что назначение Арбидола в дозе 180 мг/кг сопровождалось достоверным снижением экспрессии *IL*-1β и *TNF*α на 1-е и 5-е сутки; *IL*-6 и *IL*-8 — на 3-и сутки. Напротив, экспрессия *IL*-10 достоверно возрастала на 3-и и оставалась достоверно увеличенной на 5-е сутки. Долгое время считали, что Арбидол является индуктором эндогенного *IFN* [3], однако в рассматриваемой работе авторы не установили какого-то существенного его влияния в дозах 45–90–180 мг/кг мыши на динамику *IFN*-α и *IFN*-γ в течение 5 сут развития заболевания. Напротив, показано достоверное увеличение экспрессии *IFN*-β у контрольных мышей, зараженных вирусом гриппа *A/FM/*1/47 (*H*1*N*1) в дозе 10 LD_{50}, в то время как экспрессия цитокина в ответ на применение Арбидола не только не увеличивалась, но даже снижалась на 5-е сутки заболевания. Эти данные убедительно свидетельствуют об отсутствии *IFN*-индуцирующей активности у препарата и хорошо корреспондируют с данными других авторов [115]. Стоит отметить, что Арбидол не увеличивал также экспрессию *IL*-12*p*40. Эти данные свидетельствуют об ограниченном потенциале профилактической активности препарата при его применении в предэпидемическом периоде. Указанное положение подтверждают исследования А. Л. Беляева и соавт. [3], не установивших пролонгированного защитного действия Арбидола, по меньшей мере, в течение 30 дней (срок наблюдения).

В настоящее время Арбидол разрешен к применению взрослым и детям в России и Китае. В США проводится четвертая фаза клинических испытаний. В странах Европы препарат пока

не разрешен из-за недостаточного объема доказательств. Иммуномодулирующие свойства Арбидола и способность индуцировать эндогенный интерферон пока остаются в области гипотез. Не получили подтверждения профилактические свойства Арбидола [3]. Вероятно, применение препарата оправдано при наличии заражения организма вирусом гриппа, т. е. в продромальном периоде, или при начальных явлениях. Использовать препарат здоровому человеку с профилактической целью вряд ли целесообразно. Остается также открытым вопрос о вероятности появления резистентности вируса гриппа к Арбидолу [107].

Ингавирин представляет собой аналог природного пептидоамина, выделенного из нервной ткани морского моллюска *Aplisia californica* [54]. По химической структуре это 6- [2- (1*H*- Имидазол-4-ил) этиламино] -5-оксогексановой кислоты (*рис. 16*).

Экспериментальные исследования препарата, проведённые группой В. В. Зарубаева, показали, что это низкомолекулярное соединение обладает активностью против широкого круга респираторных вирусов, в том числе гриппа *A*(*H*1*N*1), вируса парагриппа человека и человеческих аденовирусных инфекций у животных [439]. Исследования *in vitro* показали, что Ингавирин уменьшал цитопатогенное действие вируса гриппа *B* примерно на 50–80 % [41]. При экспериментальной инфекции у мышей, вызванной вирусом *A/California*/07/09, введение Ингавирина сопровождалось снижением смертности животных, сопоставимым с таковым при введении осельтамивира. Стоит отметить, что Арбидол, исследовавшийся в этом опыте в качестве препарата сравнения, показал наибольшую смертность по сравнению с Ингавирином и осельтамивиром. Кроме того, на фоне применения Ингавирина отмечено достоверное снижение инфекционной ак-

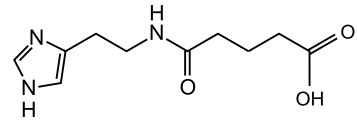


Рис. 16. **Структура Ингавирина (6- [2- (1*H*- Имидазол-4-ил) этиламино]-5-оксо-гексановой кислоты**

тивности вируса гриппа в легких мышей. Достигнутый эффект был сопоставим с эффектом осельтамивира, но превышал активность Арбидола. Близкие результаты получены и при тестировании Ингавирина в сравнении с Арбидолом при заражении мышей вирусом гриппа *A* и *B* [16, 17].

Ингавирин подробно исследован в клинических условиях при лечении больных гриппом [33]. Лечение препаратом тяжелого пандемического гриппа сопровождалось снижением продолжительности лихорадки, достоверным снижением продолжительности кашля, трахеита и ринита относительно аналогичных показателей у больных, получавших только симптоматическую терапию. Отметим, что результаты лечения пациентов Ингавирином были аналогичны или близки тем, которые получены у пациентов, получавших осельтамивир. Л. В. Колобухина и соавт. [32, 33] получили убедительные данные о клинической эффективности Ингавирина, однако ни в одном из исследований пока не получено убедительных доказательств его прямого противовирусного действия. Отсутствуют также данные о мишенях соединения. Стоит отметить, что Ингавирин зарегистрирован только в России и пока нет сведений о его исследовании в США, Европе или Японии.

Резюмируя накопленные данные, следует отметить несомненную клиническую эффективность Ингавирина при респираторных инфекциях при отсутствии доказательств его прямого противовирусного действия. В этой связи Ингавирин правомерно пока отнести к препаратам с патогенетическим механизмом действия, что, впрочем, не отменяет целесообразности его использования в клинической практике при гриппе и ОРВИ.

Триазавирин позиционирован как прямой противовирусный препарат, представляющий в химическом отношении натриевую соль 2-метилтио-6-нитро-1,2,4 триазоло[5,1-c]1,2,4 триазин-7-она дигидрата (*рис.* 17).

В экспериментах на клетках MDCK и на хориоаллантоисных мембранах показано, что Триазавирин ингибирует репликацию вируса гриппа штаммов *A/Victoria*/35/72 (*H*3*N*2); *A/Vietnam*/1194/2004+(*H*5*N*1); *A/Duck/Potsdam*/1402-6/86 (*H*5*N*2); *A/Mallard/NT*/12/02*(H*7*N*3); *A*/Гонконг/1073/99(H9N2), причем со-

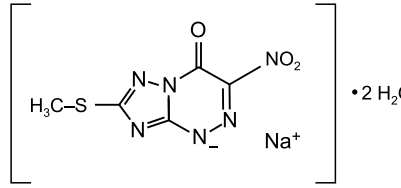


Рис. 17. **Структурная формула триазавирина [по 235]**

кращение титров вирусов в культуре *MDCK* было сопоставимо с таковым на фоне применения Ремантадина, к которому тестируемые вирусы были чувствительны [235]. Кроме того, Триазавирин уменьшал титры вируса *B*/Самара/253/99 (B), на который Ремантадин не действовал. При сравнительном исследовании влияния Триазавирина и Ремантадина на мышей, зараженных вирусами *A/Aichi*/2/68(*H*3*N*2) и *B/Lee*/40, показано, что Триазавирин в дозах 100 и 150 мг/кг защищал 70–75 % мышей, зараженных вирусом типа *A*, тогда как Ремантадин в дозах 50 и 100 мг/кг защищал соответственно 80 и 85 % животных от летальной инфекции. При заражении вирусом гриппа *B* Триазавирин в указанных дозах защищал 65 %, тогда как Ремантадин — только 15–20 %. Таким образом, авторы показали, что Триазавирин снижает вирусную нагрузку, но при этом не приведены данные о механизме его действия. В связи с этим, неясно, вызвано ли это снижение непосредственным влиянием на процессы внедрения, репликации или шеддинга вируса, или оно обусловлено какими-то патогенетическими реакциями организма хозяина. Вместе с тем, независимо от молекулярных механизмов, Триазавирин оказался эффективным в доклинических испытаниях на животных, инфицированных вирусами *H*5*N*1 [40].

В клинических испытаниях второй фазы показано, что Триазавирин снижает повышенную температуру тела у 50 % больных уже на 1-е сутки при приеме препарата по 250 мг 3 р/сут. Аналогичного эффекта удавалось достичь и в отношении повторного шеддинга вируса. Кроме того, к исходу 3-го дня интенсивность большинства клинических проявлений манифестной инфекции либо уменьшалась, либо исчезала совсем [28]. Таким образом,

Триазавирин оказывает противовирусное действие в отношении штаммов вируса гриппа типов *A* и *B* в экспериментальных условиях и показывает определенный терапевтический эффект, проявляющийся в более быстрой реконвалесценции. Вместе с тем, отсутствие убедительных сведений о молекулярных механизмах действия вызывает сомнение в правомерности отнесения его к препаратам прямого противовирусного действия.

Представленный обзор свидетельствует о том, что в разработке находится целая группа перспективных соединений, которые, вероятно, могут стать новыми высокоэффективными противовирусными препаратами [99].

ГЛАВА 5. ИНТЕРФЕРОНЫ И ИХ ИНДУКТОРЫ

Интерфероны[1] (*IFN*) представляют собой плейотропные цитокины, участвующие в регуляции множества разнообразных функций организма, но прежде всего они регулируют противовирусную защиту организма. По своей структуре все *IFN* принято подразделять на три типа. К 1-му типу относятся *IFN*-α, -β, -ω, -τ, -δ, -κ и -ε, из которых набольшее значение имеют *IFN*-α и *IFN*-β [405]. 2-й тип содержит только один *IFN*-γ, а 3-й тип — *IFN*-λ включает четыре разновидности (подтипа): -λ1, -λ2, -λ3, -λ4 [311]. В основе разделения *IFN* по типам лежит не только их структурная организация, но и функциональные особенности. Так, *IFN* 1-го и 3-го типа участвуют преимущественно в обеспечении противовирусной защиты, тогда как *IFN* 2-го типа отвечает, в основном, за противоопухолевую защиту.

Как и другие цитокины, *IFN* образуются посредством мобилизации внутриклеточных регуляторных механизмов. Аналогичным образом реализуется и активность *IFN* при внедрении вируса в клетку-мишень. Известно, что ответы на *IFN* 1-го типа инициируются в результате его взаимодействия с конкретным рецептором клеточной поверхности, который имеет два домена: внеклеточный лигандсвязывающий и внутриклеточный киназный, который активируется после димеризации, индуцированной

[1] Более подробные сведения о месте и роли интерферонов в иммуной реактивности изложены в превосходной монографии Ф. И. Ершова и О. И. Киселева «Интерфероны и их индукторы» [12].

связанным лигандом. Существует, по крайней мере, два основных пути индукции *IFN* — цитоплазматический и рецепторный. Первый путь реализуется через взаимодействие с цитоплазматическими рецепторами *RIG*-1 *MDA*5, второй — через взаимодействие с *TLR*-рецепторами [293]. Цитоплазматический путь является филогенетически более древним и реализуется в основном низкодифференцированными клетками (фибробластами) при заражении вирусом болезни Ньюкасла, вирусом везикулярного стоматита и вирусом везикулярного энцефаломиокардита [206].

Процесс экспрессии генов, кодирующих соответствующие цитокины, начинается с распознавания вирусной *RNA*. Последняя представляет собой, чаще всего, двухцепочечную молекулу, которая продуцируется многими вирусами в процессе репликации. Эта молекула распознается двумя цитоплазматическими рецепторами *RIG*-1 и *MDA*5, содержащими концевой *RNA*-хеликазный домен *DExD/H*, а также домены активации и рекрутирования каспаз (*CARD*). *DExD/H* вступает во взаимодействие с двухспиральной *RNA*, вызывая ее переход в репликативное состояние, одновременно индуцируя конформационные изменения других молекул: *RIG*-1 и *MDA*5 с последующим продвижением *CARD* по эфферентным регуляторным путям (*рис. 18*).

По данным O. Takeuchi и S. Akira [386], *RIG*-1 участвует в распознавании парамиксовирусов, ортомиксовирусов (вирусов гриппа) и рабдовирусов; *MDA*5 распознает пикорнавирусы, а флавивирусы и реовирусы могут распознаваться как *RIG*-1, так и *MDA*5. Вместе с тем, цитоплазматический тип распознавания — не единственный в клетке, существует также путь, реализуемый через *TLR*-рецепторы, хотя сравнительный анализ путей распознавания свидетельствует о том, что *TLR*-путь индукции гена *IFN* 1-го типа встречается значительно чаще [436]. Представляется целесообразным рассмотреть и *TLR*-зависимый путь активации (*рис. 19*).

Считается, что *TLR*-зависимый путь эволюционно является более поздним, чем цитоплазматический. Тем не менее, оба пути активации клеток важны для распознавания возбудителей инфекции и формирования адекватного ответа, особенно если «раздевание» вируса происходит в эндосоме, где нет *RIG*-1и *MDA*5,

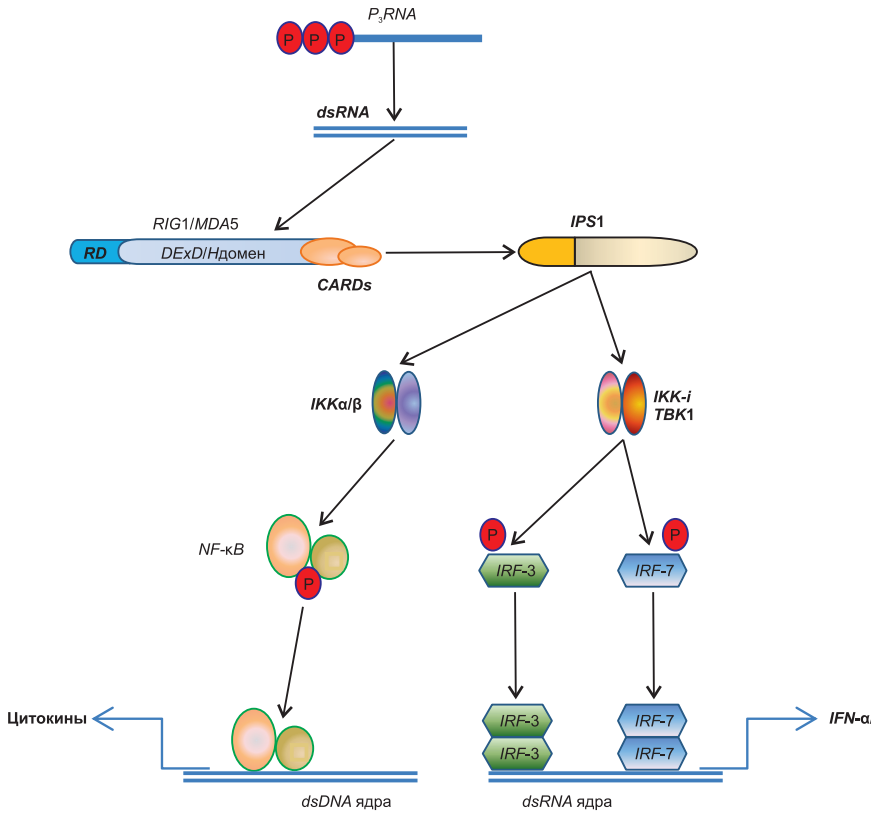


Рис. 18. **Схема цитоплазматического цитокинового сигнального пути.**

Односпиральная *RNA* вируса, фосфорилированная тремя фосфатами с 5′-конца (P_3), дуплицируется и вступает во взаимодействие с рецепторами *RIG*-1 и/или *MDA*5, которые, в свою очередь, рекрутируют *IFN*-β промоторный стимулятор-1 (*IPS*1). Последний участвует в фосфорилировании и активации *IFN*-регулирующих факторов-3 и -7 (*IRF*-3/*IRF*-7) при участии *IKK-i* и серин-протеиновой-1 (*TBK*1) киназ. Фосфорилированные *IRF*-3 и *IRF*-7, в свою очередь, запускают экспрессию генов и синтез *IFN* 1-го типа. Одновременно происходит фосфорилирование и последующая диссоциация *I*κ-*B* с высвобождением трансляционного комплекса *NF*-κ*B*, запускающего экспрессию генов и секрецию провоспалительных цитокинов [386]. Для упрощения схемы ряд адаптерных молекул опущен

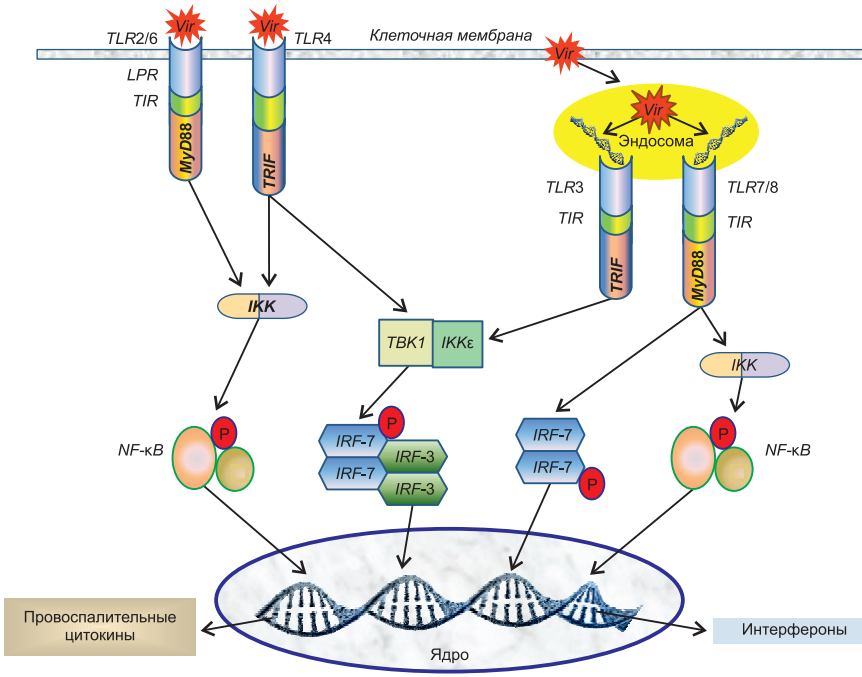


Рис. 19. **Схема *TLR*-зависимого пути распознавания вирусов.**

Для упрощения схемы на ней не отображены механизмы созревания и секреции провоспалительных цитокинов (см. рис. 6, 7), а также не представлены точки приложения ингибиторов синтеза *IFN* белками вируса гриппа (*Vir*). Вирус может быть распознан непосредственно на внешней поверхности клеточной мембраны трансмембранным *LRR* — доменом *TLR*, в данном примере *TLR*2/6 или *TLR*4. Сигнал транслируется на цитоплазматический *TIR*-домен, который, в свою очередь, активирует адаптерный белок *MyD*88. Затем, двигаясь по нисходящим путям, сигнал, в конце концов, фосфорилирует фактор трансляции *NF*-κ*B*, который транслоцируется в ядро, где вызывает экспрессию генов провоспалительных цитокинов. Их дальнейший путь приведен на рис 7. Кроме того, *TLR*4 может активировать комплекс киназ *TBK*1-*IKK*ε, которые фосфорилируют *IFN*-респонсивные факторы *IRF*-3 и *IRF*-7. В результате активации и фосфорилирования происходит их удвоение; комплекс мигрирует в ядро, где вызывает экспрессию и секрецию *IFN* 1-го типа. Вирус, захваченный эндосомой, ждет похожая судьба. В эндосоме происходит высвобождение и репликация *RNA* вируса, которая распознается *TLR*3 и/или *TLR*7/8, сходными путями переносится в ядро, где осуществляется экспрессия и секреция провоспалительных цитокинов и *IFN* [243, 386]

но присутствует четыре типа *TLR* — 3-й, 7-й, 8-й, 9-й [386]. Этот тип распознавания типичен также и для плазмоцитоподобных дендритных клеток, что свидетельствует о существовании в организме многоуровневой системы распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП) [215, 243, 388]. Отметим, что если цитоплазматический путь характерен в большей мере для вирусов, то *TLR*-распознавание реализуется как для вирусов, так и для бактерий, вирус может взаимодействовать как с поверхностными, мембранными рецепторами, так и с внутриклеточными *PRR*.

TLR состоят из двух доменов: трансмембранного (*LRR* — *Leucine-rich repeat)* и цитоплазматического (*TIR* — *Toll-interleukin*-1 *receptor*). Все они по локализации делятся на две подгруппы. *TLR* 1-й подгруппы локализованы на цитоплазматической мембране — *TLR*1, 2, 4, 5, 6, 10, а *TLR* 2-й группы (*TLR*3, 7, 8, 9) локализованы в цитоплазматических везикулах — эндосомах и эндоплазматической сети. Часть этих рецепторов, например *TLR*2, 4 и 5, распознает преимущественно продукты бактериальных клеток, тогда как *TLR*2 и 4 могут участвовать и в распознавании вирусных продуктов на поверхности клетки (см. рис. 19), а цитоплазматические *TLR*3, 7, 8 и 9 участвуют во внутриэндосомальном распознавании *dsRNA*, *ssRNA* и *DNA* с *CpG*-мотивом [102, 243, 293]. Показано также, что *TLR*7/8 могут распознавать синтетические соединения, в частности обладающий выраженной противовирусной активностью препарат «Имихимод» [61].

При всем разнообразии функций, *TLR* устроены по сходному принципу и содержат *LRR* трансмембранный домен и концевой цитоплазматический *TIR* домен. Активация *TLR* начинается с взаимодействия с ПАМП, каковыми могут быть вирусные продукты, например *ssRNA* или *dsRNA*. В зависимости от типа *TLR*, для последующей передачи сигнала может использоваться белок *MyD*88, состоящий из *N*-концевого домена смерти (*DD*) и *C*-терминального домена (*TIR*), либо другой адаптер *TRIF*. В последующем при участии семейства киназ и адаптерных белков происходит диссоциация комплекса *I*κ*B*, приводящая к высвобождению фактора трансляции *NF*-κ*B* и его транслокации в ядро, где происходит переход *DNA*-клетки мишени в трансляционно актив-

ную форму с последующей экспрессией и секрецией незрелых форм провоспалительных цитокинов, созревающих уже с участием каспазы-1 (см. рис. 7). С другой стороны, *TRIF* рекрутирует семейство регуляторных факторов *IFN* — *IRF*-3 и *IRF*-7, которые подвергаются фосфорилированию, образуя трансляционные комплексы, мигрирующие в ядро, где они активируют *DNA* клетки-мишени на экспрессию и последующую секрецию *IFN* 1-го типа (см. рис. 19). Мы намеренно акцентируем внимание только на ключевых моментах, не детализируя все этапы нисходящего сигнального пути, чтобы не усложнять изложение переноса сигнала от распознавания клеткой ПАМП до активации ядерной *DNA*.

Обсуждая роль *IFN* 1-го типа во врожденном иммунитете против вирусных инфекций, следует упомянуть еще один большой класс регуляторных противовирусных белков, получивших название *IFN* 3-го типа, или *IFN*-λ [311]. В настоящее время относительно хорошо изучено три вида *IFN*-λ: -1, -2, -3. Недавно была открыта четвертая разновидность *IFN*-λ4, однако его структурно-функциональное предназначение изучено еще недостаточно. Синтез эндогенных *IFN* 1-го и 3-го типа индуцируется по сходным схемам, так как данные цитокины почти идентичны в регуляторных аспектах и биологических функциях. Различия состоят, прежде всего, в воспринимающих сигнал клеточных рецепторных белках. Так, сигнал с *IFN*-α/β передается через рецептор *IFNAR*, тогда как *IFN*-λ активирует соответствующий рецептор *IFN*-λ*R*, который состоит из двух цепей — *IL*-28*R*α и *IL*-10*R*β.

Так же как и при взаимодействии с клеточными рецепторами *IFN* 1-го типа, лигирование *IFN*-λ*R* сопровождается активированием Янус-киназ (*JAK*) и последующим фосфорилированием семейства *STAT*, которые затем связываются с *IRF*-9, образуя комплекс, названный индуцированным *IFN* генным фактором 3 (*ISGF*3). Этот фактор после ряда преобразований транслоцируется в ядро, где связывается с *ISRE* (элемент, стимулированный *IFN*), при этом активируются гены, отвечающие за синтез *IFN* [195, 224, 382]. Существенное различие этих рецепторов состоит, прежде всего, в том, что *IFNAR* является более универсальным и экспрессируется практически во всех типах клеток, тогда как *IFN*-λ*R* — в основном на эпителии слизистой оболочки, преиму-

щественно кишечника и в меньшей степени — бронхолегочных путей [172, 325]. Было показано, что мыши, нокаутные по *IFNAR*, сохраняли способность контролировать репликацию ротавируса в кишечнике. В случае же отсутствия экспрессии *IL*-28*R*α, у животных эффективный противовирусный ответ не развивался. Показано, что системное введение *IFN*-λ (но не *IFN*-β) также способствовало подавлению репликации ротавируса в кишечнике [331].

Учитывая способность клеток различных отделов респираторного эпителия к экспрессии *IFN*-λ, вполне логичным выглядит предположение, что данный цитокин может играть определенную роль в защите организма от гриппа и других респираторных вирусных инфекций. Исследования группы N.A. Jewell и соавт. [224] показали, что в ответ на вирус гриппа организм продуцирует не только *IFN*-α/β, но и *IFN*-λ, причем последний является основным компонентом защиты от вируса. Так, в частности, было установлено, что в ответ на интраназальное заражение мышей вирусом гриппа *A/WSN*/33 (*H*1*N*1) в дозе 10 *PFU*/мл, содержание *IFN*-λ в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) на несколько порядков превышало содержание *IFN*-α при их определении в динамике через каждые 24 ч в течение 4 сут. Эти данные позволили авторам сделать заключение о том, что «только *IFN*-λ может защитить мышей от инфекции вируса гриппа *A*, даже если используются вирулентные адаптированные мышиные штаммы».

Важно также отметить установленный авторами факт того, что уровни *IFN*-λ в БАЛ коррелировали и с защитой мышей, в том числе при летальной инфекции. Эти данные согласуются с другими исследованиями, свидетельствующими о том, что именно *IFN*-λ1, но не *IFN*-β преимущественно определяет защиту животных от вируса гриппа [242, 416]. На наш взгляд, выявленные закономерности и оценка роли *IFN*-λ позволяют несколько иначе взглянуть на терапевтические свойства лекарственных средств для заместительной терапии, содержащих в своем составе *IFN*-α/β. Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что *IFN* 1-го и 3-го класса реализуют свои регуляторные возможности по близким или даже идентичным регуляторным путям, однако описанные различия свидетельствуют о существовании определенных и весьма значимых различий их биологических свойств.

Таковы в самых общих чертах нисходящие сигнальные пути регуляции интерферонов, лежащие в основе ответа организма на внедрение патогенного возбудителя. Как можно видеть, организм использует два пути защиты — синтез *IFN* 1-го и 3-го типа, обладающих противовирусной активностью, и формирование воспалительной реакции в виде выработки семейства провоспалительных цитокинов. С другой стороны, вырабатываемые *IFN* также способны активировать такие противовирусные агенты, как *RNA*-активированная протеинкиназа (*PKR*), подавляющая инициацию трансляции посредством фосфорилирования фактора инициации синтеза белка *eIF*-2α, *Mx*-белки, ингибирующие синтез *RNA*, семейства 2′-олигоаденилат синтетазы-1 (*OAS*) и *RNA*азы *L*, которые опосредуют деградацию *RNA* и др.

IFN активирует также многочисленные апоптозные пути, приводящие к гибели зараженных вирусами клеток. Кроме того, он предотвращает образование вирионов и почкование вирусов и, как следствие, деградацию вирусной *mRNA*. Все эти механизмы, взятые вместе, ингибируют синтез вирусных (и организменных) белков и снижают репликационную активность вирусных *RNA* [100, 152, 239, 325]. Однако подобная защита является достаточно жесткой и в отношении собственного организма, практически инициируя блокаду синтетической активности и клеточного метаболизма. К счастью, система регуляции иммунного ответа устроена так, что продолжительность выработки эндогенных интерферонов при вирусных инфекциях весьма невелика (часы или сутки). Но о потенциальном негативном и даже опасном воздействии интерферонов на организм необходимо помнить при назначении заместительной интерферонотерапии.

Система *IFN* представляет собой эффективный способ защиты, позволяющий локализовать и даже уничтожить вирус. Однако вирусы в процессе эволюции выработали систему, позволяющую если не полностью подавить, то существенно снизить эффективность интерфероновой защиты [96, 252]. Ранние исследования показали, что *IFN*-α/β активно секретируются в ответ на введение инактивированного вируса [214]. Однако позже было установлено, что живой полноценный вирус индуцировал синтез только небольшого количества *IFN*-α/β [213]. Стало понятно, что

вирус гриппа обладает какими-то факторами, подавляющими способность организма защищаться от вторжения вируса, включая выработку *IFN*. Позднее было установлено, что таким фактором является неструктурный белок вируса — *NS*1 [96, 252]. Известно, что вирус гриппа является слабым индуктором *IFN*-β вследствие того, что он способен подавлять *IFN* этого типа посредством блокирования активности адаптерного белка *IRF*-3 [387]. Этот вывод был подтвержден методом инфицирования клеток линии *HEC*-1*b* вирусом гриппа, не содержащим *NS*1 (*delNS*1). В результате инокуляции в культуру клеток *delNS*1 наблюдалась активная секреция *IFN*-α/β в высокой концентрации, сопровождавшаяся ингибированием репликации дефектного вируса [387]. Установлено, что в основе ингибирующей активности возбудителя гриппа лежит связывание белком *NS*1 вирусной двухспиральной *RNA*, что затрудняет распознавание ее внутриклеточными *PRR* или иными «датчиками» регуляторного каскада, в частности уже упоминавшимся *IRF*-3 [252].

Как видно из приведенной схемы (*рис. 20*), *NS*1 играет центральную роль в защите вируса гриппа от действия системы врожденного иммунитета хозяина, реализуемой, в первую очередь, через систему *IFN*. Как указано выше, транскрипционный фактор *NF*-κ*B* экспрессируется в ответ на заражение вирусом гриппа, причем избыточное накопление вирусных белков, таких как *NP, M* и *HA*, сопровождается более активным высвобождением *NF*-κ*B* за счет фосфорилирования ингибитора *I*κ*B* киназным комплексом *IKK*, который, в свою очередь, активируется *PKR* [112]. В этих условиях *NS*1, связываясь с *dsRNA*, может предотвращать активацию *PRK* и, соответственно, блокировать последующие этапы сигналинга, включая диссоциацию *I*κ*B* [419]. С другой стороны, транскрипционный компонент *ATF*2/*cJUN* представляет собой полифункциональный протеин, запускающий множество регуляторных комплексов, определяющих противовоспалительный ответ системы врожденного иммунитета. Наконец, факторы *IRF*-3 и *IRF*-7 непосредственно регулируют экспрессию генов *IFN* 1-го типа [124]. Исследования показали, что *NS*1 блокирует активность перечисленных трансляционных факторов и подавляет зависимую от фосфорилирования их миграцию в ядро клетки

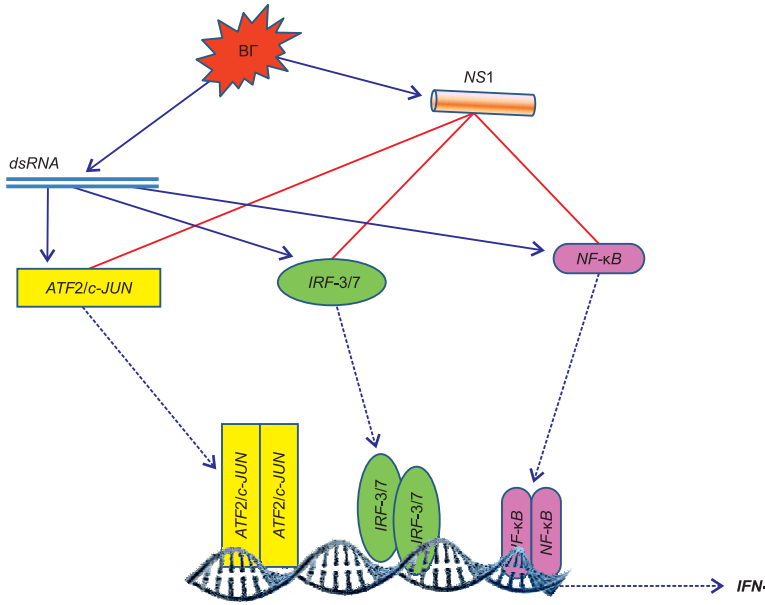


Рис. 20. **Схема ингибирования синтеза *IFN* неструктурным белком *NS*1 вируса гриппа.**

В инфицированной клетке-мишени вирус реплицируется, образуя при этом *dsRNA*, которая активирует транскрипционные факторы *ATF*2/*cJUN, IRF*-3/7 и *NF*-κ*B*. Это сопровождается синтезом *IFN*-β. *NS*1, также секретирующийся вирусом в процессе репликации, связывается с указанными выше транскрипционными факторами и блокирует их, вследствие чего нарушается или ингибируется экспрессия генов и синтез белка *IFN*-β. Синими стрелками показаны проходящие сигналы, красными линиями — блокирующие сигналы, штриховыми синими стрелками — блокированные пути передачи сигнала или синтеза белка [по 419]

с последующим ингибированием эффекторных механизмов цитокинового ответа (см. рис. 20).

Предполагается, что *NS*1, наряду с другими вирусными продуктами, может непосредственно служить отражением патогенность вируса. Чем сильнее антагонистическая активность *NS*1, тем глубже депрессия продукции *IFN*-α/β. Более того, накопление *NS*1 в клетках-мишенях может быть связано с регуляцией и подавлением экспрессии многих провоспалительных цитокинов

и молекул активации дендритных клеток, что неизбежно сопровождается утяжелением клинического течения вирусной инфекции. Так, например, *NS*1 высокопатогенных штаммов птичьего гриппа *H*5*N*1 способен усиливать провоспалительный ответ инфицированных макрофагов, что, как представляется, может способствовать высокой летальности инфекции [142, 358]. Не случайно в настоящее время ведутся активные поиски препаратов, специфически блокирующих *NS*1, что в перспективе сводится к получению универсального лекарственного препарата против всех типов вируса гриппа [165]. Одним из таких соединений, способных блокировать активность *NS*1, является эпигаллокатехин галлат [143]. Эта группа соединений, содержащихся в зеленом чае, в настоящее время активно тестируется в отношении противоопухолевой и противовирусной активности.

Как уже говорилось, вирус гриппа, не содержащий *NS*1, активирует синтез *IFN*-α/β, но его интерфероногенная активность значительно усиливается при дополнительной УФ-инактивации вируса. Это свидетельствует о том, что, кроме неструктурного белка, в вирионе существуют и другие ингибиторы выработки *IFN* [286]. Одним из таких кандидатов в ингибиторы активности *IFN* могла быть *RdRp* и, в частности, один компонент из этого семейства белков *PB*1-*F*2, небольшой белок, содержащий около 90 аминокислотных остатков и кодируемый альтернативной открытой рамкой считывания *RNA PB*1 [407]. С помощью проточной цитометрии авторы смогли установить, что *PB*1-*F*2 ингибирует *MAVS*-опосредованный синтез *IFN*-α/β, уменьшая при этом потенциал митохондриальной мембраны, компоненты которой — митохондриальный аденин-нуклеотидный транслокатор 3 (*ANT*3) и зависящий от напряжения анион-канал 1 (*VDCA*1) — играют важную роль в процессах апоптоза зараженной клетки-мишени [384]. Интересно отметить, что вирус гриппа, не содержащий *PB*1-*F*2, демонстрировал меньшую летальность, чем дикий штамм [138].

Таким образом, член семейства вирусных полимераз *PB*1-*F*2, также как и неструктурный белок *NS*1, способен ингибировать экспрессию и выработку *IFN*-α/β, что может иметь существенное значение для определения тяжести пандемического гриппа

и послужить предпосылкой для конструирования новых и совершенствования существующих противовирусных препаратов. В качестве терапевтического подхода для ингибирования *PB*1-*F*2 C. Cheng и соавт. [140] предложили использовать небольшую интерферирующую *RNA* для таргетирования перекрывающихся генов *PB*1 и *PB*1-*F*2. Показано, что применение этого подхода позволило заметно снизить уровень апоптоза в клетках *A*549, а также получить отчетливое снижение титра вируса при культивировании в РКЭ.

Резюмируя представленные данные, можно сделать вывод о ведущей роли системы *IFN* и формировании врожденного иммунитета к вирусу гриппа. С другой стороны, выработанные вирусом в процессе эволюции способы ингибирования интерфероногенеза и «ускользания» от противовирусного действия этих белков могут оказывать влияние на течение и исход инфекционного процесса, особенно в случае заражения хозяина (человека, животного, птицы) пандемическим штаммом. Не случайно одним из направлений противовирусной терапии стало применение экзогенного *IFN*, преимущественно α и β субтипов, для подавления репликации вируса. Той же цели служат и интенсивно разрабатываемые, преимущественно в России, индукторы *IFN*, которые, в идеале, могут послужить если не адекватным, то, как минимум, значимым фактором оптимизации клеточных реакций, направленных на преодоление интерферон-ингибирующего действия вирусных белков.

Первоначально в качестве источника экзогенного *IFN* применяли препарат, полученный из крови человека, выпускающийся до сих пор под названием «Интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий». Как указано в официальной инструкции, препарат предназначен «для профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций путем распыления или закапывания водного раствора». Препарат рекомендуют применять в дозе 0,25 мл (250–1 000 Ед) 5–6 раз в день. Этот препарат применялся, в основном, в СССР, хотя имеются отдельные исследования других авторов. По информации J. Imanishi [211], для профилактики гриппа и ОРВИ препарат применяли интраназально в каплях 1 раз в день с начала декабря 1977 г. до конца марта

1978 г. При этом не было обнаружено существенного влияния на титр антител к гемагглютинину, хотя повышение титров антител к вирусу парагриппа 2-го типа было меньше в группе пациентов, получавших *IFN*. Лихорадка была отмечена только в группе плацебо, субъективные жалобы достоверно чаще регистрировались в группе плацебо, чем у пациентов, получавших *IFN*. Автор посчитал, что профилактическое введение человеческого лейкоцитарного *IFN* может способствовать снижению заболеваемости респираторными инфекциями.

Эффективность этого препарата также оценивали на макаках циномолгусах при заражении вирусом птичьего гриппа *H*5*N*1. Препарат применяли перорально в дозе 62,6 мкг/кг массы тела. Наибольшие изменения при использовании препарата были выявлены в легочной ткани при осложненном течении заболевания. На фоне проводимой терапии наблюдалось существенное снижение альвеолярного и интерстициального отеков, хотя при этом и не было выявлено снижения вирусной нагрузки в тканях легких [376]. Предполагалось, что препарат может найти применение при тяжелых формах гриппа (в том числе птичьего) в случаях, когда вирус резистентен к адамантанам и ингибиторам *NA* и/или при отсутствии соответствующей противогриппозной вакцины.

В настоящее время препарат практически вышел из употребления в связи с технологическими сложностями получения высокоактивных препаратов, недостаточной стандартизованностью технологии производства и дефицитности сырья (донорская кровь). Кроме того, существует определенная опасность его контаминации патогенными вирусами и сложность прогнозирования и управления системой «эффект–нежелательные явления», как и при любом использовании препаратов, обладающих регуляторной активностью и применяемых с целью заместительной терапии.

С момента открытия и разработки технологии получения рекомбинантного *IFN* основное внимание было уделено препаратам на его основе [12]. СССР был одним из лидеров исследования эффективности применения рекомбинантного *IFN*-α при профилактике и терапии гриппа [35]. В дальнейших исследованиях был уточнен механизм действия препарата и оценена его эффектив-

ность при гриппе и других ОРВИ, а также получены дополнительные данные о безопасности и нежелательных эффектах данной группы лекарственных средств.

По данным S. J. Sperber, F. G. Hayden [368], рекомбинантный *IFN*-α2*b* при интраназальном применении защищал от естественной риновирусной инфекции, но не оказывал существенного влияния на развитие и течение патологического процесса при экспериментальном заражении риновирусом. Вместе с тем, показано, что *IFN*-α2*b* на 90 % снижал репродуктивную активность рино- и коронавируса в концентрациях 2–20 МЕ/мл (соответственно от 10^{-11} до 10^{-10} г белка/мл), а при концентрации 10^{-9} г белка/мл ингибировал рост гриппа *A* и парагриппа. При этом он оказался существенно менее активным в отношении инфекции, вызванной *PCB*. Хотя применение рекомбинантного *IFN* при профилактике и лечении гриппа и ОРВИ показало значительную эффективность, тем не менее, с самого начала его использовали по большей части при лечении более тяжелых болезней, таких как вирусный гепатит *B* и *C*, опухоли, в частности папилломатозы и злокачественные неоплазии различной локализации [106, 187, 237, 351].

Причинами этого применения *IFN* могли быть, с одной стороны, отсутствие эффективных средств и методов лечения перечисленных выше заболеваний, с другой — недостаточная эффективность низких доз рекомбинантного *IFN*, особенно при терапевтическом применении препарата. Важным фактором было большое количество побочных эффектов и осложнений при применении высоких доз *IFN*, особенно в составе комбинированной терапии, например с аномальными нуклеозидами [246, 369, 427]. Самыми частыми были гематологические реакции: депрессия различных ростков костно-мозгового кроветворения, в основном — нейтропения и тромбоцитопения. Обычной является лихорадка и гриппоподобный синдром, хотя данные нежелательные явления есть ни что иное, как физиологические реакции организма, обусловленные выработкой эндогенного или применением экзогенного *IFN*.

Для уменьшения нежелательного действия препарата рекомбинантный белок конъюгировали с полиэтиленгликолем (пеги-

лированный интерферон — ПЭГ-*IFN*). В результате, были получены соединения, имеющие относительно приемлемые профили безопасности и эффективности. Таким образом, с точки зрения практического применения, ПЭГ-*IFN* оказался гораздо более предпочтительным, чем обычный препарат.

В России применение рекомбинантного *IFN* для профилактики и лечения гриппа продолжает развиваться. В результате научно-практических изысканий была создана линейка соответствующих препаратов в различных лекарственных формах [12]. Представляется целесообразным дать краткую характеристику лекарственных форм рекомбинантных *IFN*, разрешенных к медицинскому применению на территории Российской Федерации (*табл. 5*).

Большинство производителей человеческого рекомбинантного *IFN* предлагают применять данный класс препаратов при широком круге заболеваний инфекционной (преимущественно вирусной) и неинфекционной этиологии, в патогенезе которых определенную роль могут играть вирусные агенты. Как правило, это заболевания, при которых существующие методы терапии либо недостаточно эффективны, либо слишком дороги. При этом респираторные инфекции (грипп и ОРВИ) вовсе не являются главным показанием для подобной терапии. При лечении хронических заболеваний рекомбинантные *IFN* практически всегда применяются в составе комплексной терапии, чаще всего с аномальными нуклеозидами или моноклональными антителами.

В целом терапия *IFN* оценивается как эффективная, но при этом ей присущи многочисленные побочные явления и нежелательные реакции. По существу, интерферонотерапия индуцирует комплекс тех же реакций, которые формируются в организме при развитии иммунного воспаления, но в то же время не подчиняются закономерностям иммунорегуляции, поскольку кратность и дозы введения *IFN* никак не «синхронизируются» с эндогенной выработкой цитокинов. Фактически, экзогенное введение интерферонов, фигурально говоря, поддерживает организм в болезненном состоянии. Ведь именно провоспалительная гиперцитокинемия в настоящее время называется в качестве ведущей причины развития синдрома хронической усталости

Таблица 5. **Препараты рекомбинантного интерферона, допущенные к обращению на территории РФ [по 12]**

Название	Состав	Лекарственная форма	Показания к применению
Берофор	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2*c*	Флаконы, содержащие 2,5 и 5,0 млн МЕ *IFN*; ампулы, содержащие 1,5 млн МЕ *IFN*	Гепатит *B*, опоясывающий лишай, генитальные бородавки, ювенильный папилломатоз гортани
Бетаферон	Рекомбинантный *IFN*-β	Лиофилизат активностью 6 и 9 мл МЕ/флакон	Заболевания вирусной этиологии (герпес, гепатиты, грипп), некоторые онкологические заболевания, рассеянный склероз
Виферон-мазь	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2	Мазь, содержащая человеческий рекомбинантный *IFN*-α в дозе 40 000 МЕ/г, α-токоферол ацетат, мазевая основа	Герпетические поражения кожи и слизистой оболочки
Виферон	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2	Свечи, содержащие 150 000 МЕ/г (виферон-1), 500 000 МЕ/г (виферон-2), 1 000 000 МЕ/г (виферон-3) и 3 000 000 МЕ/г (виферон-4), α-токоферол ацетат и масло какао	Грипп и ОРВИ, вирусная, бактериальная и хламидийная пневмония, менингит, сепсис, внутриутробная инфекция, вирусные гепатиты *B, C* и *D* у детей, хронический вирусный гепатит, цирроз печени у взрослых
Гриппферон	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α, 10 000 МЕ/мл — 5 мл поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и трилон Б	Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у детей и взрослых на ранних стадиях заболевания

Продолжение табл. 5

Название	Состав	Лекарственная форма	Показания к применению
Инрек	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2	Флаконы, содержащие 3 млн МЕ *IFN*, для приготовления глазных капель (650 000 МЕ/мл) и аэрозоля (250 000 МЕ/мл), крем (20 000 МЕ/г) на гидрофильной основе	Острый и хронический гепатит *B*, герпетические поражения кожи, глаз и половых органов, респираторные инфекции, корь, паротит, лихорадка Денге, подошвенные и ладонные бородавки, папилломатоз гортани
Интераль	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2	Лиофилизат в ампулах по 500 000, 1, 3, 5 млн МЕ *IFN*, стабилизированного человеческим донорским альбумином 5 мг/мл	Острый лимфобластный лейкоз в период ремиссии (в составе комплексной терапии), острый и затяжной вирусный гепатит *B*, хронический гепатит *B* и *D*, вирусный кератит, конъюнктивит, рак почки, злокачественные опухоли кожи, саркома Капоши, миелолейкоз, рассеянный склероз
Интерген	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2	Мазь содержит 20 000 МЕ/г *IFN*	Герпетические поражения кожи и слизистой оболочки, опоясывающий лишай, везикулярный стоматит, грипп, ОРВИ
Интрон А	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2*b*	Лиофилизат во флаконах по 1, 3, 5, 10 и 30 млн МЕ *IFN*	Вирусный гепатит *B, C, D*, герпетические поражения глаз и половых органов, папилломавирусная инфекция, СПИД
Инфагель	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2*b*	Гелеобразная масса (10 000 МЕ/г) на гидроксиде алюминия	Грипп, ОРВИ, герпес; обладает противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью

Кипферон	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2	Свечи, содержащие смесь *IgM, IgG, IgA* из плазмы крови человека и *IFN*	Урогенитальный хламидиоз у женщин, в том числе с явлениями дисбактериоза влагалища, вульвовагинит, цервицит и эрозия шейки матки
Липинт	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2 в форме липосом	Липосомальный лиофилизат рекомбинантного человеческого *IFN*-α2 (500 000МЕ) и витамины *E* (10 мг) и *C* (1,5 мг) во флаконе	Острый и хронический гепатит *B*, в том числе осложненный гломерулонефритом
Пегинтрон	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2, конъюгированный с монометоксиполиэтиленгликолем	Порошок массой 50 мкг, 80 мкг, 100 мкг, 120 мкг, 150 мкг во флаконах	Гепатит *C*
Риальдирон	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2*b*	Стерильный лиофилизат, содержащий 1, 3, 6, 9, 18 млн МЕ *IFN*	Острый и хронический гепатит *B* и *C*, клещевой энцефалит, волосатоклеточный лейкоз, хронический миелолейкоз, СПИД-ассоциированная саркома Капоши, кожная *T*-клеточная лимфома, злокачественная меланома
Реаферон	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2*b*	Лиофилизат, содержащий 5 тыс., 1, 3, 5 млн МЕ/ампулу	Острый и хронический активный гепатит *B*, менингоэнцефалит, кератит, кератоконъюнктивит, кератоувеит, ювенильный папилломатоз гортани

Окончание табл. 5

Название	Состав	Лекарственная форма	Показания к применению
Реаферон-ЕС	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2*b*	Лиофилизат в ампулах по 500 тыс., 1, 3, 5 млн МЕ *IFN*	*Детям*: лимфобластный лейкоз на 4–5-м месяце ремиссии, ювенильный папилломатоз гортани; *взрослым*: острый вирусный гепатит *B* и *C*, хронический активный гепатит *B*, *C* и *D*, грипп, инфекции, вызванные аденовирусами, энтеровирусами, герпес-вирусами, парамиксовирусами, микоплазменные менингоэнцефалиты
Роферон-А	Человеческий рекомбинантный *IFN*-α2*a*	Лиофилизат во флаконах, содержащий 3, 9, 18 млн МЕ *IFN*, шприц-тюбик, содержащий 3, 4, 5, 6 или 9 млн МЕ *IFN*; шприц-ручка, содержащая 18 млн МЕ *IFN*	Вирусные гепатиты, герпес глаз и половых органов, папилломавирусные инфекции, новообразования лимфатической и кроветворной систем, солидные опухоли, СПИД

и иммунной дисфункции. Поэтому *IFN* противопоказаны при беременности, психических заболеваниях, в том числе эпилепсии (возможно их обострение), тяжелых формах аллергических заболеваний, заболеваниях сердца, печени, почек. Следует также помнить, что снижение дозы препаратов рекомбинантного *IFN* существенно уменьшает их терапевтическую эффективность [12, 226, 231, 276]. Не исключено также иммунное отторжение экзогенных *IFN* вследствие формирования нейтрализующих антител к вводимому рекомбинантному препарату [375]. Все эти обстоятельства послужили предпосылкой для разработки препаратов-индукторов эндогенного *IFN*, которые, как предполагают, окажутся более безопасными и не будут вызывать нежелательных явлений.

Согласно Регистру лекарственных средств России, разрешены к клиническому применению индукторы синтеза эндогенного *IFN*, содержащие пять субстанций, выпускаемых под 17 торговыми наименованиями (*табл. 6*).

Кагоцел. По химической структуре препарат представляет собой сополимер госсипола — весьма токсичного полисахарида хлопчатника и карбоксиметилцеллюлозы (см. табл. 6). В базе данных https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ приведено 20 статей, опубликованных только в русскоязычных журналах. Разработчики позиционируют его как эффективный и безопасный индуктор эндогенного *IFN*-α. Считается, что полисахарид госсипол присутствует в виде компонента, сополимеризованного через ковалентные связи с относительно нейтральным носителем карбоксиметилцеллюлозой. Количество госсипола в сополимере, по данным производителя, составляет около 3 %.

Экспериментальные исследования, выполненные компанией-производителем в рамках доклинических исследований, показали, что препарат индуцировал выработку эндогенного *IFN* 1-го типа через 12 ч после индукции культур клеток *L*929 и *M*-19, при этом максимальные титры показали весьма значимое их увеличение — соответственно 2048 и 2560 мкг/мл (в норме до 8 мкг/мл). Максимальные титры *IFN* (1280 мкг/мл) в сыворотке крови мышей отмечены после внутрибрюшинного введения препарата в дозе 100 мг/кг массы тела. Несколько неожиданными оказались

Таблица 6. **Индукторы *IFN*, разрешенные к применению на территории РФ (по данным регистра лекарственных средств России — https://www. rlsnet. ru)**

Наименование	Химическое название или формула	Торговые названия	Механизм действия и показания
Кагоцел	Сополимер госсипола с карбоксиметилцеллюлозой	Кагоцел, Мегосин-мазь	Механизм действия неизвестен; профилактика гриппа и ОРВИ
Меглюмина акридонацетат	—	Циклоферон	Механизм действия неизвестен; в составе комплексной терапии гриппа и ОРВИ
Оксодигидроакридинилацетат натрия	—	Неовир	То же
Рибонуклеат натрия	Натрия рибонуклеат	Акавия, Натриевая соль двухспиральной рибонуклеиновой кислоты, Ридостин, Ларифан	Индуцирует выработку *IFN* по неизвестному механизму, стимурирует фагоцитоз; профилактика и лечение гриппа, ОРВИ, герпеса, в том числе генитального
Тилорон	2,7-бис [2- (диэтиламино) этокси] флуорен-9-он дигидрохлорид	Актавирон, Амиксин, ОРВИС-иммуно, Лавомакс тилаксин, Тилорам, Тилорон-СЗ, Тилорона дигидрохлорид	Индуцирует выработку *IFN* 1-го и 2-го типа, обладает противоопухолевым и противовоспалительным свойствами; профилактика и лечение гриппа и ОРВИ, гепатита *A, B, C*, герпетической инфекции, вирусного энцефаломиелита, хламидиоза

данные, что такое же количество *IFN* 1-го типа вырабатывалось при пероральном применении Кагоцела в 10-кратно меньшей дозе (10 мг/кг). К сожалению, авторы никак не комментируют эти данные [13]. Кроме индукции *IFN* 1-го класса, Кагоцел, по данным авторов, активировал секрецию *IL*-1β, *IL*-2, *IL*-4, *IL*-6, *IL*-10, *IL*-18 в клетках линии МТ-4 либо ингибировал синтез *IFN*-γ, *IL*-2, *IL*-6 и *IL*-10 [23]. При клиническом применении Кагоцела у больных показано достоверное увеличение продукции *IFN* 1-го типа при неосложненном гриппе на 5-е сутки и особенно при выздоровлении. Одновременно с этим снижалась длительность основных клинических симптомов (по сравнению с группой пациентов, получавшей плацебо) в среднем на 1–2 дня [13]. Это позволило утверждать, что Кагоцел является эффективным индуктором экзогенного *IFN* 1-го типа.

Вместе с тем, известно, что входящий в препарат госсипол, даже в низкой концентрации, обладает сперматотоксичностью, вследствие чего его одно время предлагалось применять в качестве противозачаточного средства (что, кстати, и практиковалось в стародавние времена во многих странах Азии для снижения рождаемости). Показано, в частности, что даже низкая доза госсипола угнетает активность сперматозоидов в придатках яичка и семенной жидкости, а также негативно влияет на тестикулярные сперматиды [275]. Сперматотоксичная доза для крыс составляет 15–30 мг/кг в день [417] — доза, разумеется, большая, но не невозможная. Показано, что при введении госсипола в дозе 8 мг/кг в день быкам наблюдали только обратимые изменения сперматогенеза, хотя отдаленные результаты авторы не приводят [192]. Были проведены исследования токсического действия госсипол-содержащего препарата «Кагоцел» на крысах. Им вводили его в терапевтических и 10-кратно более высоких дозах в течение цикла сперматогенеза (48 сут). Было установлено, что препарат не влиял на способность спаривания, не подавлял сперматогенез и не оказывал неблагоприятного влияния на потомство. Однако нелишне заметить, что авторы не исследовали возможных неблагоприятных реакций в отдаленном периоде и исследования выполнены без учета спермального цикла (в среднем 72 дня). Подчеркнем, что все исследования выполнены на крысах без при-

влечения необходимых в таких случаях более адекватных моделей и нескольких видов животных.

Можно предполагать, что возможные токсические эффекты Кагоцела являются сдерживающим фактором к более широкому применению препарата за пределами России и стран СНГ. Ограничивает внедрение Кагоцела в медицинскую практику недостаточное количество клинических исследований эффективности и безопасности препарата для людей. В целом Кагоцел представляется достаточно эффективным препаратом (если главной переменной является уровень индукции синтеза эндогенного интерферона), однако для окончательной оценки баланса польза–риск необходимы дополнительные, в том числе рандомизированные двойные слепые, испытания по оценке влияния на мужскую репродуктивную функцию. Препарат зарегистрирован и выпускается только в РФ и, по данным мониторинга, вызывает неоднозначную реакцию у потребителей.

Меглумина акридонацетат. В 1976 г. M. J. Kramer и соавт. [247] опубликовали данные, касающиеся противовирусных свойств натриевой соли 10-карбоксиметил-9-акриданона (КМА), согласно которым внутрибрюшинное введение препарата защищало не менее 50 % мышей, инфицированных вирусом лихорадки леса Семлики, коксакивирусом *B*1, вирусом западного энцефаломиелита лошадей, вирусом простого герпеса, вирусом оспы. Защитный эффект против вирусов гриппа *A/Азия/J*305 (*H*2*N*2) и коксаки *A*21 был меньше, но оставался статистически значимым. При подкожном и пероральном введении эффект против коксаки *A*1 и вирусов простого герпеса был меньше, но все равно был статистически значимым в сравнении с контрольной группой животных.

Четырьмя годами позже другая группа исследователей подтвердила высокие индуцирующие свойства КМА в отношении эндогенного синтеза *IFN* [391]. Это соединение способствовало повышению концентрации *IFN* до 400 000 ед/мл у мышей через 2–3 ч после внутрибрюшинного введения. При пероральном введении индуцирующая активность препарата была заметно ниже, но, тем не менее, содержание *IFN* в сыворотке достигало 6 400 ед/мл плазмы. В 1985 г. A. D. Inglot и соавт. [212] сообщили

о том, что несколько модифицированное соединение 9-оксо-10-акридинуксусная кислота оказалось очень мощным индуктором *IFN* у взрослых мышей линии *Balb/c*. В 1993 г. Л. Е. Алексеевой и соавт. был получен патент № 3026198 «N-метил-n-(,d -глюкопиранозил) аммония-2-(акридон-9-он-10-ил)ацетат (циклоферон), обладающий интерфероногенной, противовирусной, в том числе анти-ВИЧ, антипаразитарной, аптипротозойной и радиопротективной активностью» (приоритетная справка от 01.04.1993). С этого момента начинается история циклоферона — одного из наиболее активно продвигаемых индукторов синтеза эндогенного *IFN*, причем абсолютное большинство работ выполнено отечественными исследователями. Препарат прошел доклинические испытания при моделировании широкого спектра вирусных и бактериальных инфекций [2, 30, 66], в том числе при гриппе и ОРВИ [25, 65]. Уже в первых работах была показана способность циклоферона, вводимого мышам в дозе 100–800 мг/кг, индуцировать выработку *IFN*, концентрация которого в сыворотке экспериментальных животных доходила до 400 000 МЕ/мл [29]. При введении циклоферона мышам, инфицированным вирусом гриппа, препарат вызывал экспрессию и синтез эндогенного *IFN*, снижал смертность и подавлял инфекционную активность вируса, при этом не было обнаружено влияния на частоту развития хронических поражений легких [69].

В мультицентровом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании оценивали эффективность применения таблетированной формы циклоферона с результатами приема симптоматических средств для профилактики и лечения на фоне сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ. Циклоферон применяли для лечения и профилактики (т. н. экстренная профилактика при появлении в семье заболевшего ОРВИ) в дозе 10 мг/кг 2 080 пациентам (основная группа). Другая группа пациентов (1 637 чел.) с той же целью получала поливитаминно-минеральный комплекс (группа сравнения). У больных основной группы температура 38,5 °С была отмечена в 77,2 % случаев и только у 22,8 % температура превышала 38,6 °С. В группе сравнения температура более 38,6 °С была отмечена у 51,5 % пациентов (различие достоверно). Частота осложнений у больных основной

группы было 2,2%, группы контроля — 21,4%. Авторы сделали вывод о том, что применение циклоферона снижает тяжесть течения респираторной инфекции и способствует достоверному уменьшению числа осложнений [65]. Аналогичные или близкие результаты были получены и в других клинических наблюдениях, в том числе у детей [2, 24, 25, 51].

Циклоферон (меглумина акридонацетат) показан взрослым и детям с 4 лет в комплексной терапии ВИЧ-инфекции, гриппа и ОРВИ, вирусного гепатита *A, B* и *C*, герпетической инфекции и некоторых других вирусных инфекциях. Препарат включен в российский список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

По состоянию на 2018 г., препарат не разрешен к клиническому применению в США, Канаде, Европе, странах Южной Америки и Австралии. В США препараты на основе акридонуксусной кислоты не прошли всего комплекса клинических исследований из-за достаточно высокой токсичности и неудовлетворительного профиля безопасности. Исследования, выполненные в Бразилии, также не дошли до фазы регистрации препарата. Возможно, это связано, в том числе, и с политикой производителя, не решившего вывести препарат на международный рынок.

Неовир (оксодигидроакридинилацетат натрия) — еще один препарат из группы акридонацетатов. По своим свойствам близок к циклоферону и может применяться по тем же показаниям [19].

Препараты акридонуксусной кислоты получили достаточно широкое распространение на российском рынке. К сожалению, вероятно в силу объективных обстоятельств (собственная система регистрационных действий, принятая в СССР и России в 80–90-е гг. прошлого века, не гармонизированная с аналогичными процедурами в других странах), они не были исследованы в сравнительных испытаниях надлежащего качества, что в настоящее время несколько ограничивает доверие к ним со стороны специалистов по доказательной медицине.

Рибонуклеат натрия (Акавия, Натриевая соль двухспиральной рибонуклеиновой кислоты, Ридостин, Ларифан). Хотя Регистр лекарственных средств России (https://www.rlsnet.ru) позиционирует натриевую соль рибонуклеиновой кислоты в качестве

стимулятора фагоцитоза и средства повышения устойчивости организма к инфекциям, в том числе индуктора синтеза эндогенного *IFN*, нам удалось найти только одну статью, имеющую отношение к проблеме профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Т. М. Соколова и соавт. [64] утверждают, что рибонуклеат натрия, представляющий собой смесь односпиральной *RNA* и *dsDNA* дрожжей, обладает противовирусным и иммуномодулирующим свойствами, а также усиливает эффективность убитых вакцин в экспериментах на животных. Указано также, что препарат способен активировать гены и ферменты системы *IFN in vitro*. Авторами заявлено, что в экспериментах рибонуклеат натрия активировал экспрессию генов *TLR*3 и *B*2*M*, а также вызывал продукцию *IFN*-α, *IFN*-γ, *TNF*-α и *IL*-10 и усиливал адаптивный иммунитет при введении инактивированных противогриппозных вакцин совместно с данным лекарственным препаратом. Нам не удалось найти публикаций, в которых была бы дана независимая оценка цитированных сведений. Так что объективный анализ имеющейся информации пока не дает достаточных оснований для применения рибонуклеата натрия в клинике для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа.

Тилорон (Амиксин) представляет собой 2,7-бис [2-(диэтиламино) этокси]флуорен-9-он дигидрохлорид (патент США № 3592819 1968 г.). В 1970 г. R. F. Krueger и G. D. Mayer [251] представили информацию о действии Тилорона *in vivo* на вирус лихорадки леса Семлики. В том же году было установлено, что противовирусный фактор, индуцируемый Тилороном, является интерфероном [251, 288]. В продолжение этих исследований была подтверждена эффективность перорального приема тилорона гидрохлорида в дозе 250 мг/кг при экспериментальном заражении мышей вирусами леса Семлики, вируса везикулярного стоматита, вируса гриппа *A*, A_2, *B*, вируса герпеса. По данным авторов, максимальное противовирусное действие наблюдалось при введении Тилорона за 24 ч до заражения, то есть на пике индукции *IFN* [250].

Приблизительно в то же время D. J. Giron и соавт. [180] обратили внимание на отсутствие корреляции уровня противовирусной защиты и выработки *IFN*. Согласно полученным ими дан-

ным, при применении Тилорона в дозах 0,15 и 1,5 мг/кг эффекты противовирусной защиты фиксировались достаточно стабильно, тогда как выработку *IFN* не удавалось обнаружить при дозах препарата меньше 150 мг/кг. Тем не менее, в литературе доминировали взгляды клиницистов и ученых на данный препарат как на индуктор *IFN*. В 1973 г. З.В. Ермольева и соавт. опубликовали первую в отечественной литературе работу, в которой подтвердили способность препарата вызывать выработку *IFN* [11]. Показано, что при внутрибрюшинном введении Тилорона в дозах 5, 10 или 20 мг/кг *IFN* определялся в сыворотке мышей через 6 ч в концентрации 10–20 МЕ/мл, а через 24 ч его концентрация достигала максимума (60–70 МЕ/мл) и снижалась через 72–96 ч. При пероральном введении Тилорона *IFN* выявлялся уже через 3 ч, достигая максимума через 6–24 ч.

У обезьян в ответ на пероральное введение препарата пиковые значения *IFN* были выявлены через 24 ч. В десятках работ, выполненных независимыми исследователями, Тилорон однозначно характеризовался как индуктор *IFN*. Вместе с тем, постепенно начали накапливаться сведения о некоторых побочных эффектах и нежелательных явлениях при использовании препарата. R.D. Terry и соавт. [394] была отмечена эмбриотоксичность Тилорона даже при однократном введении беременным самкам крыс в дозах 200–400 мг/кг. Кроме того, Тилорон вызывал липидно-дистрофические изменения в клетках ганглия после 8 нед применения и отчетливые электроретинографические изменения в сетчатке у спонтанно гипертензивных крыс [122]. Было показано также, что Тилорон индуцирует генерализованный мукополисахаридоз и липидоз у интактных крыс [194]. Наконец, выявлена индуцированная Тилороном выраженная отечная дегенерация в сосудистом сплетении и дистальных извитых канальцах почек [396]. Эти и другие факты, указывающие на нейро- и ренотоксичность Тилорона и его способность к ингибированию некоторых реакций клеточного иммунитета, отвечающие за распознавание и дезинтеграцию внутриклеточных паразитов [146], вероятно, послужили основанием для прекращения регистрации лекарственного препарата в США на этапе доклинических исследований.

В СССР исследования Тилорона были продолжены. В 1975 г. Л. А. Литвинова и соавт. синтезировали лекарственную субстанцию Тилорона [38]. Препарат под названиями Амиксин, Лавомакс, Тимаксин разрешен к клиническому применению в Российской Федерации, на Украине, в Казахстане, Армении, Узбекистане, Грузии, Киргизии, Молдавии. В других странах применение Тилорона не разрешено.

По результатам оценки реактогенности Тилорона (Амиксина), Е. П. Селькова и соавт. [53] пришли к заключению, что препарат высокоэффективен для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ и не обладает какой-либо реактогенностью. По данным V. G. Zinkovsky и соавт. [446], Амиксин быстро и относительно равномерно распределяется по всему организму без каких-либо выраженных органоспецифических особенностей, достигая максимальной концентрации в тканях через 10 ч после введения и сохраняется на этом уровне примерно до 25 ч. Исходя из этого, Амиксин назначается один раз в сутки детям в дозе 60 мг, взрослым — 125 мг с лечебной целью на 1-й, 2-й и 4-й дни лечения, с профилактической — 1 раз/нед в дозе 125 мг в течение 6 нед. В процессе регистрации лекарственного средства было проведено несколько клинических исследований разного качества, показавших отчетливый потенциал препарата как индуктора эндогенного *IFN* при отсутствии серьезных нежелательных явлений. Вместе с тем, имеющиеся в литературе данные о побочных явлениях Тилорона (Амиксина) требуют осмотрительности и оценки соотношения риск–польза.

Подводя итоги, следует еще раз подчеркнуть, что применение экзогенных *IFN* и их индукторов при гриппе и ОРВИ имеет хотя и важное, но все же вспомогательное значение, так как сами возбудители респираторных инфекций являются мощными индукторами синтеза эндогенных *IFN*. Таким образом, основная область применения препаратов данных групп — профилактика и/или лечение гриппа и ОРВИ в тех случаях, когда специфические противовирусные препараты неэффективны или их применение по тем или иным причинам невозможно или затруднительно (например, повышенная чувствительность или непереносимость противовирусного средства). Как и прямые противовирусные препараты,

они наиболее эффективны в первые часы или дни заболевания. Кроме того, *IFN* и их индукторы являются адекватной заменой противовирусных средств (например, осельтамивира или занамивира) при плановой и экстренной профилактике гриппа и ОРВИ, когда вируса в организме еще нет или вирус уже проник в организм, но репродукция его еще не началась. В позднем периоде инфекции, когда иммунный ответ на возбудителя уже сформировался, все перечисленные выше препараты оказываются малоэффективны. В этой ситуации показаны симптоматические средства, направленные на устранение или облегчение конкретного признака или клинического проявления заболевания (кашля, насморка, головной боли и др.).

ГЛАВА 6. СРЕДСТВА СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Клинические проявления гриппа и ОРВИ во многом однотипны и сводятся к симптомам, характерным для острого воспалительного процесса в верхних и нижних дыхательных путях, и синдрому острой интоксикации. Как правило, заболевание начинается с быстро нарастающих симптомов интоксикации. Первым подобным симптомом может быть подъем температуры до субфебрильных или даже фебрильных значений в течение первых 3–4 ч. Эта гипертермическая реакция может сопровождаться сильным ознобом, слабостью, сильной головной болью, слезотечением и светобоязнью. Одновременно с этим формируется респираторный симптомокомплекс в виде боли в горле, сухого, часто почти непрерывного кашля, обильного насморка с сильной заложенностью носа. Высокая температура может сохраняться в течение нескольких дней, плохо реагируя на жаропонижающие препараты. В легких или средней тяжести случаях этой симптоматикой все может и ограничиться. Средняя длительность заболевания у таких больных составляет в среднем 7–10 дней. При прогрессировании заболевания появляются хрипы в легких, нередко затрудненное дыхание вследствие симптомов обструкции. В тяжелых случаях легочная симптоматика стремительно нарастает, появляются рентгенологические признаки пневмонии, больному может потребоваться искусственная вентиляция легких, нередко заканчивающаяся смертельным исходом.

В тактике лечения гриппа и ОРВИ решающее значение имеет своевременное применение прямых противовирусных средств в самом начале манифестации инфекции или профилактических препаратов в виде индукторов *IFN* в латентном или продромальном периоде, если имеется достаточно оснований считать, что произошел контакт с вирусом. К сожалению, инкубационный период гриппа продолжается до 7 дней, и с уверенностью утверждать факт заражения в большинстве случаев невозможно. С другой стороны, применение препаратов типа адамантанов может оказаться неэффективным вследствие установленного факта почти повсеместной резистентности вирусов гриппа к этой линейке препаратов [27, 414]. Менее вероятно встретиться с возбудителем, резистентным к нейраминидазе, но полностью исключать это нельзя. В любом случае, если противовирусные средства при лечении конкретного пациента не применялись или оказались недостаточно эффективными, наступает черед симптоматической терапии. Арсенал симптоматических средств очень широк и включает как монопрепараты, так и комплексные смеси. В рамках изложения информации о симптоматических препаратах представлялось целесообразным первоначально рассмотреть основные группы симптоматических монопрепаратов, а затем уже комбинированных фармацевтических смесей и галеновых средств. Такой подход оправдан, в первую очередь, тем, что многие фармацевтические смеси содержат в своем составе один или несколько монопрепаратов.

Монопрепараты[1]. В первую очередь из монопрепататов применяются атипиретики, к числу которых относятся: **амидопирин, анальгин, ацетилсалициловая кислота (аспирин), ибупрофен, парацетамол, салициламид**. Необходимо отметить, что амидопирин, аспирин, анальгин, салициламид не применяются у детей.

Амидопирин. Относится к группе анальгетиков-антипиретиков. В виде монопрепарата исключен из обращения, но широко применяется в составе комбинированных смесей.

---

[1] Вся информация взята с сайта https://www.rlsnet.ru/ и представляет собой официальную информацию МЗ РФ.

Анальгин (метамизол натрия) относится к группе пиразолонов. Механизм его действия связан с угнетением простагландинов (ПГ), в связи с чем он имеет обезболивающее, жаропонижающее и слабое противовоспалительное действие, которое развивается через 20–40 мин после приема и достигает максимума через 2 ч. Считается, что длительное применение анальгина может вызвать угнетение гранулоцитарного ростка кроветворения. По этой причине его применение в Европе ограничено. В России и странах СНГ препарат применяется в виде монопрепарата, но чаще в виде лекарственных смесей, взрослым по 0,5 г 2–3 р/сут, детям — по 5–10 мг/кг 3–4 р/сут. Анальгин не следует применять в качестве жаропонижающего средства более 3 дней или более 5 дней как анальгетик.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) относится к фармакологической группе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — производных салициловой кислоты. Относится к числу анальгетических противовоспалительных и жаропонижающих средств. Как и другие НПВП, ингибирует циклооксигеназы-1 и -2, необратимо тормозит циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты и соответственно синтез ПГ и тромбоксана. Ингибирует подкорковые центры терморегуляции и болевой чувствительности, хотя и не так выраженно, как другие НПВП. За счет подавления синтеза $ПГ_1$ приводит к понижению температуры и увеличению потоотделения. Ацетилсалициловая кислота широко применяется у взрослых не только как анальгетик-антипиретик, но и для антикоагулянтной терапии. Важно также, что ацетилсалициловая кислота усиливает выведение мочевой кислоты, дополнительно оказывая детоксицирующее действие. Препарат накапливается в организме в течение 2 ч после приема. Аспирин применяется в дозах 0,1–0,5 г 3 р/сут непременно во время или после еды не более 3 дней в качестве жаропонижающего средства и не более 7 дней в качестве обезболивающего. Препарат абсолютно противопоказан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при беременности, «аспириновой астме», геморрагическом диатезе. Ацетилсалициловая кислота широко применяется как в виде монопрепарата, так и в фармацевтических смесях.

Ибупрофен. Относится к ПНВП — производным пропионовой кислоты. Обладает противоспалительным, жаропонижающим и аналгезирующим свойствами. В качестве монопрепарата чаще всего применяется, как и другие НПВП, при болевом синдроме различной этиологии, при ревматической патологии и пр. При гриппе и ОРВИ чаще используется как компонент фармацевтических смесей. В виде монопрепарата обычно выпускается в таблетках в пленочном покрытии по 200 или 400 мг. Принимается после еды.

Парацетамол. Имеет жаропонижающее и аналгезирующее действие и является одним из наиболее популярных средств в этой группе. По механизму действия способен блокировать синтез ПГ в центральной нервной системе. Кроме того, парацетамол нарушает проведение болевых импульсов в афферентных путях, уменьшает пирогенное действие ПГ на центр терморегуляции в гипоталамусе и усиливает теплоотдачу. Парацетамол — один из немногих препаратов в своей группе, который разрешен для применения у детей. Препарат чаще всего применяется при болях слабой и умеренной интенсивности, например при зубной или головной боли, а также в качестве жаропонижающего при простудных заболеваниях разной этиологии.

Парацетамол не следует применять при заболеваниях печени и почек, алкоголизме. Принимая препарат, следует помнить, что он усиливает действие непрямых антикоагулянтов и гепатотоксичных препаратов. При продолжительном применении в высоких дозах существует риск развития агранулоцитоза, интерстициального гломерулонефрита, аллергических реакций. Препарат назначают взрослым по 350–500 мг 3 р/сут через 1,5 ч после еды. Детям назначают в зависимости от возраста от 60 мг до 500 мг 3 р/сут после еды. Максимальный курс лечения составляет 7 дней. Следует помнить, что парацетамол не действует на вирус, а оказывает исключительно симптоматическое (жаропонижающее, аналгезирующее) действие. Парацетамол широко применяется в разнообразных фармацевтических смесях с другими лекарственными веществами.

Салициламид. Является амидированным производным салициловой кислоты. Обладает аналгезирующим, противовос-

палительным и жаропонижающим свойствами. По своему действию и фармакологическим свойствам очень близок в другому салицилату — ацетилсалициловой кислоте. Он также блокирует циклооксигеназу, снижает количество ПГ, подавляет воспалительную реакцию, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает проницаемость капилляров и др. Салициламид при простудных заболеваниях назначают по тем же показаниям, что и аспирин, по 0,25–0,5 г 2–3 р/сут после еды. Детям назначают 0,4–0,5 г/сут на 1 год жизни. Противопоказания для назначения салициламида те же, что и для ацетилсалициловой кислоты.

Кроме представленных в перечне монопрепаратов, обладающих аналгезирующим, жаропонижающим и противовоспалительным свойствами, с аналогичной целью могут применяться другие НПВП, например мефенамовая кислота и др. При этом у некоторых из этих средств будет преобладать анальгетическое действие (кетанов, диклофенак, кетонал), у других — противовоспалительное (индометацин). Необходимо помнить, что все эти препараты способны вызывать нарушения слизистой оболочки желудка, повреждения печени и почек, угнетение кроветворения вплоть до агранулоцитоза. В этой связи продолжительность их применения не должна превышать 5–7 дней без контроля врача и исследования клеточного состава периферической крови.

Антиконгестанты. Как уже говорилось в начале главы, одним из самых частых симптомом гриппа и ОРВИ является насморк, проявляющийся не только истечением носового секрета, но и заложенностью носа вследствие отека слизистой оболочки. В этой связи большинству пациентов приходится прибегать к применению сосудосуживающих средств – антиконгестантов. В Регистре лекарственных средств России содержится 10 групп препаратов: инданазолин, ксилометазолин, морская вода, натрия хлорид, нафазолин, оксиметазолин, трамазолин, фенилэфрин. Внутри каждой группы предлагают от одного до 41 препарата, выпускаемого разными производителями. Некоторые из этих лекарственных средств представляют собой фармацевтические смеси с комбинированным действием.

Ксилометазолин. Наиболее широко на фармацевтическом рынке представлены препараты группы ксилометазолина. Чаще

всего они выпускаются под брендами: Галазолин, Ксилен, Ксилометазолин, Ринонорм, Риностоп, Тизин и др. Ксилометазолин по механизму действия относится к альфа-адреномиметикам. Механизм действия — возбуждение альфа-адренорецепторов. При местном нанесении на слизистую оболочку вызывает сужение сосудов, уменьшая местную гиперемию и отек. В результате увеличивается просвет носовых ходов и облегчается носовое дыхание. Действие наступает через несколько минут и продолжается в течение нескольких часов. Препарат выпускается в виде 0,1% раствора для взрослых и 0,05% раствора для детей. Наиболее популярными являются растворы в форме спрея. Попадая на слизистую оболочку, препарат оказывает местное действие, практически не всасываясь. При применении препаратов ксилометазолина, как и других альфа-адреномиметиков, следует помнить, что он несовместим с ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами. Препараты ксилометазолина следует назначать не чаще 2–3 раз в день и общая продолжительность его применения не должна быть больше 4 дней. При частом и/или продолжительном применении может возникнуть реверсивный эффект, проявляющийся сокращением продолжительности действия и увеличением эффективной дозы, т. е. развивается эффект, напоминающий привыкание или даже зависимость, избавиться от которой, порой, бывает довольно затруднительно.

Оксиметазолин. По химической формуле и свойствам близок к ксилометазолину. Выпускается под брендами: Називин, Африн, Назол, Оксиметазолин, Риностоп, Отривин и др. Выпускается в виде спрея, содержащего 0,05% раствор (для взрослых) или капель 0,01%, 0,025% раствор (для детей). Схема и продолжительность применения аналогичны таковым для ксилометазолина. Вместе с тем, препарат имеет несколько больше противопоказаний и не рекомендуется при закрытоугольной глаукоме, атрофическом рините, артериальной гипертензии, выраженном атеросклерозе, хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете и тиреотоксикозе. Препарат не назначают детям до года. В целом оксиметазолин хорошо переносится и действует несколько дольше, чем ксилометазолин. Побочных реакций, как правило, не возникает, хотя также возможен ревер-

сивный эффект, вследствие чего оксиметазолин не следует применять больше 4 дней.

Морская вода. Препарат представляет собой, по существу, раствор солей, содержащихся в морской воде, чаще всего Средиземного моря. Выпускается под брендами: Аква марис, Физиомер, Морская вода, Сиамер аква и др. Раствор способствует разжижению слизи и нормализации ее продукции бокаловидными клетками слизистой оболочки, способствует ее очищению. Сосудосуживающее действие выражено слабо. Применяется при легком вазомоторном рините, сухости слизистой оболочки носа либо как гигиеническая процедура очищения носовых ходов. Противопоказаний и побочного действия не описано.

Натрия хлорид. Производится в виде изотонического раствора. Применяется по тем же показаниям, что и морская вода.

Трамазолин (Лазолван Рино). По механизму действия относится к альфа-адреномиметикам. При местном применении уменьшает отечность слизистой оболочки полости носа, уменьшает заложенность носа при простуде любой этиологии и сенной лихорадке. Начало действия — через 5 мин, продолжительность действия — 8–10 ч. Выпускается в виде спрея, содержащего 1,17 мг/мл трамазолина, дополнительно содержит эвкалиптол — 7 мкг, *L*-ментол — 14 мкг и камфоры рацемической — 14 мкг. Препарат не следует применять детям до 6 лет, общая продолжительность лечения не должна превышать 7 дней.

Нафазолин. Производится под брендами: Санорин, Нафтизин и др. Относится к альфа-адреномиметикам. Возбуждает альфа$_1$- и альфа$_2$-адренорецепторы, вызывает вазоконстрикцию. Препарат также обладает противовоспалительным и противоотечным свойствами. При ринитах уменьшает приток крови к венозным синусам, облегчая тем самым носовое дыхание. Сосудосуживающее действие наступает через несколько минут и продолжается в течение нескольких часов. Противопоказания такие же, как и у всех альфа-адреномиметиков. В отличие от ксилометазолина, может вызывать кратковременное жжение слизистой оболочки носа. Препараты из группы нафазолинов выпускаются в виде 0,05 % (для детей) — 0,1 % (для взрослых) раствора. Препарат закапывают по 1–3 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в день. Общая

продолжительность курса не должна превышать 7 дней. При необходимости курс может быть повторен через 5–10 дней. Препараты группы нафазолина могут вызывать тошноту, тахикардию, головную боль, повышение артериального давления. При длительном применении может развиться толерантность к препаратам группы.

Индазолин (Фариал). Относится к группе альфа-адреномиметиков. Как и другие соединения этой группы, вызывает вазоконстрикцию и облегчает носовое дыхание за счет уменьшения притока крови к венозным синусам. Носовое дыхание нормализуется через несколько минут и действие сохраняется в течение нескольких часов. Выпускается в виде спрея или капель с содержанием 1,18 мг лекарственного вещества. Применяют взрослым и детям с 7 лет по 1 распылу или 2–3 капли в каждый носовой ход несколько раз в сутки на протяжении максимум 7 дней. Препарат не следует применять при гиперчувствительности, атрофическом рините, закрытоугольной глаукоме, гипертензии, беременности. Из побочных явлений следует отметить преходящую гиперсекрецию, тошноту, головокружение, затруднение дыхания, повышение артериального давления, тахикардию, першение в горле. В ответ на применение индазолина могут развиться аллергические реакции. При длительном применении может развиться толерантность к препарату.

Фенилэфрин. Альфа-адреномиметик. Производится под брендами: Мезатон, Релиф, Ирифрин, Назол, Фенилэфрина гидрохлорид и др. Препарат обладает широким спектром действия при системном применении. При местном применении в качестве антиконгестанта уменьшает отек и гиперемию слизистой оболочки носа, восстанавливает свободное дыхание, понижает давление в парананазальных полостях и в среднем ухе. В качестве топического средства препарат показан при гриппе и ОРВИ, поллинозе или иных аллергических заболеваниях, сопровождающихся развитием отека слизистой оболочки. Выпускается в виде назальных капель, содержащих 0,125 % раствор. Применяют: детям до года — по 1 капле каждые 6 ч, детям 1–6 лет — по 1–2 капли, детям старше 6 лет и взрослым – по 3–4 капли в каждый носовой ход каждые 6 ч. Местно препарат не следует применять дольше

3 дней. Побочные эффекты и противопоказания такие же, как и у других альфа-адреномиметиков. Фенилэфрин может применяться перорально в составе фармацевтических смесей.

Муколитики и противокашлевые средства. Вирусы гриппа и ОРВИ, как известно, являются пневмотропными, в силу этого непременным симптомом заболевания будет раздражение слизистой оболочки трахеи и бронхов, вызывающее сильный, порой изнурительный, преимущественно сухой, «лающий» кашель, а также воспалительные процессы в верхних и нижних дыхательных путях. В зависимости от тяжести заболевания и вирулентности возбудителя, поражения могут варьировать от избыточной секреции слизи до острого бронхита или даже вирусной или вирусно-бактериальной пневмонии [200]. В этой связи популярными компонентами симптоматической терапии респираторных вирусных инфекций являются противокашлевые препараты и муколитики. По данным R.W. Dal Negro и соавт. [155], более 55% больных гриппом или с гриппоподобными симптомами использовали противокашлевые и муколитические средства.

Противокашлевые средства включают как монопрепараты, так и лекарственные смеси, оказывающие различное действие на организм. Монопрепараты включают лекарственные вещества восьми групп согласно международным непатентованным названиям: **бутамират, кодеин, леводропропизин, окселадин, пентоксиверин, пренoксдиазин**.

Бутамират. Противокашлевое средство. Названия: Омнитус, Синекод, Коделак нео, Бутамирата цитрат, Пататус форте и др. Действующее вещество — 2-[2-(диэтиламино)этокси] этиловый эфир альфа-этилбензолуксусной кислоты цитрат. Бутамират снижает возбудимость кашлевого центра, обладает бронхорасширяющим, отхаркивающим и противовоспалительным действием, улучшает оксигенацию крови. Основное противокашлевое действие оказывает метаболит диэтиламиноэтоксиэтанол, образующийся в процессе биотрансформации бутамирата. Препарат применяют при лечении острого кашля любой этиологии. Бутамират выпускается в виде таблеток депо массой 0,05 г, капель для приема внутрь, содержащих 5 мг бутамирата цитрата в 1 мл, и сиропа с концентрацией 1,5 мг/мл.

После приема внутрь препарат быстро и полно всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация в плазме достигается в течение 1,5 ч. Период полувыведения составляет 6 ч (для сиропа) и 13 ч (для таблеток-депо). Препарат назначают взрослым и детям с 2 мес (в возрастной дозе). Бутамират хорошо переносится, побочные явления возникают очень редко в виде тошноты, поноса, головокружения. Препарат может сочетаться с муколитиками, например гвайфенезином.

Кодеин. Сильное противокашлевое средство, опиоидный наркотический анальгетик. Выпускается в виде чистого вещества и его солей: кодеина основания, кодеина фосфата гемигидрата и кодеина фосфата полугидрата. По химической структуре является 5-метилморфином, обладающим центральным противокашлевым свойством, обусловленным подавлением кашлевого центра на уровне «моста». ***Является наркотическим препаратом, отпускаемым исключительно по рецепту, оформляемому по специальным правилам.*** После приема внутрь быстро всасывается и подвергается биотрансформации, причем 10% введенной дозы превращается в морфин. Период полувыведения составляет 2,5–4 ч, блокада кашлевого рефлекса развивается в среднем через 30 мин и сохраняется 4–6 ч.

Препарат противопоказан при гиперчувствительности, бронхиальной астме, пневмонии, дыхательной недостаточности, алкогольной интоксикации, черепно-мозговых травмах, гипотензии, аритмии, эпилепсии, нарушениях функции печени и почек, гипокоагуляции, беременности. ***Препарат не назначается детям! В процессе приема кодеина может возникать наркотическая зависимость!*** Наряду с производством монопрепарата, существуют фармацевтические смеси, содержащие кодеин в виде основания или его солей. В дальнейшем эти препараты, по понятным причинам, не рассматриваются.

Леводропропизин — противокашлевое средство -(-)-(S)-3-(4 фенил-1-пиперазинил)-1,2-пропандиол. Выпускается под брендом Левопронт. Препарат оказывает противокашлевое действие преимущественно на периферии, подавляя высвобождение нейропептидов и гистамина, способствует уменьшению тяжести и частоты кашля. Оказывает умеренное бронхолитическое дей-

ствие. Выпускается в виде сиропа, содержащего 6 мг/мл. Назначается по 1 мл внутрь 1–3 раза в день; детям от 2 до 12 лет — по 1 мг/кг 1–3 раза в день с промежутком не менее 6 ч и не дольше 7 дней. Препарат противопоказан при гиперчувствительности, избыточном отделении мокроты, цилиарной дискинезии, выраженных нарушениях функции печени.

Окселадин. Противокашлевое средство, выпускается под брендами: Тусупрекс, Пакселадин. Химическое название: 2-[2-(диэтиламино)этокси] этиловый эфир альфа, альфа-диэтилбензолуксусной кислоты цитрат. Препарат центрального действия, угнетает кашлевой центр. При пероральном приеме быстро всасывается. Максимальная концентрация достигается через 4–6 ч. Производится в таблетках, покрытых оболочкой (10 и 20 мг), капсулах (40 мг) и в виде сиропа (2 мг/мл). Взрослым и детям с 15 лет окселадин назначают по 1 капсуле 2–3 р/сут, детям назначают сироп из расчета 1 мерная ложка на 10 кг массы тела/сут.

Препарат противопоказан при бронхоспазме, бронхоэктатической болезни, бронхиальной астме, бронхитах, сопровождающихся кашлем с трудно отделяющейся мокротой. ***Детям препарат назначают в исключительных случаях и только при сухом кашле!***

Пентоксиверин. Противокашлевое средство, выпускается под названием Седотуссин. Химическое название — 1-фенилциклопентанкарбоновой кислоты 2-[2-(диэтиламино)этокси]этиловый эфир (в виде цитрата). Препарат центрального действия, угнетает кашлевой рефлекс. Проявляет бронхолитическое (антихолинергическое) и местноанестезирующее действие. При пероральном приеме быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2–3 ч в зависимости от способа применения (перорально, ректально). Проходит через гистогематический барьер.

Назначается в виде раствора (взрослым и детям старше 14 лет) по 150 мг/сут в 3–4 приема, детям от 10 до 14 лет по 15 мл 3–4 р/сут, от 4 до 10 лет — по 10 мл 3 р/сут, от 1 до 4 лет — 1,5–3 мг/кг. Препарат выпускается также в виде суппозиториев для детей. Детям в возрасте 2–6 лет назначается по 1–2 суппозитория в сутки, старше 6 лет — по 1 суппозиторию 3 р/сут, детям

1–2 лет — 1 суппозиторий в сутки. Пентоксивирин следует назначать только при сухом кашле. На период лечения необходимо воздерживаться от приема алкоголя.

Пренoксдиазин. Противокашлевый препарат, производимый под брендом либексин. Химическое название: 1-[2-[3-(2,2-дифенилэтил)-1,2,4-оксидиазол-5-ил]этил] пиперидин (в виде гидрохлорида или гибензата). Это противокашлевый препарат периферического действия, блокирующий периферические звенья кашлевого рефлекса за счет местноанестезирующего свойства. Он уменьшает раздражимость периферических кашлевых рецепторов, оказывает бронхорасширяющее действие. Пренoксдиазин может незначительно снижать активность дыхательного центра, не вызывая сопутствующего угнетения дыхания. Противокашлевой эффект примерно равен эффекту кодеина, но при этом к пренoксдиазину не развивается привыкания или зависимости.

Препарат показан при сухом кашле, сопровождающем воспалительные процессы в верхних дыхательных путях (фарингит, ларингит). Его могут принимать больные с хроническим и острым бронхитом, бронхопневмонией, эмфиземой, бронхиальной астмой, а также при ночном кашле у пациентов с сердечной недостаточностью.

Выпускается в таблетках по 0,1 г, покрытых пленочной оболочкой. Пренoксдиазин принимают внутрь не разжевывая по 0,1 г 3–4 р/сут, в тяжелых случаях дозу допускается увеличивать до 0,2 г на прием. Детям препарат назначают с осторожностью в дозе 25–50 мг. Максимальная суточная доза для взрослых — 0,9 г, детям — 0,2 г.

Препарат противопоказан при повышенной чувствительности, состоянии после ингаляционного наркоза, при обильной бронхиальной секреции. В целом пренoксдиазин переносится хорошо, случаи передозировки не описаны. Препарат не следует принимать одновременно с муколитиками.

Муколитики и отхаркивающие. Кроме лечения препаратами, облегчающими или блокирующими кашель (один из самых частых симптомов), исключительно важным этапом терапии респираторных инфекций является разжижение и элиминация мокроты. С этой целью применяется особая группа препаратов,

функция которых — очищение легких от избыточно секретируемой мокроты, которая может существенно затруднить легочный газообмен. Группа муколитиков (отхаркивающих) представлена в РЛС 27 основными группами с МНН, включающими: **экстракт корней алтея лекарственного, амброксол, аммония глицирризинат, аммония хлорид, плоды и масло плодов аниса обыкновенного, ацетилцистеин, побеги багульника болотного, бромгексин, гвайфенезин, девясила корневища и корни, душицы обыкновенной трава, карбоцистеин, месна, миртол, плоды можжевельника, натрия бензоат, экстракты плюща обыкновенного, экстракт листьев подорожника, корни солодки, почки сосны обыкновенной, терпингидрат, триамфеникола глицинат ацетилцистеинат, тимьяна обыкновенного травы экстракт, тимьяна ползучего экстракт, масло эвкалипта, эрдостеин.** Указанные группы включают более 150 препаратов под разными названиями. Кроме того, существует примерно столько же фармацевтических смесей.

Как можно видеть, приведенные фармацевтические группы включают как химически синтезированные, так и галеновы препараты. Детальное рассмотрение этой обширной группы выходит далеко за рамки монографии, поэтому мы остановились преимущественно только на тех препаратах, которые наиболее часто применяются в качестве средств терапии проявлений со стороны верхних и нижних дыхательных путей, развивающихся при гриппе и ОРВИ, уделив основное внимание химически чистым синтетическим препаратам. Отметим также, что бóльшая часть описываемых препаратов входит также в состав фармацевтических смесей, которые мы кратко рассмотрим во второй части главы.

Химически синтезированные монопрепараты

Амброксол. Секретомоторное, секретолитическое, отхаркивающее средство.

Химическое название: транс-4-[[(2-амино-3,5-дибромфенил) метил]амино]циклогексанол гидрохлорид. Производится под брендами: Амбробене, Лазолван, Амбросан, Бронхорус, Флава-

мед, Амбросол, Дефлегмин, Амброксол, Мукоброн, Ремеброкс и др. Амброксол стимулирует образование трахеобронхиального секрета пониженной вязкости вследствие изменения структуры мукополисахаридов мокроты и повышает секрецию гликопротеинов. Кроме того, амброксол стимулирует мукоцилиарный транспорт, повышает синтез и секрецию сурфактанта, одновременно блокируя его распад.

Выпускается в таблетках по 0,03 г, 100 мл сиропа по 3 мг/мл, 100 мл раствора для приема внутрь и ингаляций по 7,5 мг/мл. Способ применения: внутрь во время еды, запивая жидкостью. Сироп 0,3 мг/мл: по 10 мл 2–3 р/сут (взрослым и детям старше 12 лет), детям 6–12 лет — 5 мл 2–3 р/сут, детям 2–6 лет — 2,5 мл 3 р/сут, детям до 2 лет — 2,5 мл 2 р/сут. При увеличении концентрации лекарственного вещества в сиропе в 2 раза, доза соответственно снижается в 2 раза. Курс приема препарата не должен превышать 4–5 дней. Препарат в виде таблеток принимают после еды взрослые по 1 штуке 3 р/сут. При необходимости дозу допустимо увеличить в 2 раза. Раствор для приема внутрь взрослым можно применять по 100 капель (4 мл), добавляя его в чай, соки, молоко или воду 3 р/сут. Детям старше 6 лет по 2 мл (50 капель) 2–3 р/сут, от 2 до 6 лет — по 1 мл (25 капель) 3 р/сут, детям до 2 лет — по 1 мл (25 капель) 2 р/сут. Препарат противопоказан при гиперчувствительности и в I триместр беременности. Амброксол переносится, как правило, хорошо. Возможны аллергические реакции.

Химические и галеновые препараты, содержащие солодку. В эту группу входят как химически идентифицированные препараты, например аммония глицирризинат, так и многочисленные экстракты, отвары, настои из корня солодки (сироп корня солодки), кроме того, экстракт корня солодки входит в состав лекарственных смесей и сборов (Амтерсол). Препараты солодки обладают широким спектром действия, включающим способность производных глицирризиновой кислоты разжижать слизистый секрет в бронхах, усиливая его эвакуацию. Однако кроме муколитических и отхаркивающих свойств, препараты солодки обладают выраженным противовоспалительным свойством. В основе этого лежит способность глицирризатов ингибировать высвобождение фактора

трансляции *NF*-к*B* одновременно со снижением активности *MARK* с сигнального каскада при стимуляции агонистами *TLR*9 и *TLR*4. В ответ на эти реакции наблюдается индукция противовоспалительных генов, таких как липокортин-1, секреторного лейкоцитарного протеиназного ингибитора и *IL*-1 рецепторного антагониста [354, 385]. В ряде работ показано также противовирусное действие препаратов солодки [60, 98, 169]. Таким образом, можно полагать, что применение глицирризатов при гриппе может не только усиливать отхождение избыточной мокроты, способствовать снижению интенсивности кашля, но и оказывать, как минимум, дополнительное противовоспалительное действие, улучшая исход заболевания и ускоряя реконвалесценцию.

Что касается муколитического действия, с этой целью можно использовать любой препарат солодки, причем в большей мере этой цели отвечает галеновый препарат — сироп из корня солодки. Сироп содержит экстракт корня солодки густого 4 г в растворе сахарного сиропа с небольшим содержанием спирта этилового. Препарат принимают внутрь после еды: взрослые по 1 десертной ложке 3 раза в день, детям до 2 лет — по 1 капле на год жизни 2–3 раза в день, детям от 2 до 12 лет — по половине чайной ложки 2–3 раза в день, детям старше 12 лет — по 1 чайной ложке 3 раза в день. Продолжительность курса — до облегчения симптомов поражения респираторного тракта, но не дольше 7 дней. Сироп, как правило, хорошо переносится, побочные реакции в виде аллергических реакций возникают редко и быстро исчезают после отмены препарата. При приеме сиропа солодки в рекомендованных дозах и курсе симптомов альдостеронизма не возникает.

Ацетилцистеин — один из наиболее активных препаратов, обладающих муколитической активностью. Химическое название — *N*-ацетил-*L*-цистеина натриевая соль. Выпускается под брендами: АЦЦ, Флуимуцил, Ацетилцистеин, Викс актив экспектомед, Мукомист, Муконекс, Экзомюк, Мукобене, Ацестин и др. При пероральном приеме ацетилцистеин разжижает мокроту, способствует ее отхаркиванию, уменьшает воспалительные явления в бронхах, улучшает химический состав бронхиального секрета, повышает синтез сурфактанта. Обладает антитоксическим и антиоксидатным действием. Препарат показан и широко приме-

няется при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся образованием вязкой мокроты с присоединением бактериальной и/или вирусной инфекции. Типичными примерами подобных заболеваний являются грипп и ОРВИ, осложненные острым бронхитом, обструкцией бронхов, пневмонией. Препарат выпускается в форме шипучих таблеток по 0,6 г. Применяется по 1 таблетке 1 раз в день на протяжении 7–10 дней. Кроме того, препарат выпускается в виде гранулята для приготовления раствора для ингаляций, а также растворов для внутримышечного и внутривенного введения. Однако именно разработка пероральной формы в виде шипучих таблеток получила наибольшее признание как у врачей, так и особенно у пациентов. Ацетилцистеин противопоказан при язвенной болезни желудка в фазе обострения, в периоды беременности и лактации, а также при гиперчувствительности. Ацетилцистеин нельзя применять одновременно с противокашлевым средствами из-за риска развития застойных явлений, обусловленных подавлением кашлевого рефлекса. Препарат можно комбинировать с другими муколитическими средствами. Препарат хорошо переносится, побочные эффекты и нежелательные реакции встречаются редко или даже очень редко.

Бромгексин. Относится к группе секретолитиков и стимуляторов дыхательных путей. Химическое название: 2-амино-3,5-дибром-*N*-циклогексил-*N*-метилбензометанамин (в виде камсилата или гидрохлорида). Производится под брендами: Бромгексин (Берлин Хеми), Флегамин, Бромгексина гидрохлорид, Солвин, Флекоксин, Бронхотил и др. Препарат представляет собой муколитик местного действия. Муколитический эффект связан с деполимеризацией мукополисахаридов, сопровождающейся разжижением мокроты и облегчением очищения от нее бронхиального дерева. Кроме того, бромгексин оказывает слабое противокашлевое действие. Поэтому слоган фирмы: «Когда кашляешь, прими Бромгексин Берлин Хеми» не совсем точен.

Препарат показан при всех состояниях, сопровождающихся образованием в бронхах густой вязкой мокроты. Это могут быть ОРВИ, особенно осложненные острым или хроническим бронхитом, пневмония, обструктивные состояния и пр. Препарат не назначают в I триместр беременности, в период лактации. Выпу-

скается в таблетках по 0,008 г и в сиропе по 4 мг/5 мл. Бромгексин применяют внутрь независимо от приема пищи по 1–2 таблетки 3–4 раза в день. Детям назначают препарат в виде сиропа: от 3 до 5 лет — 2 мг, от 6 до 14 лет — 4 мг. Курс лечения — от 4 до 28 дней. Препарат хорошо переносится и отнесен к группе средств безрецептурного отпуска. Бромгексин не следует применять одновременно с противокашлевыми препаратами во избежание застоя слизистого секрета. При приеме бромгексина следует применять большое количество жидкости с целью потенцирования процесса отхаркивания слизистого секрета.

Карбоцистеин — муколитик местного действия. Изменяет биохимические и физические свойства слизи, увеличивает синтез сиаломуцинов, снижает слизеобразование. Производится под брендами: Флуифорт, Бронхобос, Флюдитек, Карбоцистеин, Либексин муко, Мукосол, Мукодин, Мукопронт, Бронкатар. Препарат показан при бронхолегочных заболеваниях разной этиологии, сопровождающихся секрецией вязкой трудноотделяемой мокроты. Производится в капсулах по 375 мг и в сиропе, содержащем 25 мг/мл или 50 мг/мл. Назначается внутрь по 2 капсулы или 3 чайных ложки сиропа 50 мг/мл. Детям до 5 лет назначают по ½ чайной ложки средства, содержащего 25 мг/мл, 4 раза в день, от 5 до 12 лет — тот же сироп, но по 1 чайной ложке, сиропа, содержащего 50 мг/мл, или 2 чайных ложки сиропа, содержащего 25 мг/мл. Общая продолжительность лечения при гриппе и ОРВИ — 5–7 дней. Противопоказания: гиперчувствительность, сахарный диабет (сироп, содержащий сахарозу), язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, нарушения функции почек, беременность и кормление грудью. Препарат потенцирует действие эуфиллина и повышает активность глюкокортикоидных гормонов.

Представленные муколитики производятся и применяются в основном в виде монопрепаратов. Однако с целью подавления кашля и разжижения мокроты применяют большое количество лекарственных сборов и смесей преимущественно галеновых препаратов. Некоторые, наиболее распространенные сборы и смеси будут рассмотрены во второй части главы.

Антигистаминные препараты. Препараты этой группы предназначены не только для облегчения некоторых симптомов

гриппа и ОРВИ, но и для лечения проявлений ринита. Иначе говоря, это средства, потенцирующие действие антиконгестантов, а порой, и заменяющие эту группу лекарственных сресть. Семейство антигистаминных препаратов включает более 40 препаратов разных производителей. Здесь мы рассмотрим только два из них: **мометазон и клемастина фумарат**.

Мометазон (Дезринит). Глюкокортикоидный препарат заслуживает особого упоминания. Выпускается в виде назального дозированного спрея, содержащего 50 мкг гормона в одной дозе. Выше уже отмечалось, что при длительном или частом применении альфа-адреномиметиков в качестве антиконгестантов может сформироваться толерантность, проявляющаяся реверсивным эффектом, при котором продолжительность действия препарата с нескольких часов сокращается до одного или даже до 30 мин. В тяжелых случаях антиконгестант не действует совсем, что причиняет больному неудобство в виде полной заложенности носовых ходов и затруднения или невозможности носового дыхания. Аналогичные симптомы могут наблюдаться и при хроническом и/или аллергическом рините.

В этих случаях препаратом выбора может оказаться топический глюкокортикоид мометазон в виде дозированного спрея. Как правило, препарат эффективен даже при выраженном реверсивном эффекте или неэффективности альфа-адреномиметика. Микродоза, применяемая непосредственно на слизистую оболочку носа, не вызывает каких-либо эффектов, характерных для системного применения глюкокортикоидов. Препарат оказывает выраженное противовоспалительное и противоотечное действие. Мометазон назначается по два впрыскивания 2 раза в день, по мере снижения симптоматики дозу следует уменьшать. В типичных случаях для устранения реверсивного эффекта достаточно применения спрея Дезринита в течение 3–4 дней. Вместе с тем, даже более продолжительное применение не вызывает системных глюкокортикоидных эффектов и не вызывает усиления реверсивного действия антиконгестантов. Однако если антиконгестанты оказывают надлежащее действие, Дезринит не применяют.

Клемастина фумарат. Антигистаминное средство, блокатор H_1-гистаминовых рецепторов. Производится под брендами:

Тавегил, Клемастин, Ривтагил, Клемастин эском. Механизм действия клемастина связан с блокадой H_1-гистаминовых рецепторов и *М*-холинорецепторов. Результат этих свойств реализуется через подавление чихания и кашля, а также снижение секреторной активности слизистой оболочки (эффект «подсушивания» за счет антисеротонинового действия препарата). В целом этот препарат, не влияя на динамику самой вирусной инфекции, способен облегчить некоторые симптомы и снизить общую тяжесть заболевания. Выпускается в таблетках, содержащих 1 мг клемастина фумарата. Способ применения: внутрь взрослым и детям старше 12 лет —— по 1–2 таблетке утром и вечером. При необходимости доза может быть увеличена до 6 таблеток. Детям в возрасте 6–12 лет назначают по 0,5–1 таблетке перед завтраком и на ночь. Противопоказания: гиперчувствительность, возраст до 6 лет, беременность, грудное вскармливание. При лечении клемастином не следует употреблять алкоголь, а также седативные и снотворные средства. Целесообразно воздерживаться от управления автотранспортом. Препарат не показан при лечении заболеваний нижних дыхательных путей (пневмонии, бронхиальной астмы).

Кроме перечисленных препаратов, в терапии гриппа и ОРВИ могут применяться и другие лекарственные средства, назначение которых зависит от состояния больного, наличия сопутствующей патологии и пр. В любом случае оно должно быть комплексным и оптимальным образом купировать существующую симптоматику. С этой целью препараты могут комбинироваться в различных сочетаниях, которые, в свою очередь, могут быть простой смесью непротиворечивых средств, например антипиретики-анальгетики и антиконгестанты, либо взаимно усиливать свое лекарственное действие, наиболее часто это наблюдается в многокомпонентных сборах лекарственных трав и галеновых препаратов.

Многокомпонентные смеси и сборы. Спектр этих средств очень широк и сколько-нибудь подробная характеристика каждого из таких сборов — задача практически не реализуемая. Вместе с тем, чтобы как-то осветить имеющиеся средства, была сформирована сводная таблица некоторых многокомпонентных средств, наиболее часто применяемых при гриппе и ОРВИ (*табл. 7*).

Таблица 7. **Некоторые многокомпонентные лекарственные композиции, применяемые при профилактике и лечении гриппа и ОРВИ (https://www.rlsnet.ru/)**

Наименование	Состав	Лекарственная форма	Способ применения, примечание
Смеси и сборы против основных симптомов гриппа и ОРВИ			
Аквацитрамон	Кислота ацетилсалициловая 360 мг; парацетамол 270 мг; кофеин 45 мг	Гранулят для приготовления раствора	3 г гранул внутрь. Анальгетики-антипиретики и психостимулятор
Анвимакс	Парацетамол 360 мг; аскорбиновая кислота 300 мг; кальция глюконата 100 мг; римантадина гидрохлорид 50 мг; рутозида тригидрат (в пересчете на рутозид) 20 мг; лоратадин 3 мг	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь	Растворить содержимое пакетика в воде; принимать по 1 пакетику 2–3 раза в день, не более 5 дней. Анальгетик-антипиретик+противоаллергические средства+противовирусное+ +ангиопротектор+витамин *С*
Антигриппин	Парацетамол 500 мг; хлорфенамина малеат 10 мг; аскорбиновая кислота 200 мг	Порошок для приготовления раствора для питья	Содержимое пакета растворить в воде. Принимать по 1 пакету 2–3 раза в день. Анальгетик-антипиретик+антиаллергическое средство+витамин *С*
Антигриппин-Анви	Капсула А: аскорбиновая кислота 300 мг; ацетилсалициловая кислота 250 мг; рутозида тригидрат (в пересчете на рутозид) 20 мг	Капсулы	Внутрь после еды 2–3 раза в день до исчезновения симптомов. Анальгетик-антипиретик+ангиопротектор+антигистаминное средство+витамин *С*+ +антиаллергическое средство

	Капсула Б: метамизола натрия моногидрат 250 мг; кальция глюконата моногидрат 100 мг; дифенгидрамина гидрохлорид 20 мг		
Аскофен	Ацетилсалициловая кислота 200 мг; парацетамол 200 мг; кофеин 40 мг	Таблетки	По 1–2 табл. 2–3 раза в день. Анальгетик-антипиретик+НПВП+ +психостимулятор
Гриппостоп	Парацетамол 280 мг; кислота аскорбиновая 100 мг; фенирамина малеат 10 мг	Порошок для приготовления раствора	Содержимое пакетика растворяют в воде. По 1 пакетику от 2 до 4 раз в день. Анальгетик-антипиретик+ +антигистаминный препарат+витамин *С*
Гриппостад	Парацетамол 600 мг; аскобиновая кислота 160 мг; кофеин 25 мг; хлорфенамина малеат 2,5 мг. Существуют смеси иного состава, всегда с парацетамолом, но без кофеина или хлорфенамина	Капсулы; иные смеси под брендом Гриппостад выпускаются в порошке для приготовления раствора для питья	По 2 капсулы 3 раза в день. Порошок растворяют в воде, принимают по 1 порошку 3–4 раза в день. Анальгетик-антипиретик+витамин *С*+ +психостимулятор+антигистаминный препарат
Ибуклин	Ибупрофен 400 мг; парацетамол 325 мг	Таблетки	По 1 табл. 3 раза в день после еды. НПВП+анальгетик-антипиретик
Ибуклин юниор	Ибупрофен 100 мг; парацетамол 125 мг	Таблетки диспергируемые	Растворить 1 табл. в 5 мл воды. Детям 3–6 лет — 3 табл./сут; 6–12 лет — до 6 табл./сут. НПВП+ анальгетик-антипиретик

Продолжение табл. 7

Наименование	Состав	Лекарственная форма	Способ применения, примечание
Инфлюнет	Парацетамол 350 мг; аскорбиновая кислота 300 мг; янтарная кислота 120 мг; рутозида тригидрат (в пересчете на рутозид) 20 мг; фенилэфрина гидрохлорид 5мг	Порошок для приготовления раствора для питья, пакетики	Растворить в воде. Принимать по 1 пакетику 4 раза в день не более 3 дней. Анальгетик-антипиретик+витамин *С*+ +субстрат клеточного дыхания+ +ангиопротектор+ антиконгестант
Каффетин лайт	Парацетамол 250 мг; пропифеназон 210 мг кофеин 50 мг	Таблетки	Взрослым по 1 табл. 3–4 раза в сут. Детям старше 14 лет — по ¼–½ табл. 1–4 раза в сут. Курс — 5 дней. Анальгетики-антипиретики+ +психостимулятор
Колдрекс	Парацетамол 500 мг; фенилэфрин гидрохлорид 5 мг; кофеин 25 мг; терпингидрата 20 мг; аскорбиновой кислоты 30 мг	Таблетки	Взрослый и детям с 12 лет — 2 табл. 4 раза в день; детям 6–12 лет — 1 табл. 4 раза в день. Анальгетик-антипиретик+ +антиконгестант+психостимулятор
Колдакт	Фенилпропаноламина гидрохлорид 50 мг; хлорфенирамина малеат 8 мг	Капсулы пролонгированного действия	Взрослым и детям старше 12 лет по 1 капсуле каждые 12 ч 1–3 дня. Противоаллергическое средство
Нурофен	Может содержать только ибупрофен 200–400 мг или парацетамол 200–400 мг	Таблетки, капсулы, суппозитории	Применяется по 1 табл. (капсуле) 1–3 раза в сут, детям — согласно инструкции по применению

Темпалгин	Метамизол натрия 500 мг; триацетонамин-4-толуенсульфонат (темпидон) 20 мг	Таблетки, покрытые оболочкой	По 1 табл. 3 раза в сутки, но не более 3 дней. Анальгетик-антипиретик+анксиолитик
Триалгин	Кофеин безводный 50 мг; метамизол натрия моногидрат 300 мг; фенобарбитал 10 мг	Таблетки	По 1 табл. 2–3 раза в день 5–7 дней. Анальгетик-антипиретик+нейролептик
Флюкомп	Парацетамол 650 мг; фенирамина малеат 20 мг; фенилэфрина гидрохлорид 10 мг	Порошок для приготовления раствора	Содержимое 1 пакетика растворить в стакане воды. Принимать не более 4 пакетиков в сут. Анальгетик-антипиретик+антиконгестант+антигистаминный препарат
Цитрамон	См. Аквацитрамон и Аскофен		
Смеси и сборы с противокашлевым, отхаркивающим и муколитическим действием			
Гербион сироп подорожника	Экстракт листьев подорожника 1,25 г; экстракт цветков мальвы 1,25 г; аскорбиновая кислота 0,0657 г	Сироп	Взрослым и детям с 14 лет по 10 мл 3–5 раз в сут. Детям 1–14 лет — 5 мл 3 раза в сутки 2–3 нед. Противовоспалительное, отхаркивающее, противомикробное
Бронхикум	Аммиачный экстракт травы тимьяна жидкий	Пастилки, сироп	По 1–2 пастилки 3 раза в день. Сироп — по 5–10 мл 3 раза в день. Отхаркивающее
Бронхолитин, Бронхотон	Глауцина гидробромид 5,75 мг; эфедрина гидрохлорид 4,60 мг; масло базилика 5,75 мг	Сироп	Взрослые и дети с 10 лет — 1 мл 3–4 раза в день. α-адрено- +β-симпатомиметики
Таблетки от кашля, Термопсол	Термопсиса ланцетного 0,0067 г; натрия гидрокарбоната 0,250 г	Таблетки	По 1 табл. 3 раза в день 3–5 дней. Отхаркивающее

Окончание табл. 7

Наименование	Состав	Лекарственная форма	Способ применения, примечание
Пертуссин	Экстракт чабреца 12 г; калия бромид 1 г	Сироп	1 ст. ложка 3 раза в день. Отхаркивающее+успокаивающее
Мукалтин	Экстракт корня алтея 0,05 г; натрий двууглекислый	Таблетки	По 1–2 табл. 3–4 раза в сут. Противокашлевое
Стоптуссин	Бутамирата цитрат 4 мг; гвайфенезин 100 мг	Таблетки, капли	Внутрь 0,5–1,5 табл. 4 раза в день в зависимости от массы тела. Противокашлевое+муколитик
Геделикс	Экстракт листьев плюща; дополнительно: масло аниса	Сироп, капли	Сироп — 5 мл 3 раза в день, детям — 2,5 мл 3 раза в день. Отхаркивающее и муколитическое
Эвкабал	Экстракт листьев подорожника; экстракт тимьяна	Сироп	1–2 ст. ложки 4–5 раз в день. Отхаркивающее и муколитическое
Доктор МОМ	Экстракты: адхатоды васики 600 мг; алоэ барбадосского 500 мг; базилика священного 1000 мг; девясила кистецветного 200 мг; имбиря лекарственного 100 мг; куркумы длинной 500 мг; паслена индийского 200 мг; перца кубебы 100 мг; солодки голой 600 мг; терминалии белерики 200 мг; левоментол 60 мг	Сироп	Взрослым и детям после 14 лет — 5–10 мл 3 раза в день; детям от 3 до 5 — по ½ чайной ложки 3 раза в день; детям от 6 до 14 лет — по 1 чайной ложке 3 раза в день. Отхаркивающее, муколитическое, противововоспалительное

Как можно видеть, в табл. 7 приведены далеко не все препараты, находящиеся в лекарственном обороте. Были намеренно опущены лекарственные смеси и сборы, содержащие кодеин и декстраметорфан, поскольку оборот этих лекарств строго ограничен. Мы считаем, что ассортимент представленных лекарственных препаратов полностью покрывает типичные потребности в эффективных средствах для симптоматической терапии гриппа и ОРВИ. Средства, содержащие сильнодействующие и наркотические лекарственные вещества, показаны в особых случаях, когда все иные препараты неэффективны или состояние больного требует неотложного применения сильнодействующих средств. Стоит отметить, что в большинстве случаев комплексные симптоматические средства представляют собой фармацевтические смеси, каждый компонент которых действуют независимо от остальных. Например, НПВП оказывают противовоспалительное и аналгезирующее действие, но не обладают антиконгестантными или муколитическими свойствами. В этом случае достичь одновременно нескольких эффектов возможно при механическом сложении нескольких лекарственных веществ с разными механизмами действия. При необходимости получения аддитивного действия применяются комплексные препараты.

ГЛАВА 7. КОМПЛЕКСНЫЙ ПРЕПАРАТ «ЦИТОВИР-3»

Как уже было показано выше, арсенал средств, применяемых при профилактике и лечении гриппа и ОРВИ, весьма широк и насчитывает несколько сотен препаратов, выпускаемых под брендами многих фармпроизводителей. Тем не менее, эта группа инфекций, в целом называемая воздушно-капельными или респираторными вирусными инфекциями, и в настоящее время не утратила своей актуальности. В данной работе уже обсуждались причины такого состояния дел, отметим из них только две: большое количество циркулирующих серотипов и значительная антигенная изменчивость возбудителей. Оба этих фактора делают почти невозможным создание эффективных вакцин. Кроме того, в терапии любой инфекции существует, по меньшей мере, два основных подхода: первый — классическое уничтожение, или элиминация возбудителя, второй — репарация повреждений, вызванных инфекционным процессом. Что касается первой задачи, она решается прямыми противовирусными средствами.

Прежде чем обсуждать вторую задачу лечения инфекций — восстановление постинфекционного нарушения функций органов и систем, — стоит вспомнить некоторые механизмы патогенеза вирусной инфекции. Хорошо известно, что в развитии любого инфекционного заболевания существенное значение имеет генерация свободных радикалов и оксида азота, причем эта их роль в инфекционном процессе отнюдь неоднозначная. Так, если антимикробная активность этих соединений может оказывать положительное влияние на течение бактериальных инфекций, то

в отношении вирусных инфекций они зачастую оказывают выраженое негативное воздействие [84]. Активная генерация свободных радикалов и $NO^{\cdot}$ посредством индуцибельной *NO*-синтазы вызывает подавление иммунного ответа хозяина на патогенный вирус и способствует генерации квазивидов вирусов, приобретающих способность «ускользания» из-под иммунного надзора. Не случайно фармакологическое регулирование процессов свободнорадикального окисления рассматривается в качестве нового терапевтического подхода, способствующего уменьшению негативных последствий перенесенных вирусных инфекций [131].

В этой связи одним из современных подходов к решению данной задачи, применительно к профилактике и лечению гриппа и ОРВИ, является разработка методов фармакологической терапии, учитывающей особенности развития заболевания и возможности воздействия на ключевые звенья патогенеза. Метод основан на модуляции факторов врожденного иммунитета, участвующих в регуляции ключевых факторов внутриклеточного регуляторного каскада, а также оптимизации функционирования ключевых антиоксидантных механизмов, нейтрализующих токсичные продукты жизнедеятельности вирусов. Реализация этой идеи стала возможной в результате сочетанного применения трех известных фармакологических препаратов: ***аскорбиновой кислоты**, **бендазола** и **тимогена*** (дипептида *glu-trp*).

Аскорбиновая кислота (витамин *C*). С момента публикации в 1975 г. на русском языке книги Л. К. Полинга (L. C. Pauling) «Витамин С и здоровье» [323] прошло более 40 лет. За это время были опубликованы сотни статей по применению аскорбиновой кислоты при респираторных инфекциях, содержащих информацию *pro et contra*. Тем не менее, в последнее время в литературе появляется все больше информации, свидетельствующей о позитивной роли аскорбиновой кислоты в профилактике различных заболеваний вирусной этиологии. Подобная роль этого важнейшего с биологической точки зрения соединения обусловлена его выраженными антиоксидантными свойствами [315]. К тому же, аскорбиновая кислота является ферментативным кофактором для многих физиологических реакций [82, 132, 129]. Существенно и то, что аскорбиновая кислота представляет собой соединение,

играющее активную биологическую роль, обеспечивающую нормальное функционирование внутриклеточных регуляторных каскадов [117, 296, 367]. Известно также, что аскорбиновая кислота способна оптимизировать и усиливать функции эпителиальных барьеров, в том числе верхних отделов респираторного тракта и трахеобронхиального дерева, затрудняя процессы связывания вируса с клетками эпителиальной выстилки трахеи и бронхов. При развитии инфекционного процесса аскорбиновая кислота способна накапливаться в фагоцитах, усиливая основные функции этих клеток, такие как хемотаксис, фагоцитоз, микробицидность.

Менее понятна роль аскорбиновой кислоты в лимфоцитах, хотя известно, что она усиливает дифференцировку и пролиферацию *T*- и *B*-клеток [132, 190, 364]. Показано, что добавление витамина *C* в пищевой рацион может способствовать профилактике и ускоренному выздоровлению при респираторных и системных вирусных инфекциях [18, 101, 197]. Принято считать, что доза препарата, обладающая профилактической эффективностью, варьирует в пределах 100–200 мг/сут [198]. Особый интерес представляет роль, которую играет аскорбиновая кислота в патогенезе гриппа и других респираторных вирусных инфекций [438]. В частности, было показано, что витамин *C*, хотя и не уменьшает среднюю частоту простудных заболеваний у населения в целом, но почти вдвое снижает уровень респираторной заболеваемости у физически активных людей [196].

Аскорбиновая кислота не только участвует в антиоксидантной защите, но и оказывает модулирующее действие на ключевые факторы внутриклеточного регуляторного каскада. В частности, было установлено, что витамин *C* способен подавлять активацию фактора трансляции *NF*-к*B* и последующую экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как *IL*-1 и *TNF*α [116, 118]. Как известно, исследование роли витамина *C* в патогенезе вирусной инфекции затруднено тем обстоятельством, что большинство млекопитающих, кроме морских свинок и приматов, способны к эндогенному синтезу аскорбиновой кислоты, вследствие чего у них не удается экспериментально вызвать контролируемый гипо- или авитаминоз *C*. Методическое решение проблемы стало

возможным после выведения мышей, нокаутных по *gulo*-фактору (*gulo*$^{-/-}$). Эти животные оказались неспособными к эндогенному синтезу аскорбата. Показано, что без добавления аскорбиновой кислоты в пищу таких животных, ее содержание в крови снижалось в среднем на 10–15 % в течение 2 нед [240]. Авторы показали, что заражение *gulo*$^{-/-}$ мышей сопровождалось в среднем 13-кратным ростом вирусной нагрузки по сравнению с обычными животными (p<0,01). Добавление в питьевую воду нокаутных мышей аскорбата в концентрации 3 г/л сопровождалось снижением вирусной нагрузки до уровня, сопоставимого с таковым у интактных животных. Заражение нокаутных *gulo*$^{-/-}$ мышей вирулентным штаммом вируса гриппа *А/Гонконг*/1/68 (*H*3*N*2) сопровождалось выработкой *IL*-1α, *IL*-1β, *TNF*α и увеличением клеточности бронхоальвеолярного лаважа. При этом на фоне усиления провоспалительной активности у нокаутных животных наблюдалось снижение выработки *IFN*-α и *IFN*-β. Авторами отмечено, что аналогичные зависимости наблюдались при заражении мышей адаптированным и неадаптированным (диким) штаммами вируса гриппа.

Эти результаты были подтверждены другой группой авторов [141], показавших, что внутрибрюшинное введение нокаутным мышам аскорбата в дозе 3 мг/г 2 раза в день в течение 14 дней сопровождалось большей выживаемостью, меньшей потерей массы тела и одновременным снижением титра вируса в ткани легких, причем уровни *IL*-6 и *IFN*-α в опытной группе (*gulo*$^{-/-}$) были ниже, чем в контрольной. Эти данные в части секреции *IFN*-α несколько противоречат сложившемуся мнению относительно способности аскорбата, вводимого на фоне респираторной инфекции, индуцировать экспрессию и синтез *IFN*-α [240]. Считается, что в основе этого эффекта лежит активация *IRF*-3 и *IRF*-7, вызванная адаптерным киназным комплексом *IKK: IKKε/TBK*-1, являющимся компонентом вирус-активированной киназы [203].

Эти результаты убедительно показывают значимую роль аскорбиновой кислоты в патогенезе вирусной инфекции и являются основанием для применения аскорбата, в том числе алиментарным путем, для аттенуации патологического процесса. Экспериментальные исследования и опыт клинического применения

показали, что минимальное количество витамина *C*, необходимое для насыщения плазмы и усиления противовирусной защиты для человека, составляет 100–200 мг/день [196].

Таким образом, первичное предположение о возможном модулирующем влиянии аскорбиновой кислоты на этиопатогенетические механизмы респираторной вирусной инфекции, путем изменения активности сигнальных систем клетки, которые обеспечивают как профилактические, так и лечебные эффекты витамина *C*, после многолетних и всесторонних исследований получило свое научное, экспериментальное и клиническое подтверждение. Среди множества факторов, определяющих динамику и тяжесть инфекционного процесса, существует одно звено, играющее ключевую роль в запуске и поддержании воспалительного процесса в клетке. Речь идет о формировании в ответ на репликацию вируса особых белковых комплексов инфламмасом. Существует обширное семейство этих *NOD*-подобных комплексов, каждый из которых играет регуляторную роль в развитии воспалительного ответа на внедрение определенного возбудителя. Применительно к вирусу гриппа таковым является *NLRP*3, или криопирин, состоящий, как уже отмечалось выше, из пиринового домена (*PYD*), нуклеотидсвязывающего домена (*NBD*) и домена, богатого лейцином (*LRR*) [377]. В процессе активации *NLRP*3 присоединяет белок-адаптер (*ASC*) и каспазу-1, которая играет важную роль в созревании *IL*-1β (*рис.* 7) [79]. В свою очередь, активация инфламмасомы возможна только в условиях кислой реакции среды, формирующейся при участии калиевых каналов. Показано, что наблюдаемая при гриппе утечка калия способствует снижению уровня *pH* цитоплазмы, необходимого для подкисления инфламмасомы и последующей секреции *IL*-1β [352]. В этих условиях тот или иной способ фармакологического ингибирования или ограничения утечки ионов калия и, соответственно, предотвращения подкисления инфламмасомы может иметь определенное значение в ограничении воспалительного процесса, вызванного патогенным вирусом. Однако, как оказалось, аскорбиновая кислота никак не влияет на активность этих ионных каналов [366]. Модулировать этот фактор патогенеза вирусной инфекции стало возможно при использовании другого хорошо известного фар-

макологического соединения, такого как 2-бензилбензимидазола гидрохлорид (бендазол).

Бендазол. Производные бендазола обладают широким спектром фармакологических активностей. Показано, в частности, их прямое спазмолитическое и антиагрегантное действие [67, 344]. По данным А. М. и В. М. Земсковых [20], бендазол вызывает индукцию *IFN*, активирует фагоцитоз и стимулирует *T*-клеточный иммунный ответ. Похожие сведения приводят Л. Н. Хахалин [73] и другие авторы [46]. Так, в частности, согласно данным этих авторов, введение бендазола в дозе 0,1 мг/кг за сутки до введения полного адъюванта Фрейнда, а также на 1-е, 2-е и 3-е сутки после индукции артрита, сопровождалось достоверным увеличением количества лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы, связывающие эритроциты барана. Интересные данные представлены в работе P. Boggu и соавт. [110], согласно которой производные 2-бензилбезимидазола ингибируют активность ядерного фактора трансляции *NF*-к*B*, причем 2-бензилбензимидазольный каркас с акцептором водородной связи на бензильном кольце выполняет функцию фармакофора. Эти данные позволили понять некоторые механизмы действия препарата, в частности его противовирусную активность.

Умеренное снижение активности, но не полная блокировка ядерного фактора *NF*-к*B*, может компенсаторно стимулировать экспрессию *IRF*-3 и *IRF*-7 как кофакторов противовирусной защиты [203]. Вместе с тем, эта компенсаторная активность носит ограниченный характер. Иначе говоря, бендазол как кофактор способен только усилить выработку *IFN,* вызванную иным индуктором, тогда как первичная индуцирующая способность у него выражена слабо или даже отсутствует вовсе. Правомерность этой гипотезы подтверждают исследования противовирусной активности *IFN* и бендазола *in vitro*. В опыте на лимфоцитах глоточных миндалин, активированных вирусом болезни Ньюкасла, внесение в культуру бендазола в дозе 10 мкг/мл или 5 мкг/мл способствовало усилению титров *IFN* в 2,5 и 3 раза соответственно, но только в том случае, когда клетки, активированные вирусом, уже секретировали цитокины.

Однако если клетки оставались рефрактерными к индуцирующему действию вируса, ни аскорбиновая кислота, ни бендазол

первичной секреции *IFN* не вызывали [49]. Одной из причин этого явления может быть так называемый «феномен рефрактерности синтеза *IFN*» [114]. По мнению авторов, экспрессия *IFN* носит циклический характер: фаза продуктивной экспрессии продолжительностью 48 ч сменяется продолжительной фазой рефактерности, при которой клетки, способные синтезировать *IFN,* могут не отвечать на тот или иной интерфероногенный стимул. Близкие результаты получены и в наших исследованиях [63]. Эти данные позволяют, в известной степени, объяснить противоречивые сведения о профилактической эффективности бендазола в эпидемиологических наблюдениях. С одной стороны, Л. Я. Эберт и соавт. [78] указывают на достоверную профилактическую эффективность бендазола, полученную в сравнительных эпидемиологических наблюдениях на населении Челябинской и Свердловской областей. Так, по данным авторов, из 2 618 человек, получавших с профилактической целью бендазол, заболели 388 (14,8 %), тогда как в контрольной группе из 1 076 человек заболели 383 (35,6 %). В другом исследовании авторов из 6 403 человек заболели 505 (7,9 %), а в контрольной группе из 2 347 человек заболели 363 (17,4 %). Близкие результаты получены Т. А. Семеновой и соавт. [55], согласно которым на фоне профилактического применения бендазола по 0,04 г 3 раза в день в течение 10 дней заболеваемость снижалась в 3,2 раза относительно контрольной группы.

Одним из авторов данной работы по указанию Медицинской службы Приволжского военного округа была осуществлена профилактика респираторных заболеваний в период эпидемической вспышки гриппа типа *H*1*N*1 и ОРВИ 1984 г. в одном из военных учебных заведений округа. В исследовании приняли участие 915 добровольцев, которым назначали бендазол по 0,02 г 3 раза в день 3 дня подряд. 874 курсанта другого учебного заведения пользовались традиционными методами профилактики, преимущественно бытового характера. К моменту начала приема бендазола в медицинскую службу обратились 108 человек с жалобами на повышенную температуру, недомогание, кашель, насморк. Все больные были госпитализированы в стационар, им назначалась симптоматическая терапия. Остальные 807 добровольцев, как

уже сказано, с профилактической целью получали бендазол. На второй день из числа курсантов, получавших бендазол, за медицинской помощью с симптомами ОРВИ обратились 33 человека, на третий день — 25, на 4-й — только 10, в последующие три дня количество обращений не превышало 3 в день. Всего за медицинской помощью обратились 185 человек, из них после начала применения бендазола — только 77 пациентов. Таким образом, уровень заболеваемости на фоне применения бендазола составил 9,5 %, тогда как в группе сравнения — 38 %. Кроме того, в группе лиц, принимавших бендазол, было выявлено 12 бронхитов и 2 ангины, тогда как в группе сравнения за аналогичный период наблюдения диагностировано 5 случаев острой пневмонии, 35 — острого бронхита, 12 — ангины, 2 — менингита. Было отмечено, что у большинства пациентов, которым в качестве средства экстренной профилактики назначали бендазол, заболевание протекало в легкой форме с краткосрочной субфебрильной температурной реакцией в пределах 37,3–37,5 °С.

С другой стороны, по данным Н. В. Сидоровой и О. И. Кийковой [56], у 476 слушателей милицейских колледжей, которым препарат назначали по 0,02 г 1 раз в день в течение 10 дней, достоверного профилактического эффекта получено не было. Сравнивая два последних наблюдения, нельзя не указать на то, что во втором исследовании суточная доза была в 6 раз ниже, что, возможно, объясняет отсутствие какого-либо эффекта. В этой связи можно также предполагать, что противоречивость результатов оценки профилактической эффективности бендазола могла быть связана не только с различиями в дозировках препарата, но и с феноменом иммунной рефрактерности. В целом результаты исследований показали, что бендазол не относится к сильным индукторам эндогенного *IFN*, но способен усиливать активность других индукторов [63]. В условиях, когда первичный индуктор отсутствует, процессы дополнительного синтеза *IFN* не запускаются, хотя возможно, что при этом создается определенная готовность к раннему ответу на внедрение вируса или воздействие другого, может быть, столь же слабого индуктора. Следствием такой готовности может быть ранняя экспрессия и быстрое накопление большого количества эндогенного *IFN*.

Таким образом, препарат способен, с одной стороны, регулировать экспрессию *NF*-к*B*, с другой — служить кофактором индукции эндогенного *IFN*. Кроме того, у бендазола выявлены также центральные нейротропные, антиагрегантные, иммуномодулирующие свойства. Следует также принять во внимание способность регулировать ионный состав клеток через регуляцию калиевых каналов, приводящую к стабилизации содержания ионов калия и значения *pH* цитоплазмы на уровнях, препятствующих активации *NLRP*3 инфламмасомы и, соответственно, снижения секреции провоспалительных цитокинов *IL*-1β, *IL*-18. Все это в совокупности позволяет считать бендазол перспективным кандидатом для использования в качестве одного из компонентов при конструировании комплексных средств профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Еще одним фармакологическим компонентом, который мог быть использован в комплексной профилактике и терапии гриппа и ОРВИ, может быть пептидный тимомиметик — глутамил-триптофан (тимоген).

Глутамил-триптофан (тимоген). Тимоген первоначально был выделен из гидролизата тимуса крупного рогатого скота [71]. В дальнейшем он был синтезирован несколькими методами [34, 44]. Экспериментальные исследования показали высокое сродство дипептида к мембранным рецепторам тимоцитов. Показано, что уровень специфической фиксации тимогена на тимоцитах мышей достигал 14 359±464 участка связывания, причем степень специфичности связывания достигала 74±6 % [37]. Одновременно с фиксацией *glu-trp* на тимоцитах наблюдался быстрый подъем содержания внутриклеточного цГМФ с параллельным снижением концентрации цАМФ, вследствие чего достоверно снижалось соотношение цАМФ/цГМФ [15]. Инкубация предшественников *T*-лимфоцитов с тимогеном сопровождалась сменой дифференцировочных рецепторов с *SC*-1 на *Thy*-1, что можно трактовать как превращение предшественника *T*-лимфоцита в зрелую *T*-клетку [43]. Считается, что специфическое связывание тимогена с рецепторами иммунокомпетентных клеток сопровождается усилением трансмембранного обмена Ca^{++}, что вызывает перераспределение циклофосфатов в клетке. В свою очередь, этот процесс сопровождается изменением эфферентного внутрикле-

точного сигналинга, в том числе, вероятно, изменением баланса трансляционных факторов, а также освобождением *DNA* хроматина от связи с белком и возможным его переходом в трансляционно активную форму [59, 68]. Одним из возможных результатов этих процессов является активация синтеза *IFN*. Так, по нашим данным, при введении тимогена интактным белым мышам в дозе 1 мг/мл увеличение титров *IFN* до 10–20 ед/мл наблюдалось уже через 2 ч и постепенно снижалось до нуля к 24 ч после введения дипептида. Исследования *in vitro* показали, что внесение тимогена в культуру клеток *EA.hy* 926, *A*431 и *THP*-1 в дозе 1 мг/мл или 1 мг/мл с шагом 10 сопровождалось снижением спонтанной и индуцированной секреции *IL*-8 и *IL*-6 (*табл. 8*).

Полученные данные свидетельствуют о том, что тимоген обладал отчетливой иммуномодулирующей активностью, проявлявшейся в угнетении спонтанной секреции *IL*-8 в двух линиях клеток *A*431 и *THP*-1, но не изменял активности в ответ на стимуляцию культуры цитокином *TNF*α, являющегося активным участником провоспалительных реакций, реализующим свою активность через систему киназ, которые, в свою очередь, регулируют экспрессию *NF*-к*B*. Несколько большая активность тимогена выявлена при оценке уровня экспрессии *IL*-6. Препарат

Таблица 8. **Влияние тимогена на спонтанную и индуцированную *TNF*α секрецию интерлейкинов**

Цитокин	Тип секреции	Линии клеток		
		***EA.hy* 926**	***A*431**	***THP*-1**
IL-8	Спонтанная	Нет эффекта	↓ (1 мкг/мл)	↓ (1мкг/мл)
	Стимулированная *TNF*α	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффекта
IL-6	Спонтанная	Нет эффекта	↓ (1 мкг/мл)	↑ (1 мкг/мл)
	Стимулированная *TNF*α	↓ (1 мг/мл)	↓ (1 нг/мл)	↑ (все концентрации)

Примечание. В скобках приведены концентрации тимогена, при которых отмечено увеличение (стрелка вверх) или ингибирование (стрелка вниз) секреции цитокина. Все отмеченные типы изменения секреции достоверны относительно контроля — изотонического раствора *NaCl* ($p<0,05$).

снижал спонтанную секрецию цитокина в клетках линии *A*431, наоборот, стимулировал его продукцию в клетках линии *THP*-1, в то же время дополнительная стимуляция клеток предварительной инкубацией с *TNF*α приводила к угнетению продукции *IL*-6 в клетках линий *EA.hy* 926 и *A*431, но стимулировала его синтез в клетках линии *THP*-1. Такие эффекты, вероятно, могут быть обусловлены структурно-функциональными особенностями использованных клеток. Так, *EA.hy* 926 — культура эндотелиальных клеток, *A*431 — линия клеток эпидермоидной карциномы и *THP*-1 — линия моноцитоподобных клеток. Можно предполагать, что с точки зрения патогенеза респираторной вирусной инфекции наибольший интерес могут представлять *EA.hy* 926 и *THP*-1. В большинстве ситуаций продукция цитокинов либо не изменялась, либо угнеталась, что может свидетельствовать о противовоспалительной направленности действия тимогена. Нам не удалось получить аналогичный эффект на линии *THP*-1 в отношении *IL*-6. Возможно, это особенность реакции именно этой линии клеток.

Еще одним свойством дипептида, способным влиять на развитие респираторной вирусной инфекции, могут быть его антиоксидантные свойства. В прямом эксперименте на модели индометациновой интоксикации показана его достоверная способность увеличивать содержание малонового диальдегида (МДА) и, хоть и недостоверно, но все-таки снижать активность супероксиддисмутазы, СОД (*табл. 9*). Эти, на первый взгляд, небольшие изменения могут оказаться полезными при сочетанном взаимодействии с другими компонентами комплекса.

Учитывая иммуномодулирующие эффекты *glu-trp*, уже с момента разработки предпринимались попытки его применения для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Так, по данным С.М. Фургала и соавт. [1992], однократное подкожное введение тимогена в дозе 50 мкг сопровождалось достоверным снижением заболеваемости. При интраназальной аппликации по 0,5 мл 0,01% раствора тимогена в каждый носовой ход 3 дня подряд наибольший эффект отмечен в первые 30 дней после применения: уровень заболеваемости снижался в среднем в 10 раз, а средняя частота трудопотерь — в 32,8 раза (*табл. 10*).

Таблица 9. **Влияние тимогена на активность СОД и содержание МДА в сыворотке крови у крыс при индометациновой интоксикации, *M*±σ**

Группа	Активность, УЕ/мл	Содержание МДА, OD_{532}
Интактная контрольная	2,82±0,21	0,103±0,016
Контрольная — индометацин 1 сут	1,30±0,08*	0,188±0,011*
Контрольная — индометацин 5 сут	2,34±0,10	0,245±0,017*
Тимоген *Na* 0,1 мкг/кг	2,69±0,22	0,203±0,019*
Тимоген *Na* 10,0 мкг/кг	2,73±0,09	0,164±0,028*

*Достоверные различия с интактной контрольной группой; OD_{532} — оптическая плотность при 532 нм.

Таблица 10. **Клинико-эпидемиологическая характеристика профилактической активности тимогена [70]**

Показатель	Группа наблюдения (способ применения тимогена)			Индекс эффективности	
	1-я (интраназально)	2-я (подкожно)	3-я (контрольная)	1-я группа	2-я группа
Заболеваемость, на 100 чел/мес	9,72	8,73	12,72	1,31	1,46*
в том числе с трудопотерями	6,64	4,97	9,21	1,39	1,85*
с затяжными формами	0,31	0,51	2,85	9,19*	3,59*
Частота заболеваний на 1 чел.	0,78±0,10	0,70±0,08	1,02±0,17	1,31	1,46
Потребность в госпитализации, %	68,25	56,86	72,41	1,06	1,27*
Длительность лечения в стационаре, дни	6,6±0,24	6,68±0,34	9,05±0,59	1,37	1,42*
Затяжные формы, %	3,17	5,88	22,41	7,07*	3,81

* Достоверные различия с контрольной группой (p<0,05).

Как можно видеть из представленных данных, тимоген обладал достоверной лечебно-профилактической эффективностью, проявлявшейся снижением частоты заболеваемости, сокращением продолжительности стационарного лечения и существенным снижением частоты затяжных форм. В последующий период уровень резистентности постепенно снижался и к 4-му месяцу не отличался от контрольной группы.

Тимоген, наряду с гидролизатом тимуса — тималином, был применен в комплексной терапии гриппа и ОРВИ [52]. При этом было показано, что применение названных препаратов в комплексной терапии гриппа и ОРВИ сопровождается сокращением продолжительности заболевания. Вместе с тем, автору не удалось получить достоверно значимые результаты, хотя тенденции были довольно отчетливыми. Эти данные хорошо согласуются с результатами В. Х. Хавинсона и соавт. [72], показавших, что применение тимогена в терапии гриппа и ОРВИ не сопровождается существенным сокращением продолжительности симптомов интоксикации и катаральных явлений, но при этом достоверно реже развиваются осложнения в виде пневмонии, синусита и отита.

Таким образом, анализ представленных данных свидетельствует о том, что пептидный тимомиметик тимоген оказывает умеренное лечебно-профилактическое действие в отношении гриппа и ОРВИ. Существенно важно, что максимальный эффект наблюдался при применении *glu-trp* в продромальном или раннем периоде манифестации инфекции. Тимоген, примененный в более позднем периоде, скорее всего, не окажет заметного влияния на тяжесть и продолжительность заболевания, но, вероятно, будет способствовать снижению риска развития осложнений в виде уже упоминавшихся пневмонии, отита и синусита, а также может оказаться полезным при профилактике обструктивных явлений и бронхита. Вместе с тем, недостаточная эффективность тимомиметика диктует необходимость конструирования комплексного лекарственного препарата, способного воздействовать на ключевые звенья патогенеза респираторной вирусной инфекции. Справедливости ради следует отметить, что специфичность его будет намного ниже, чем прямых противовирусных средств или вакцин. Однако и цель у него несколько иная. Прежде всего, это сни-

жение тяжести заболевания и риска развития постинфекционных осложнений, которые зачастую могут завершаться обострением хронических заболеваний, например бронхита, или осложняться развитием патологии нижних дыхательных путей или других органов и систем. Подобный комплексный препарат может оказаться особенно востребованным в тех ситуациях, когда по тем или иным причинам невозможно или нежелательно проведение вакцинопрофилактики и специфической противовирусной терапии, например при позднем введении вакцины или резистентности возбудителя к противовирусным средствам. Отметим также, что противовирусная терапия неплохо разработана только в отношении гриппа, для возбудителей ОРВИ арсенал препаратов намного скромнее и нередко его эффективность под вопросом. Одним из таких комплексных препаратов, активных не только в отношении вирусов гриппа, но и при других ОРВИ, реализующих свою биологическую активность через воздействие на различные звенья патологического процесса, может служить «Цитовир-3», созданный В. С. Смирновым и соавт. [57, 62, 63].

Цитовир-3. В основе создания комбинированного препарата лежит идея совместного применения трех активных компонентов для получения аддитивного или даже супераддитивного эффекта. С этой целью были использованы кислота аскорбиновая, 2-бензилбензимидазола гидрохлорид (бендазол) и дипептидный тимомиметик глутамил-триптофана натриевая соль (тимоген). Хотя подробное описание каждого компонента приведено выше, стоит дополнительно акцентировать некоторые обстоятельства, важные для понимания идеи. Принцип аддитивности (сумма частей равна целому) или супераддитивности (сумма частей больше целого) в данном случае положен в основу рецептуры.

Напомним, что противовирусный эффект аскорбиновой кислоты, согласно теории L. Pauling [323], для профилактики или лечения простуды (*common cold*) возможен только в условиях применения мегадоз витамина *C*, измеряемых граммами, следствием чего может быть риск развития нежелательных явлений, самым грозным из которых является мочекаменная болезнь. В то же время, в случае супераддитивности, если оно имеет место, суточная доза аскорбиновой кислоты может быть уменьшена до десятков,

максимум, полутора сотен миллиграммов. Что касается бендазола, то хотя он и позиционируется как адаптоген, т. е. препарат изначально малотоксичный, однако, принимая во внимание присущее ему гипотензивное действие, мы сочли целесообразным остановиться на принятых терапевтических разовой и суточной дозах. Наконец, тимоген первоначально предполагалось применять в виде интраназального спрея, но исследования устойчивости препарата в 0,1 N *HCl* (что соответствует *pH* желудочного сока), показавшие, что более 90% препарата сохраняется в сильно кислой среде в течение 24 ч, убедили нас в целесообразности использования перорального введения препарата в суточной дозе 1,5 мг.

При этом основной вопрос, касающийся эффективности предложенной композиции, состоял в доказательстве гипотезы супераддитивности. С этой целью белым беспородным мышам перорально с помощью зонда вводили комбинацию Цитовир-3 и одновременно одной группе вводили бендазол в дозе 1 мг/кг, другой — тимоген в дозе 0,5 мг/кг, третьей — аскорбиновую кислоту в дозе 5 мг/кг (*табл. 11*). Все препараты вводили в виде водного раствора в объеме 0,1 мл. Уровень *IFN* в сыворотке определяли стандартным биологическим методом по О. А. Аксенову [1].

Как можно видеть из данных *табл. 11*, наименьшую индуцирующую активность в отношении индукции *IFN* проявлял тимоген. Бендазол и аскорбиновая кислота были немного активнее (различия недостоверны). При сочетанном применении бендазола и тимогена был получен супераддитивный эффект, превосходивший возможную сумму эффектов двух препаратов по отдельности. Исследование было проведено только в сыворотке крови потому, что при тестировании каждого из компонентов препарата нам не удалось выявить значимого уровня *IFN* в других тканях. Максимально супераддитивный эффект был получен, когда животным вводили смесь из трех использованных препаратов. В этом случае *IFN* обнаруживали не только в сыворотке крови, причем уже через 3 ч после введения, но также в легких и головном мозгу уже через 4 ч после перорального введения, причем стоит отметить, что это не было транзиторным следом. Повышенный уровень синтеза *IFN* после однократного введения Цитовира-3 отмечался даже через 72 ч после введения. Последнее представляет особый

Таблица 11. **Содержание *IFN* (ОЕ*/мл) в организме мышей при пероральном введении Цитовира-3 и составляющих его компонентов**

Компонент	Объект исследования	Время после введения препаратов, ч						
		3	4	6	24	48	72	96
Бендазол	Сыворотка крови	10	10	0	0	0	0	0
	Ткань легкого	10	0	10	0	0	0	0
	Ткани головного мозга	0	0	0	0	0	0	0
Тимоген	Сыворотка крови	0	10	0	0	0	0	0
	Ткань легкого	0	0	0	0	0	0	0
	Ткани головного мозга	0	0	0	0	0	0	0
Аскорбиновая кислота	Сыворотка крови	0	0	10	10	0	0	0
	Ткань легкого	0	0	0	0	0	0	0
	Ткани головного мозга	0	0	0	0	0	0	0
Бендазол+ +тимоген	Сыворотка крови	0	10	40	40	20	0	0
Цитовир-3 (бендазол+ +тимоген+ +аскорбиновая кислота)	Сыворотка крови	10	20	40	40	20	10	0
	Ткань легкого	0	10	20	20	10	0	0
	Ткани головного мозга	0	10	20	40	20	20	0

* Относительные единицы.

интерес, поскольку позволяет надеяться на эффективность Цитовира-3, по крайней мере в течение первых 3 сут, а появление *IFN* в ткани головного мозга дает надежду на то, что на фоне применения комплексного препарата риск церебральных осложнений гриппа может оказаться существенно меньшим.

Следующим этапом было исследование защитной эффективности Цитовира-3 в различных условиях моделирования инфекционного процесса. На первом этапе исследовали его защитные свойства на модели экспериментальной гриппозной инфекции. Исследования проводили на мышах, у которых воспроизводили экспериментальную инфекцию путем интраназального зараже-

ния животных адаптированным штаммом вируса гриппа типа *A(H3N2)Виктория/72*. Поскольку в начале исследований не существовало какой-то определенной схемы применения Цитовира-3, его вводили однократно перорально за 24 и 48 ч до заражения. Лекарственную смесь 0,1 мл, содержавшую аскорбиновую кислоту, бендазол, тимоген в соотношении 500:200:5 частей, вводили животным по 5,3 и 16,0 мг/кг (*табл. 12*). Животные контрольной группы получали перорально аналогичный объем дистиллированной воды.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что Цитовир-3 при однократном пероральном применении за 24 и 48 ч до заражения оказывает отчетливое защитное действие в отношении экспериментальной гриппозной инфекции. В случае однократного введения препарата за 48 ч до заражения, выживаемость инфицированных мышей, по сравнению с контрольной группой, увеличивалась на 30–40 % и, в зависимости от использованной дозы препарата, составила 60–70 %. Укорочение интервала между введением Цитовира-3 и последующим заражением животных вирулентной культурой до 24 ч способствовало некоторому повышению выживаемости инфицированных мышей относительно контрольной группы. При этом, однако, доза препарата заметного влияния на его протективную активность не оказывала. Выжи-

Таблица 12. **Влияние Цитовира-3 при однократном введении до заражения вирусом гриппа *A(H3N2)Виктория/72***

Группа	Доза, мг/кг	Время введения до заражения вирусом, ч	Число животных	Выживаемость, % (мин.–макс.)	СГПЖ*, сут
Цитовир-3	5,3	48	10	70 (35–93)	116,3
	5,3	24	10	80 (44–98)**	133,3
	16,0	48	10	60 (26–83)	114,9
	16,0	24	10	80 (44–98)**	114,9
Контрольная	—	—	10	30 (7–65)	78,1

*Средняя гармоническая продолжительности жизни животных в группе.
**Достоверные различия с показателями у контрольной группы при $p<0,05$.

ваемость инфицированных мышей, по сравнению с контрольной группой, возрастала на 50% и составила 80%. Средняя гармоническая продолжительность жизни зараженных животных (СГПЖ) корреспондировала с процентом выживаемости. При этом максимальное значение СГПЖ отмечено при введении 5,3 мкг/кг Цитовира-3 за 24 ч до заражения вирулентной культурой вируса.

В другой серии экспериментов оценивали лечебную эффективность Цитовира-3 при его применении в разные сроки после заражения. Препарат вводили перорально в виде раствора в дистиллированной воде в объеме 0,1 мл (*табл. 13*). Исследования показали, что применение Цитовира-3 после заражения также способствовало повышению выживаемости мышей, инфицированных вирулентной культурой вируса гриппа *A(H3N2)Виктория/*72. Вместе с тем, выраженность наблюдавшегося эффекта в значительной степени зависела от дозы препарата и схемы его применения. Так, применение Цитовира-3 в дозе 5,5 мг/кг сопровождалось развитием максимального защитного эффекта только в случае введения

Таблица 13. **Влияние препарата «Цитовир-3» при введении в разные сроки после заражения вирусом гриппа *A(H3N2)Виктория/72***

Группа	Доза, мг/кг	Время введения после заражения, ч	Число животных	Выживаемость, % (мин.–макс.)	СГПЖ, сут
Цитовир-3	5,3	24	10 в каждой группе	30 (7–65)	79,4
		48		50 (19–81)	105,3
		72		30 (7–65)	81,9
		24,48		20 (2–56)	75,8
		24, 47, 72		60 (26–83)	119,1
	16,0	24	10 в каждой группе	60 (26–83)	81,3
		48		100 (69–100)*	149,3
		72		60 (26–83)	75,8
		24, 48		80 (44–98)*	111,1
		24, 47, 72		70 (35–93)	138,9
Контрольная	—	—	10	30 (7–65)	78,1

* Достоверные различия с показателями у контрольной группы при $p<0,05$.

через 24, 48 и 72 ч после заражения. Выживаемость животных составила 60% против 30% в контрольной группе, а отношение значений СГПЖ — 1,52 (119,1/78,1). Более выраженное защитное действие отмечалось при трехкратном увеличении вводимой дозы препарата. Так, если Цитовир-3 применяли через 48 ч после заражения (см. табл. 13), то выживали все животные в группе, в то время как 70% мышей контрольной группы погибало. Показатель СГПЖ в опытной группе достигал максимального значения и почти в 2 раза превышал показатель в контрольной. Другие схемы введения препарата также обеспечивали достоверно более высокий уровень защиты, превосходивший таковой в контрольной группе в среднем на 30–50%.

Суммируя результаты двух серий экспериментов, необходимо отметить, что Цитовир-3 в испытанных дозах оказывает отчетливое проективное действие при введении как до, так и после заражения мышей вирулентным штаммом вируса гриппа *A*(*H*3*N*2) *Виктория*/72.

Результаты исследований механизма действия комплекса Цитовир-3 (бендазол, тимоген и аскорбиновая кислота) показали, что одним из возможных механизмов действия может быть стимуляция синтеза эндогенного интерферона (см. табл. 11). Для проверки этой гипотезы Цитовир-3 вводили мышам перорально в дозе 5,3 и 16 мг/кг массы в объеме 0,1 мл. Через 2, 4, 6, 24 и 48 ч после введения у животных отбирали пробы крови из ретробульбарного венозного сплетения, получали из нее сыворотку, в которой определяли титр сывороточного интерферона (*рис.* 21).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение Цитовира-3 стимулирует продукцию эндогенного *IFN* в статистически достоверных концентрациях. При этом динамика его выработки зависела от вводимой дозы комплексного препарата. В ответ на введение Цитовира-3 в дозе 5,3 мг/кг наблюдалась динамика синтеза *IFN*, достигавшая максимума через 4 ч после введения. У животных, получавших 16 мг/кг, этот максимум отмечался через 24 ч после введения Цитовира-3. Вместе с тем, оценивая прямой противовирусный эффект Цитовира-3 (см. табл. 11 и 12) и динамику продукции интерферона (см. рис. 21), вряд ли можно отнести достигаемый эффект только на счет интерферо-

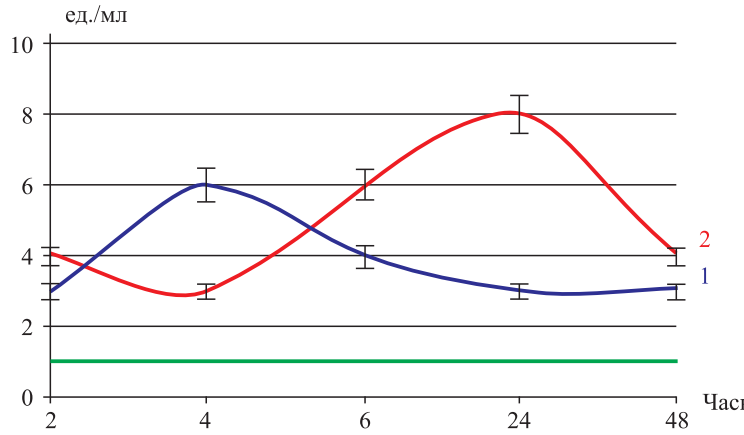


Рис. 21. **Продукция *IFN* в крови мышей при пероральном введении Цитовира-3 в дозах 5,3 мг/кг (1) и 16 мг/кг (2): по оси ординат — концентрация эндогенного *IFN*, ед. /мл; по оси абсцисс — время после введения препарата, ч; зеленая линия — концентрация эндогенного интерферона в крови у интактных мышей**

ногенных свойств препарата. Можно полагать, что определенный вклад в состояние врожденного иммунитета в ответ на введение Цитовира-3 вносят компоненты внутриклеточного регуляторного каскада, реализующие свой потенциал через механизмы выработки ряда цитокинов преимущественно провоспалительной направленности (*IL*-1α, *IL*-8).

Для определения способности Цитовира-3 вызывать или ингибировать спонтанную продукцию цитокинов, в культуру мононуклеаров крови здоровых доноров вносили Цитовир-3 в концентрациях 100, 10 и 1 мкг/мл, после чего клетки культивировали в течение 24 ч в оптимизированных условиях, а затем в супернатанте определяли содержание цитокинов иммуноферментным методом. Для моделирования воспалительного процесса, мононуклеары предварительно инкубировали в течение 4 ч в присутствии индуктора *TNF*α в дозе 3 нг/мл. После 4-часовой инкубации культуру отмывали от индуктора (*TNF*α), а в среду культуры клеток вносили Цитовир-3 в указанных выше дозах. Последующая процедура оценки цитокинообразования была аналогична применявшейся при определении спонтанной продукции интерлейкинов (*табл. 14*).

Таблица 14. **Спонтанная и индуцированная *TNFα* продукция *IL*-1*α* и *IL*-8 моноцитами периферической крови у здоровых доноров в присутствии Цитовира-3**

Доза Цитовира-3, мкг/мл	Продукция интерлейкинов, пг/мл			
	IL-1*α*		*IL*-8	
	спонтанная	индуцированная	спонтанная	индуцированная
100	7,6±7,68	10,7±10,45	709,6±328,17	1758,9±669,67[1)*]
10	6,4±4,06	12,5±10,62	1016,3±337,78[2)*,3)*]	1765,4±769,51[1)*]
1	3,9±1,54	3,1±2,95[3)*]	510,7±207,65[4)*]	1920,2±609,53[1)*]
Контрольная	7,8±10,15	6,1±6,02	680,6±214,76	2091,3±870,44[1)*]

[1)*] Различия статистически достоверны между средними значениями в лунках без преинкубации и средними значениями в лунках после преинкубации с *TNF*α, $p<0,001$.

[2)*] Различия статистически достоверны между средними значениями в контрольной группе и средними значениями в присутствии Цитовира-3, $p<0,05$.

[3)*] Различия статистически достоверны между средними значениями в лунках с предыдущей и последующей концентрациями Цитовира-3, $p<0,05$.

[4)*] То же, $p<0,01$.

Анализ полученных результатов показал, что Цитовир-3 ингибировал спонтанную выработку *IL*-1α, однако достоверных различий при этом не получено, прежде всего вследствие значительного разброса результатов в контрольной группе, где коэффициент вариации (*Cv*) достигал 100 % (абсолютное значение ошибки больше абсолютного значения средней). Аналогичная тенденция прослеживается и в случае моделирования воспалительного процесса с помощью *TNF*α, только различия между контрольной группой и продукцией цитокина на фоне введения исследуемого препарата в дозе 1 мкг/мл были статистически достоверны.

Анализ зависимости спонтанной и индуцированной продукции *IL*-1α от дозы исследуемого препарата позволяет предположить, что дозы 100 и 10 мкг/мл были все-таки слишком велики для адекватного ответа.

Близкие данные были получены и при определении спонтанной и индуцированной продукции *IL*-8. Так, спонтанная

продукция *IL*-8 в ответ на Цитовир-3 достоверно увеличилась относительно контрольной группы при внесении в культуру Цитовира-3 в дозе 10 мкг/мл, но в то же время столь же достоверно снижалась, если доза Цитовира-3 была уменьшена в 10 раз. И хотя достоверных различий с контрольной группой получить не удалось, тенденция, тем не менее, просматривается отчетливо. В то же время не наблюдалось значимых изменений в продукции *IL*-8 в модели воспалительного ответа, индуцированного *TNF*α. Отметим, что при внесении Цитовира-3 в культуру интактных мононуклеаров реакция в виде выработки *IFN* 1-го типа не выявлена (данные не представлены).

Резюмируя полученные данные, можно утверждать, что Цитовир-3 явным образом воздействует на состояние врожденного иммунитета, что проявляется в изменениях спонтанного синтеза провоспалительных цитокинов. Вместе с тем, использованная модель не лишена определенных ограничений, поскольку исследование проводилось на интактных мононуклеарах периферической крови. Исследования были проведены в межэпидемический период, и по вполне понятным причинам мы не имели возможности провести аналогичные исследования на мононуклеарах пациентов, больных гриппом или иными ОРВИ.

Полученные результаты исследования влияния Цитовира-3 на нейтрофилы здоровых людей позволяют сделать несколько весьма вероятных предположений. Так, отсутствие реакции в виде выработки *IFN* 1-го типа может свидетельствовать о том, что Цитовир-3 не оказывает стимулирующего воздействия на экспрессию *IFN* в популяции интактных мононуклеарных клеток. Учитывая, что для начала синтеза цитокина требуется активация как минимум двух адаптерных белков *IRF*-3 и *IRF*-7, можно предположить, что в этих условиях отсутствовала экспрессия или активация указанных адаптеров, что для неинфицированного организма является вполне закономерным.

С другой стороны, различия в динамике синтеза *IFN* при введении низкой и высокой дозы Цитовира-3 мышам, инфицированным вирусом гриппа (см. рис. 21), могут указывать, что препарат на фоне манифестной инфекции изменяет временну́ю динамику ответа *IFN*. С другой стороны, выявленные особенности спон-

танного и индуцированного *TNF*α синтеза провоспалительных цитокинов могут указывать на взаимодействие трансляционного фактора *NF*-к*B* с компонентами Цитовира-3. Дальнейшие исследования могут прояснить этот пока еще не исследованный вопрос.

Вместе с тем, учитывая состав комплекса, логично было предположить, что его протективное действие частично может быть объяснено увеличением общей резистентности организма, в том числе таких факторов, как лизоцим, миелопероксидаза и неспецифическая эстераза (*табл. 15*). Полученные результаты в целом подтверждают гипотезу о множественности биорегулирующих

Таблица 15. **Содержание некоторых сывороточных факторов неспецифической защиты при введении Цитовира-3**

Группа	Доза, мг/кг	Срок исследования, сут	Концентрация в сыворотке крови, *M*±σ		
			лизоцима, мкг/мл	НЭ*, отн. ед.	МП**, отн. ед.
Опытная (Цитовир-3)	5,3	1	1,44±0,52***	0,84±0,26***	0,98±0,21***
		3	1,76±1,02***	1,12±0,38***	1,34±0,14***
		5	1,70±1,11***	0,76±0,21***	1,18±0,35***
		7	1,63±1,06	0,42±0,17	0,54±0,20
		14	0,75±0,25	0,36±0,13	0,52±0,29
	16	1	2,06±0,99***	1,34±0,38***	1,64±0,45***
		3	3,12±1,11***	2,12±0,65***	0,98±0,75***
		5	2,89±1,06***	1,64±0,35	2,64+0,55***
		7	2,41±0,78***	0,89±0,15***	1,69±0,25***
		14	0,98±0,42	0,64±0,12	0,53±0,18
Контрольная		1	0,61±0,11	0,34±0,15	0,41±0,21
		3	0,76±0,16	0,42±0,18	0,52±0,29
		5	0,44±0,18	0,32±0,09	0,38±0,13
		7	0,56±0,26	0,39±0,06	0,69±0,25
		14	0,76±0,32	0,33±0,12	0,53±0,18

* Неспецифическая нафтол-AS-ацетат эстераза.

** Миелопероксидаза.

*** Достоверные различия с контрольной группой, $p>0,05$.

эффектов Цитовира-3. Так, в ответ на введение препарата в дозе 5,3 мг/кг отмечалось достоверное увеличение концентрации лизоцима уже к исходу 1-х суток, максимальный эффект отмечался на 3-и сутки, и только после 5-х суток отмечалось быстрое снижение содержания лизоцима в сыворотке крови у животных.

Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении двух других факторов неспецифической защиты. Увеличение дозы Цитовира-3 в 3 раза до 16 мг/кг сопровождалось более выраженной стимуляцией выработки исследованных ферментов как по концентрации, так и по продолжительности эффекта.

Таким образом, экспериментальные исследования Цитовира-3 показали, что комплекс обладает доказанной способностью модулировать инфекционный процесс, вызванный заражением вирулентной культурой гриппа, а также оптимизировать процессы врожденного иммунитета и антиоксидантной защиты, т. е. факторов, имеющих ключевое значение в формировании и исходе инфекционного процесса при гриппе и, очевидно, других ОРВИ. Как было показано ранее, по крайней мере два компонента из трех (аскорбиновая кислота и тимоген) оказывают антиоксидантное действие. И хотя этот эффект в отношении тимогена выражен не очень ярко, можно предположить, что он в этих условиях оказывает, как минимум, аддитивное действие, усиливая хорошо исследованную антиоксидантную активность витамина *C* [177]. Кроме того, показано, что в различных типах клеток антиоксиданты ингибируют различные типы протеинкиназ, участвующих во внутриклеточных регуляторных каскадах, в том числе *PKC* (белок, регулируемый протеинкиназой *C*), семейство *p*38 митоген-активированной протеинкиназы (*MAPK*) и, соответственно, — *NF*-κ*B* [388].

Закономерным следствием ингибирования этих факторов будет снижение экспрессии и синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе *IL*-8 и *IL*-1α/β [116]. Кроме того, следует иметь в виду, что *IL*-1β секретируется в виде проформы, которая расщепляется каспазой-1, созревающей в инфламмасоме. При этом активация инфламмасомы сопровождается утечкой K^+. В этой связи можно полагать, что блокирование калиевых каналов может снижать степень закисления и последующую активацию ин-

фламмасомы *NLRP*3. Способностью «запирать» калиевый канал или подавлять утечку ионов K^+ обладает один из компонентов комплекса Цитовир-3 — бендазол [5]. Кроме указанной способности ингибирования ионных каналов, была также показана способность бендазола угнетать экспрессию или активность *NF*-к*B* [110]. На основании полученных данных по каждому из компонентов комплекса Цитовир-3 по отдельности и всего комплекса в целом можно сформировать модель развития вирусной инфекции и определить основные точки воздействия препарата «Цитовир-3» (*рис. 22*).

Таким образом, можно согласиться с тем, что комплекс Цитовир-3 не оказывает прямого противовирусного действия, но реализует свою активность посредством аттенуации инфекционного процесса. Учитывая особенности патогенеза гриппа и ограниченный набор сигнальных и адаптерных белков [139], можно с высокой вероятностью утверждать, что в клетке существует несколько мишеней действия препарата, совокупность изменения функциональной активности которых позволяет достигать желаемого результата.

В процессе доклинических исследований была подтверждена правомерность фармацевтической композиции Цитовира-3, включавшая *pro dosi* 50 мг аскорбиновой кислоты, 20 мг бендазола и 0,5 мг тимогена натрия. В качестве вспомогательных веществ использованы моногидрат лактозы и стеарат кальция. Завершающим этапом доклинических исследований была разработка схемы применения комплексного препарата «Цитовир-3». Учитывая динамику развития гриппа и ОРВИ (гл. 1, 2), мы посчитали, что срок начала и продолжительность применения Цитовира-3 должны быть синхронизированы с главными событиями патогенеза — вероятной продолжительностью инкубационного периода, продолжительностью вирусемии и сроками развития основных симптомов заболевания. С этих позиций можно было предположить, что сроки проведения экстренной профилактики должны укладываться в типичный инкубационный период, составляющий примерно 3–4 дня с момента вероятного контакта с вирулентным возбудителем. Кроме того, в первой серии исследований мы попытались оценить профилактическую эффективность Цитови-

ра-3 при его применении в разные сроки до заражения и в инкубационном периоде. В соответствии со сформулированными целями было построено экспериментальное исследование, в котором мышей заражали интраназально адаптированным вирусом гриппа *А/Виктория/*72 (*H*3*N*2) в дозе 3–4 LD_{50}. В эксперименте использовали 220 белых беспородных мышей, разделенных на 10 групп (9 опытных групп и одна контрольная). Цитовир-3 вводили перорально в виде водного раствора через металлический зонд в дозе 3,5 мг/кг суммарного препарата 1 раз в день однократно за 3, 2, 1 день до заражения, однократно в день заражения, на 1-й, 2-й и 3-й день после заражения или 4-кратно на 2–3–4–5-й день и на 3–4–5–6-й день после заражения (*табл. 16*).

Полученные результаты показали, что максимальный защитный эффект при однократном применении Цитовира-3 был достигнут при введении препарата одновременно с заражением вирулентным вирусом. Показатель максимальной летальности в этом случае уменьшился в 5,1 раза, а средняя продолжительность жизни (СПЖ) возрастала в 1,94 раза (все различия с контрольной группой достоверны, $p<0,05$). Несколько меньший, но, тем не менее, достоверный эффект наблюдался при введении препарата за 24 или 48 ч до заражения. Результаты однократного применения Цитовира-3 в инкубационном периоде (через 1–3 сут после заражения) оказались менее очевидными. Так, если препарат вводили через одни сутки после заражения, то достоверное снижение летальности сохранялось, а СПЖ хоть и увеличивалась, но это увеличение было недостоверно. Эффект от применения Цитовира-3 на 2-й или 3-й день после заражения оказался близким к значениям контрольной группы. На основании полученных результатов мы предположили, что однократного применения комплекса в инкубационном периоде могло быть недостаточно для создания устойчивой противовирусной защиты, поэтому было использовано курсовое введение препарата в течение 4 дней, начиная со 2-го или 3-го дня после заражения (см. табл. 16). Полученные результаты показали, что защитное действие препарата проявляется в более широком временно́м интервале. Так, если введение препарата начинали на 2-е сутки после заражения, показатель максимальной летальности снижался в 3,6 раза, а I_{MD}

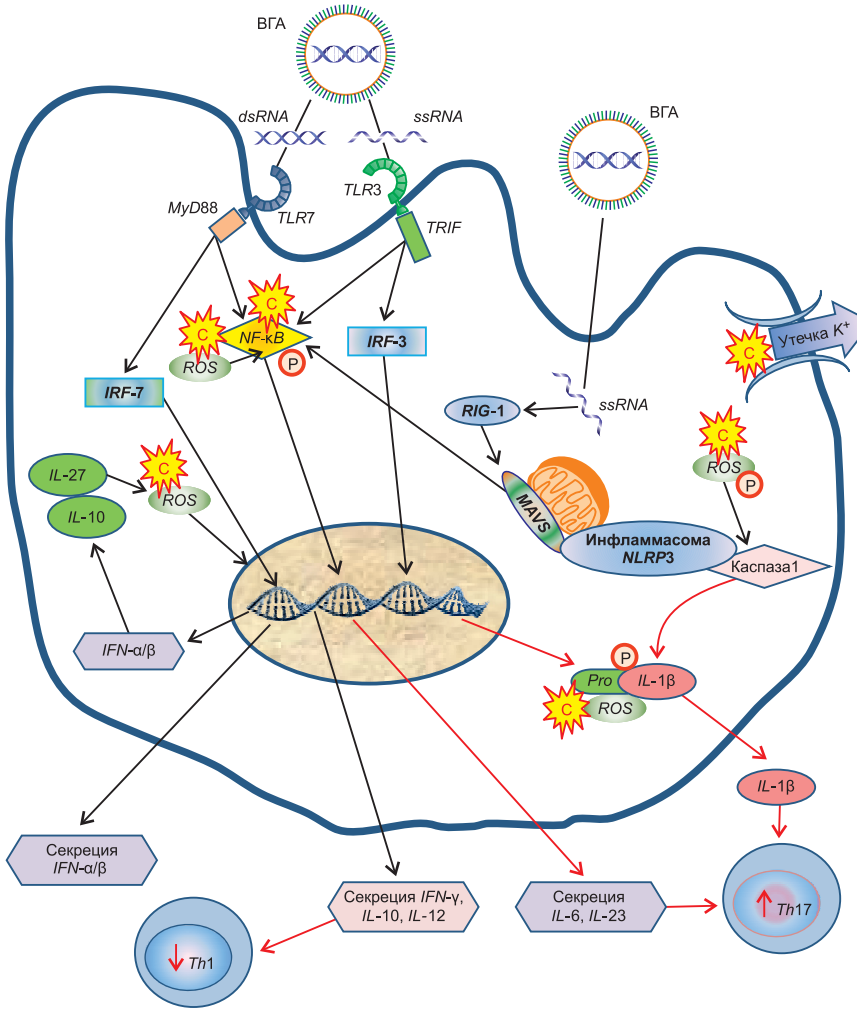


Рис. 22. **Топография возможных точек приложения препарата «Цитовир-3» в патогенезе гриппа.**

Вирусная *RNA* распознается *TLR*, локализованными на эндосоме, преимущественно *TLR*3 и *TLR*7, которые активируют адаптерные протеины *TLR/IL*-1 рецепторный доменсодержащий адаптер, индуцирующий *IFN*-β (*TRIF*) и первично отвечающий ген 88 миелоидной дифференцировки (MyD88) соответственно. Активированные *TRIF* и *MyD*88 действуют на *IRF*-3, *IRF*-7, *и NF*-κ*B*. *IRF*-3 и *IRF*-7 транслоцируются в ядро и запускают выработку *IFN*-α/β. *NF*-κ*B* запускает продукцию провос-

палительных цитокинов и хемокинов, включая про *pro-IL*-1β, *IL*-6, *IL*-10 и *IL*-12. Цитоплазматическая вирусная *RNA* распознается *RIG*-1, который связывается с его адаптером — митохондриальным противовирусным сигнальным белком (*MAVS*), стимулируя *IRF*-3 и *NF*-κ*B* и их продукты: *IFN*-α/β, *IL*-1, *IL*-8, *IL*-6 и др. Активация *NF*-κ*B* в дополнение ко 2-му сигналу, свидетельствующему о клеточном стрессе (изменения внутриклеточной концентрации ионов, *ROS*, потока калия и т. д.), вызывает образование *NOD*-подобной *NLRP*3 инфламмасомы, которая активирует каспазу-1, необходимую для расщепления *pro-IL*-1β до зрелого *IL*-1β и *pro-IL*-18 до зрелого *IL*-18 (не показано). Стрелки, направленные вверх и вниз, показывают относительный ответ цитокинов у детей по сравнению со взрослыми. Общие последствия могут продвигаться от *TH*1 ответа в направлении *TH*2- и *TH*17-преобладающего ответа, который более эффективен против клиренса внутриклеточного патогена, приводя детей к риску развития внутриклеточного вируса. Цитовир-3 инактивирует реактивные формы кислорода (*ROS*), блокирует утечку калия через калиевые каналы, угнетает активность *NF*-κ*B*, подавляя таким образом выработку провоспалительных цитокинов и угнетая, но не блокируя полностью репликацию вируса. В итоге, суммарный эффект Цитовира-3 заключается в снижении провоспалительной активности вируса и соответственно уменьшении риска развития постинфекционных осложнений.

ВГА – вирус гриппа типа *A*; *dsRNA* — двухспиральная *RNA*; *ssRNA* — односпиральная *RNA*; *P* — ион фосфора; *IFN*-α/β/γ — типы интерферонов; *IRF*-3/7 — интерферон-респонсивные гену 3 и 7 соответственно; *Pro-IL*-1β — незрелая форма *IL*-1β; Цитовир-3 обозначен желтыми звездами с красной литерой «С» в центре

(индекс эффективности — соотношение летальности в контрольной и опытной группах) составил 72,5 %, одновременно с этим достоверно увеличилась СПЖ ($p<0,05$). Близкие результаты получены и в том случае, когда препарат применяли ежедневно однократно в течение 4 дней, начиная с 3-го дня после заражения. В то же время, эффективность однократного применения Цитовира-3 в те же сроки была в 2–2,5 раза ниже.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что однократное применение Цитовира-3 вызывает достоверный защитный эффект только в узком временно́м интервале, преимущественно в день заражения животных вирулентным штаммом, либо в инкубационном периоде, но только по курсовой схеме продолжительностью не менее 4 дней.

Таблица 16. **Показатели течения острой инфекции при однократном и курсовом применении Цитовира-3 до и в инкубационном периоде после заражения вирусом гриппа *A/Виктория/72 (H3N2)***

Группа	*MD*, %	t_i, сут	СПЖ, сут	I_{MD}, %	$K_{спж}$
Контрольная	72,7	4,0	6,9	—	—
–3-е сутки	57,1	7,0	8,5	21,4	1,2
–2-е сутки	25,0*	7,0	13,9*	65,6	2,0
–1-е сутки	25,0*	7,0	12,5*	65,6	1,8
0	14,3*	8,0	13,3*	80,3	1,9
+1-е сутки	28,6*	7,0	12,0	60,7	1,7
+2-е сутки	43,0	8,0	11,9	41,1	1,7
+3-и сутки	54,6	7,0	11,7	24,9	1,7
+2, 3, 4, 5 суток	20,0*	7,0	12,4*	72,5	1,8
+3, 4, 5, 6 суток	21,4*	7,0	12,7*	70,6	1,8

* Различия достоверны, $p>0,95$.

Примечание. В графе «Группа» цифра со знаком (–) или (+) обозначает сутки до или после заражения, 0 — день заражения. Обозначения столбцов: *MD* — максимальная летальность, t_i — время от момента заражения до гибели первого инфицированного животного; СПЖ (средняя продолжительность жизни) — время, в течение которого погибает 50 % зараженных животных; I_{MD} — индекс эффективности; $K_{спж}$ — коэффициент эффективности [42].

Целью второй серии экспериментов было определение эффективности Цитовира-3 при его применении в период манифестации заболевания. Главной идеей опыта было применение препарата в виде короткого курса. Это было обусловлено динамикой инфекционного процесса, согласно которой манифестация проявляется началом виремии, которая достигает максимума через 36–48 ч и сохраняется до 5–6-х суток [360]. Из этого следует, что короткий курс терапии, совмещенный с динамикой вирусной нагрузки, может дать максимальный терапевтический эффект. Для проверки этой гипотезы использовали три группы белых беспородных мышей по 34 животных в каждой (две опытных группы и одна контрольная), которых интразально заражали адаптированным вирусом гриппа *A*/*Виктория*/72 (*H3N*2) в дозе 3–4 LD_{50}. Пероральное введение Цитовира-3 в дозе 3,5 мг/кг начинали со 2-го

(группа-О1) или 3-го (группа О2) дня манифестации. Контрольным животным (группа К) перорально вводили аналогичный объем дистиллированной воды. Продолжительность введения препарата или воды составила 4 дня. Днем начала манифестации считали день гибели первого животного.

Полученные результаты (*табл. 17*) показали, что Цитовир-3 при курсовом применении в период манифестации экспериментальной гриппозной инфекции оказывает отчетливое терапевтическое действие. Наиболее эффективной оказалась схема в группе О1, в которой 4-дневное пероральное введение препарата начинали со 2-го дня манифестации. При данной схеме лечения удалось в 1,74 раза снизить показатель максимальной смертности (*MD*) и в 1,26 раза увеличить показатель СПЖ. Применение препарата с 3-го по 6-й день было менее эффективным, однако и в этом случае уровень *MD* было достоверно ниже, чем в контрольной группе, хотя по величине СПЖ отличий получено не было. Отметим, что, согласно динамике вирусной нагрузки у мышей [360], использованная схема О1 полностью синхронизируется с максимальной выраженностью инфекционного процесса. Интересно отметить, что значение $K_{СПЖ}$ в группе О2 было наименьшим, что свидетельствует о незначительных различиях в динамике гибели животных относительно контрольной группы при позднем назначении Цитовира-3. Стоит отметить, что в соответствии с ис-

Таблица 17. **Показатели течения острой гриппозной инфекции при применении Цитовира-3 в период манифестации**

Группа	Схема лечения	Число мышей	*MD*, %	t_i, сут	t_m, сут	СПЖ, сут	I_{MD}, %	$K_{спж}$
К	Контрольная группа, без лечения	34	79,4	4,0	7,0	6,0	—	—
О1	Цитовир-3 со 2-го по 5-й день	33	45,5*	4,0	5,0	7,6	42,7	1,26
О2	Цитовир-3 с 3-го по 6-й день	34	58,8*	4,0	7,0	6,5	25,9	1,09

* Различия достоверны, $p<0,05$.

Примечание. Обозначения такие же, как в табл. 16; t_m — период времени, в течение которого наблюдали гибель животных.

пользованной в опыте техникой перорального введения препарат применяли только один раз в сутки. Тем не менее, на основании полученных данных, можно предполагать, что при более частом применении Цитовира-3 (например, 3 р/сут) терапевтический эффект будет заметно выше. Резюмируя представленные данные, можно утверждать, что комплексный препарат «Цитовир-3» обладает как профилактической, так и лечебной эффективностью при экспериментальной гриппозной инфекции.

Экспериментальные исследования сконструированного комплекса лекарственных средств, а также описанный выше опыт применения этого комплекса в клинической и эпидемиологической практике показали его высокую эффективность при профилактике и лечении гриппа и ОРВИ. В процессе дальнейшего изучения комплекса Цитовир-3 и химической структуры входящих в него компонентов было установлено, что активные компоненты при одновременном пероральном введении сохраняют свою активность и не вступают во взаимодействие, что позволяет совместить в одной лекарственной форме все три лекарственных вещества. При этом была экспериментально подтверждена противовирусная эффективность сочетания использованных лекарственных субстанций при их одновременном пероральном введении.

В конечном итоге, была создана единая лекарственная форма, названная «Цитовир-3», включающая 50 мг аскорбиновой кислоты, 20 мг бендазола и 0,5 мг тимогена натрия. Как видно из приведенного состава, дозы препаратов, образующих лекарственную форму, за исключением тимогена натрия, не превышают разрешенных разовых доз. Что касается последнего, то увеличение разовой дозы до 0,5 мг обусловлено изменением способа применения с интраназального на пероральный. Фармакокинетические исследования показали, что при этом способе применения до 80% вещества разрушается в печени, превращаясь в две свободные аминокислоты, используемые организмом в биосинтетических целях. И только оставшиеся 20%, составляющих по массе 0,1 мг, оказывают необходимое фармакологическое действие.

Выбирая лекарственную форму, пригодную для перорального применения, была поставлена цель по возможности ограничить

контакт лекарственных веществ с содержимым желудка. По этой причине было решено отказаться от таблетированной формы в пользу капсульной формы с кишечно-растворимой оболочкой. Как известно, при приеме натощак капсула быстро эвакуируется из желудка в двенадцатиперстную кишку, а затем и тощую. Там оболочка капсулы растворяется, высвобождая активные компоненты, попадающие в просвет кишки, содержимое которой имеет нейтральное или слабощелочное значение *pH*. В качестве вспомогательного вещества была использована лактоза. Смесь расфасовывается в желатиновые капсулы № 3.

Готовая лекарственная форма была подвергнута полному спектру токсикологических исследований с использованием нескольких видов лабораторных животных. Для определения острой токсичности препарат перорально вводили самцам и самкам белых мышей и крыс с последующим расчетом величины LD_{50} (*рис. 23*). Наибольшая чувствительность к препарату отмечена у мышей (LD_{50} для самок — 3 040±650 мк/кг, для самцов — 4 400±1 741 мг/кг, различия недостоверны). Крысы оказались более устойчивыми: LD_{50} для самок составила 5 660±1 163 мг/кг, для самцов — 7 264±816 мг/кг (различия недостоверны). Результаты наблюдений за животными показали, что однократное пероралъ-

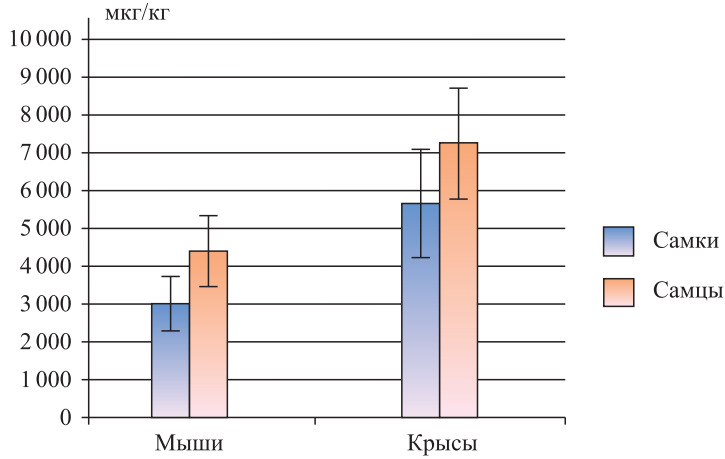


Рис. 23. **Острая токсичность Цитовира-3 у мышей и крыс при пероральном введении**

ное введение Цитовира-3 в дозах до 2500 мг/кг не вызывало изменений поведения и общего состояния животных. Не отмечено также изменений массовых коэффициентов органов относительно животных контрольной группы. При гистологическом обследовании не выявлено микроскопических изменений головного мозга, внутренних и эндокринных органов подопытных животных, а также не установлено признаков раздражения или некроза слизистой оболочки желудка и кишечника. Таким образом, полученные результаты показали, что Цитовир-3 относится к фармакологическим препаратам с низкой острой токсичностью.

При определении подострой токсичности кроликам ежедневно перорально через зонд вводили до 31 мг/кг Цитовира-3. В процессе наблюдения не отмечено никаких изменений параметров общего состояния — динамики массы тела, ректальной температуры, количества съеденной пищи, а также функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ЭКГ), костного мозга и периферической крови, печени и почек. При некропсии животных, выведенных из эксперимента после окончания срока наблюдения, также не выявлено никаких патологических изменений в органах и тканях животных, которые можно было бы связать с применением исследуемого препарата. В процессе исследования хронической токсичности препарата также не выявлено каких-либо патологических изменений в организме подопытных животных (кроликов и собак).

Таким образом, полученные результаты позволили сделать вывод о том, что препарат нетоксичен как при остром, так и при подостром и хроническом введении, что дало основание сделать вывод о безопасности лекарственного препарата «Цитовир-3». В совокупности с результатами экспериментального исследования и клинического применения препарата «Цитовир-3» для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа, указанное комплексное лекарственное средство было разрешено к клиническому применению у взрослых и детей с 6 лет. В окончательном варианте препарат «Цитовир-3» представляет собой порошок, содержащий (в одной капсуле): бендазола — 0,02 г, тимогена натрия — 0,0005 г, аскорбиновой кислоты — 0,05 г, вспомогательных веществ (сахар молочный, кальция стеарат) до массы

0,17 г. В одной стандартной упаковке содержится 12 капсул — одна курсовая доза.

Капсульная форма Цитовира-3 достаточно удобна для детей от 6 лет и взрослых, но применение ее детям меньшего возраста проблематично вследствие неспособности этих детей проглатывать капсулу неповрежденной. В связи с этим обстоятельством нами была разработана специальная лекарственная форма Цитовира-3 в форме сиропа для детей. В своем составе препарат содержит (в пересчете на одну суточную дозу, равную 12 мл): бендазола — 15 мг, тимогена натрия — 1,8 мг, кислоты аскорбиновой — 150 мг, сиропа сахарного 60% до 12 мл. Препарат не содержит никаких пищевкусовых добавок и красителей.

В процессе доклинического исследования Цитовира-3 в форме сиропа для детей исследовали острую, подострую токсичность на неполовозрелых лабораторных животных (крысятах и крольчатах). Для определения острой токсичности готовую лекарственную форму препарата вводили неполовозрелым крысятам массой 30–35 г перорально через атравматический металлический зонд. Большие дозы препарата вводили в несколько приемов в течение 6 ч. За животными наблюдали в течение 14 дней, ежедневно регистрируя состояние животных и количество павших особей, по окончании срока наблюдения рассчитывали величину LD_{50} (*табл. 18*).

После завершения эксперимента животных подвергали эвтаназии с последующими патологоанатомическим и гистологическими исследованиями органов и тканей, в процессе которых не было выявлено никаких патологических изменений. Полученные экспериментальные данные показали, что препарат обладает исключительно низкой токсичностью, варьирующей в пределах

Таблица 18. **Токсичность препарата Цитовир-3 (сироп)**

Доза, мг/кг	375,5	695,0	903,5	1112,0	1529,0
Объем, мл/кг	25	50	65	80	110
Количество павших особей, %	0	0	0	50	100
LD_{50}, мг/кг	1220,9±229,0				

1 200 мг/кг, что соответствует токсичности субстанции препарата «Цитовир-3» в капсулах (см. рис. 23). При однократном внутрижелудочном введении препарата беспородным крысятам в меньших дозах (до 900 мг/кг) у них не наблюдалось каких-либо изменений в поведении и общем состоянии. Динамика нарастания массы тела опытных животных не отличалась от таковой у контрольных животных, получавших аналогичное количество дистиллированной воды. При некропсии не выявлено различий между животными опытной и контрольной группы по массовым коэффициентам внутренних органов, микроскопической картине тканей головного мозга, внутренних и эндокринных органов. При пероральном введении Цитовира-3 в форме сиропа не выявлено признаков раздражения, воспаления и некроза на слизистых оболочках желудка и кишечника — местах первичного контакта препарата с тканями животного.

В подостром эксперименте на неполовозрелых животных изучено влияние препарата в дозах 83,4 мг/кг (6 мл/кг) и 417 мг/кг (30 мл/кг) в опытах на крысятах (превышение суточной дозы в 10 и 50 раз), а также в дозах 8,34 мг/кг (0,6 мл/кг) и 83,4 мг/кг (6,0 мл/кг) в опытах на крольчатах (превышение суточной дозы препарата в 10 раз). Препарат вводили внутрижелудочно в течение 30 дней. По окончании срока наблюдения животных подвергали эвтаназии с последующими патологоанатомическим и гистологическим исследованиями. В целях сравнения одновременно исследовали контрольных животных, которым по такой же схеме вместо препарата вводили аналогичное количество дистиллированной воды.

В процессе наблюдения за подопытными животными не выявлено каких-либо различий между особями в опытной и контрольной группах по интегральных параметрам общего состояния (масса тела, ректальная температура, количество съедаемой пищи и потребляемой воды). Не выявлено также отличий и по результатам функциональных тестов (продолжительность гексеналового сна, показатели двигательной активности, состояние сердечно-сосудистой системы), а также по биохимическим и морфологическим показателям крови и мочи и миелограммы. При патологоанатомическом и гистологическом исследованиях не выявлено

каких-либо дистрофических, деструктивных очаговых склеротических изменений в паренхиматозных органах, строме внутренних органов. Не выявлено признаков воспаления и некроза на слизистых оболочках желудка и кишечника — местах первичного контакта тканей с препаратом.

Таким образом, разработанный препарат «Цитовир-3» в форме сиропа для детей является абсолютно безопасным при его применении в дозах, превышающих разовую терапевтическую в 10 раз и курсовую терапевтическую — в 70 раз. В окончательном варианте препарат «Цитовир-3» (сироп для детей) содержит в пересчете суточную дозу (12 мл): бендазола — 15 мг, тимогена натрия — 1,8 мг, кислоты аскорбиновой — 150 мг, сиропа сахарного 60% до 12 мл. Препарат выпускается во флаконах в объеме 50 мл (что соответствует одной курсовой дозе для детей 3–5 лет). Разовые дозы в зависимости от возраста ребенка составляют: от 1 года до 3 лет — 2 мл сиропа 3 раза в день в течение 4 дней; для детей от 3 до 6 лет — 4 мл за 30 мин до еды 3 раза в день в течение 4 дней.

Резюмируя представленные выше результаты исследований по острой и подострой токсичности лекарственных форм препарата «Цитовир-3», подчеркнем, что он показал очень низкую токсичность, позволяющую отнести его к категории нетоксичных лекарственных средств. Препарат в разработанных лекарственных формах показал отсутствие каких-либо патологических изменений при его применении в дозах, в десятки раз превышающих рекомендованные разовые и курсовые терапевтические дозы. У Цитовира-3 не выявлено каких-либо токсических и аллергических свойств. С учетом полученных данных, исследователями обоснованно был сделан вывод о безопасности препарата «Цитовир-3» в разработанных лекарственных формах и схемах применения.

ГЛАВА 8. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОВИРА-3

Экспериментальные исследования убедительно показали, что комплексный препарат «Цитовир-3» при пероральном применении способствует достоверному снижению смертности экспериментальных животных при интраназальном заражении вирулентным штаммом гриппа типа *А*. После завершения всего комплекса доклинических исследований было проведено клиническое исследование на группе добровольцев в период сезонной эпидемической вспышки гриппа и ОРВИ. Всего под наблюдением находились 179 человек в основной группе и 167 — в группе сравнения (контрольная). В основной группе Цитовир-3 применяли начиная с 6-го дня нарастания заболеваемости по схеме 1 капсула 3 раза в день в течение 4 дней (с 6-го по 10-й). В группе сравнения в каждом случае появления симптомов заболевания применяли только симптоматическую лекарственную терапию (см. гл. 6). У всех добровольцев брали пробы крови для оценки состояния иммунной системы и расшифровки этиологической причины заболевания.

Сравнительный анализ динамики заболевания у добровольцев обеих групп показал, что в основной группе на фоне курсового четырехдневного приема Цитовира-3 наблюдалось быстрое снижение количества заболевших уже к 3-му дню после завершения курса приема препарата (*рис. 24*). В этот же период в группе сравнения заболеваемость достигала пиковых значений. В дальнейшем заболеваемость в основной группе наблюдалась в единич-

Рис. 24. **Заболеваемость (наличие клинических симптомов) в период эпидемической вспышки гриппа во взрослом коллективе после применения Цитовира-3 в течение 3 сут (красные стрелки, зеленая кривая) и симптоматической терапии (синяя кривая)**

ных случаях, что можно квалифицировать как спорадическую. В группе сравнения отмечен еще один пик заболеваемости на 19-е сутки наблюдения, после чего отмечено экспоненциальное снижение частоты инфекций.

Таким образом, первое же клиническое наблюдение продемонстрировало, что Цитовир-3 обладает отчетливой профилактической эффективностью и препятствует развитию эпидемического процесса. Учитывая, что все добровольцы основной группы получали Цитовир-3 одновременно, независимо от наличия у них симптомов заболевания, можно утверждать, что проведенное исследование свидетельствует о наличии у препарата как профилактического, так и терапевтического действия, вполне обоснованно предполагая, что вследствие тесного общения добровольцев в рамках одного организованного коллектива и высокой контагиозности возбудителей респираторных инфекций все добровольцы были в той или иной мере инфицированы. В этих условиях применение препарата лицами без проявлений

заболевания можно квалифицировать как экстренную профилактику гриппа и других ОРВИ.

Исследование состояния иммунной системы у лиц, получавших Цитовир-3 (основная группа) и симптоматические препараты (группа сравнения), показало, что курсовой прием препарата сопровождался отчетливой активизацией клеточного звена иммунного ответа, проявлявшейся увеличением уровня экспрессии дифференцировочных рецепторов на поверхностной мембране *Т*-лимфоцитов. В частности, в ответ на пероральное применение Цитовира-3 курсом продолжительностью 4 дня наблюдали признаки активации иммунной системы в виде достоверного увеличения числа *Т*-лимфоцитов, экспрессирующих дифференцировочные рецепторы — *CD*3 и *CD*4 (*рис. 25*). Кроме того, в основной группе отмечено достоверное увеличение экспрессии *CD*20-рецепторов при столь же достоверном снижении экспрессии этих рецепторов в группе сравнения. В то же время, не выявлено различий в экспрессии *CD*8-рецепторов. В нашем случае результаты исследования экспрессии дифференцировочных рецепторов

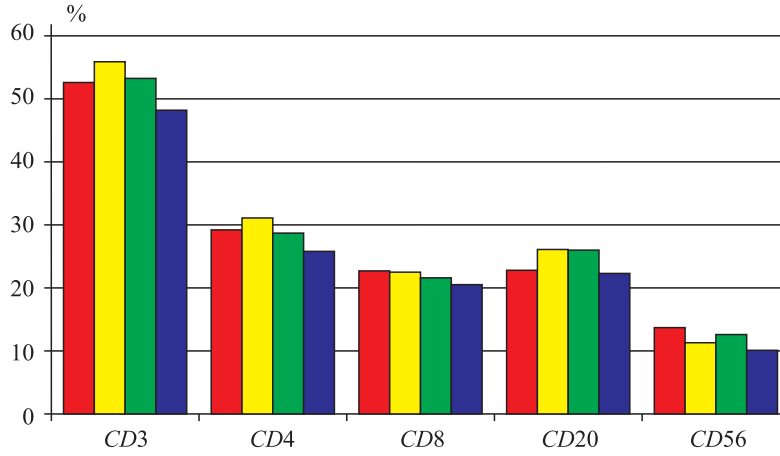


Рис. 25. **Экспрессия дифференцировочных рецепторов лимфоцитов периферической крови у лиц до приема Цитовира-3 (красные гистограммы) и через 2 нед после (желтые гистограммы), у пациентов до приема плацебо (зеленые гистограммы) и через 2 нед после (синие гистограммы)**

свидетельствует об активации процессов формирования реакций адаптивного иммунитета, повышающего устойчивость организма к возможному заражению возбудителями ОРВИ.

Таким образом, противовирусная резистентность, формирующаяся при применении Цитовира-3, — это не только повышение уровня эндогенного интерферона, но и высокая активность *Т*-системы иммунитета, которая играет ведущую роль в защите организма от вирусной инфекции. Немаловажное значение имеет и мобилизация системы неспецифической защиты, о которой говорилось в предыдущем разделе. Совершенно очевидно, что ни один из перечисленных механизмов резистентности не является специфичным по отношению к вирусам гриппа и других ОРВИ. Реализация защитного действия Цитовира-3 в данном случае происходит на уровне взаимоотношений макро- и микроорганизма. В результате мобилизации факторов врожденного иммунитета повышается порог противовирусной резистентности. Иначе говоря, для формирования манифестного заболевания в этом случае требуется бóльшая доза вируса. И до тех пор, пока уровень защиты будет выше порога восприимчивости, проникший в организм вирус будет подавлен и, в конечном счете, уничтожен или элиминирован активированными системами противоинфекционной защиты.

В процессе проведения описанного выше исследования отмечено достоверное снижение заболеваемости у добровольцев, получавших Цитовир-3. В связи с этим, нас заинтересовала возможная причина этой реакции, принимая во внимание высокую вероятность инфицирования различными вирусами, циркулировавшими в группе добровольцев. Одним из вероятных объяснений этого феномена могло быть формирование адаптивного иммунного ответа на внедрившийся вирус без развития манифестной инфекции. Иными словами, дозы вируса, который, с высокой долей вероятности, инфицировал участников исследования, были достаточны только для формирования адаптивного иммунного ответа, но не клинической формы заболевания. Для проверки этой гипотезы сыворотки крови добровольцев основной группы и группы сравнения исследовали на наличие антител к гриппу и основным возбудителям ОРВИ (*рис. 26*).

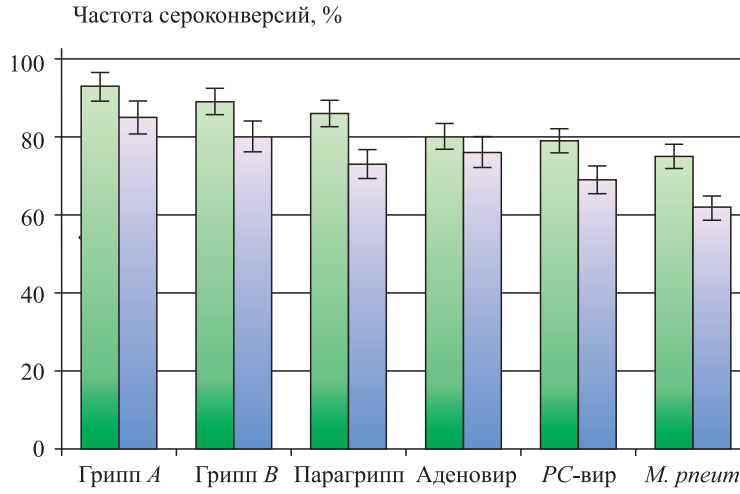


Рис. 26. **Влияние Цитовира-3 на структуру инаппарантных сероконверсий у лиц, получавших препарат (зеленые гистограммы), и у пациентов контрольной группы (голубые гистограммы)**

Полученные результаты позволили сделать два заключения. Во-первых, вспышка респираторных инфекций была вызвана не одним каким-то определенным вирусом, а целым набором возбудителей, среди которых, судя по наличию специфических антител, были грипп типа *A* и *B*, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, даже микоплазма пневмонии (*рис.* 26). В этих условиях применение Цитовира-3, с одной стороны, снижало вероятность развития клинически выраженной формы заболевания, а с другой — вероятно, способствовало продукции антител в более высоком титре, чем в группе сравнения.

Таким образом, на фоне применения Цитовира-3 формировался более напряженный иммунитет к циркулировавшим вирусам, при этом воспалительный ответ, характерный для инфекционного заболевания, у них не развивался. Одним из вероятных механизмов этого феномена может служить описанная в гл. 7 способность компонентов Цитовира-3 ингибировать диссоциацию и высвобождение трансляционного фактора *NF*-к*B*, а также связывать активные радикалы кислорода и оксида азота.

При этом важно отметить, что, в отличие от вакцины, после применения которой формируется специфическая невосприимчивость только к какому-то одному возбудителю (например, вакцина против гриппа *A* формирует иммунитет только против гриппа *A*, но не *B*), в результате применения Цитовира-3 развивается невосприимчивость к тем видам возбудителей ОРВИ, которые в данный момент циркулируют в очаге вспышки или эпидемии и инфицируют организм. Таким образом, неспецифическое действие Цитовира-3 в данном случае является благом, поскольку позволяет формировать эффективную защиту против многих возбудителей ОРВИ. Все это в совокупности можно было назвать инаппарантной сероконверсией, при которой внедрившийся вирус не вызывает развитие манифестной инфекции, но оставляет свой след в виде адаптивного иммунитета и, вероятно, повышенной резистентности к тем заболеваниям, которые персистируют в организме участника вспышки или эпидемии. При этом резистентность может сохраняться достаточно долго, о чем свидетельствуют анамнестические наблюдения за добровольцами, участвовавшими в эпидемиологическом наблюдении. После завершения основного исследования клиническое наблюдение за добровольцами обеих групп продолжали еще в течение 14 мес, при этом регистрировали все инфекционные заболевания, независимо от их этиологии. Полученные результаты выразили в виде кумулятивных кривых, показывающих нарастание заболеваемости во время исследования (*рис. 27*).

Анализ результатов эпидемиологических наблюдений показал, что в основной группе добровольцев кумулятивная кривая заболеваемости имеет более пологий характер, чем в группе сравнения. За весь период наблюдения в основной группе прирост заболеваемости не превысил 3–5 %, тогда как в группе сравнения в течение сопоставимого периода кумулятивная кривая выросла практически на 40 %. Иными словами, накопленная заболеваемость в группе сравнения увеличивалась почти в 10 раз быстрее, чем у добровольцев, получавших Цитовир-3.

Таким образом, продолжительное по времени сохранение противоинфекционной резистентности обеспечивает защиту организма от различных инфекций. В результате, в группе сравне-

ния к концу наблюдения практически все добровольцы переболели хотя бы один раз тем или иным инфекционным заболеванием, в основной группе бóльшая часть добровольцев ни разу не заболела каким-либо инфекционным заболеванием. Эти данные подтверждают высказанное выше мнение о том, что противоинфекционная резистентность, сформировавшаяся даже после одного курсового приема Цитовира-3, сохраняется достаточно долго, защищая организм человека от внедряющихся или персистирующих возбудителей.

Частым осложнением гриппа и других ОРВИ является острая пневмония и, особенно, острый бронхит. Не случайно в обществе так распространено мнение о том, что ОРВИ опасны не столько сами по себе, сколько своими осложнениями, которые особенно часто наблюдаются у лиц, профессиональная деятельность которых нередко связана с разного рода экстремальными воздействиями, таким, например, как переохлаждение, белковая и витаминная недостаточность, ситуационный стресс (нефтяники, геологи, полярники, горняки). В связи с особенностями их образа жизни и профессиональной деятельности они подвержены частым переохлаждениям и, как следствие — простудным заболеваниям. В этой связи можно было ожидать, что применение Цитовира-3 у этих лиц позволит существенно снизить риск развития ОРВИ и особенно — возникновения постинфекционных осложнений. В правомерности этого предположения убеждают результаты специального исследования, в котором препарат применяли для профилактики ОРВИ и сопутствующих осложнений.

Исследование проведено двойным слепым плацебо-контролируемым методом на двух группах по 320 человек в каждой. Участники основной группы в период акклиматизации, которая совпала с сезонной вспышкой ОРВИ, получали Цитовир-3 по 1 капсуле 3 раза в день 4 дня подряд. Участники группы сравнения получали по такой же схеме капсулы с лактатом натрия (плацебо). Выбор именно этой соли объясняется тем, что лактат натрия первоначально применялся в качестве наполнителя при производстве препарата «Цитовир-3» в капсулах. При возникновении симптомов инфекционного заболевания участники обеих

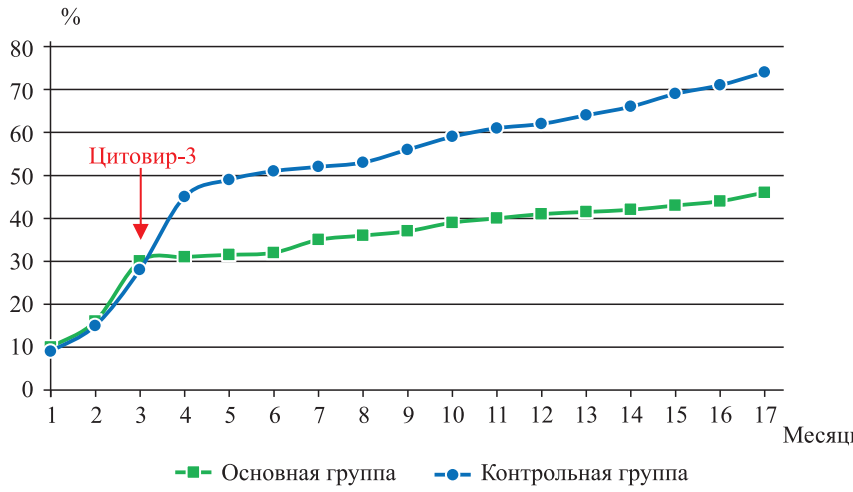


Рис. 27. **Заболеваемость после приема Цитовира-3 (стрелка) в основной и контрольной группах**

групп получали симптоматическую терапию. Сравнительную эффективность лечебно-профилактического применения Цитовира-3 относительно плацебо оценивали по уровню заболеваемости ОРВИ, острыми бронхитами и острыми пневмониями (*рис. 28*). По техническим причинам мы не имели возможности провести вирусологическую расшифровку заболеваемости.

Результаты показали, что прием Цитовира-3 по стандартной лечебно-профилактической схеме (по 1 капсуле 3 раза в день через 1–2 ч после еды 4 дня подряд) сопровождался почти пятикратным снижением уровня заболеваемости ОРВИ. На этом фоне отмечено шестикратное снижение частоты заболеваемости бронхитом и 13-кратное — пневмонией. Таким образом, полученные результаты подтвердили имевшиеся ранее данные о том, что у лиц, принимающих Цитовир-3, постинфекционные осложнения наблюдаются в несколько раз реже, чем у тех, кто использовал иные методы профилактики и лечения гриппа и ОРВИ.

В другом простом слепом плацебо-контролируемом рандомизированном сравнительном исследовании оценивали эпидемиологическую активность применения Цитовира-3 совместно с гриппозной и пневмококковой вакцинами для снижения забо-

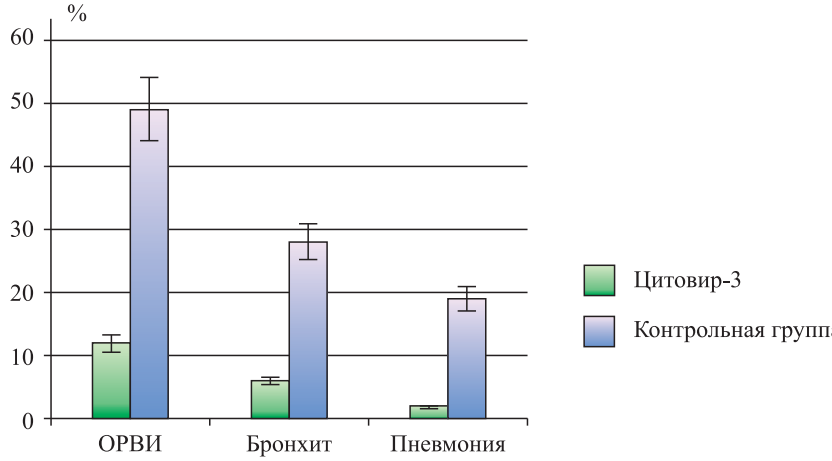


Рис. 28. **Заболеваемость ОРВИ, острым бронхитом и пневмонией на фоне применения Цитовира-3 и лактата натрия (плацебо)**

леваемости ОРВИ, острым бронхитом и внебольничной пневмонией в организованном коллективе [74]. Всего в исследовании участвовали 425 человек 18–22 лет, из которых 141 (1-я группа — «Цитовир-3») получал Цитовир-3 за 30 мин до еды по 1 капсуле 3 раза в день в течение 4 дней; 141 (2-я группа — «Ремантадин») получал Ремантадин по 1 таблетке 1 раз в день в течение 10 дней; 143 (3-я группа — «плацебо») получали плацебо препарата «Цитовир-3» в виде капсул, содержавших молочный сахар и стеарат цинка (наполнители, применяемые при изготовлении готовой лекарственной формы Цитовира-3), по 1 капсуле за 30 мин до еды 3 раза в день в течение 4 дней. В начале исследования всем его участникам применяли пневмококковую вакцину «Пневмо 23» и противогриппозную вакцину «Гриппол». Распределение добровольцев по группам проводили методом случайной выборки. Исследование было проведено в соответствии с требованиями законодательства РФ. Программа и дизайн исследования были одобрены локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии. Были рассчитаны индекс и коэффициент эффективности применения Цитовира-3 и Ремантадина за 1-й, 3-й и 4-й месяцы наблюдения.

При изучении показателей эпидемиологической эффективности Цитовира-3 в сравнении с Ремантадином на фоне вакцинации было установлено, что уровень суммарной заболеваемости ОРВИ, острым бронхитом и внебольничной пневмонией у лиц 1-й группы был достоверно ниже, чем у добровольцев 2-й и 3-й групп (*рис. 29*).

В течение 1-го месяца наблюдения уровень заболеваемости ОРВИ у лиц, получавших профилактический курс Цитовира-3, был в 1,8 раза ниже, чем у лиц, получавших Ремантадин, и в 3,1 раза ниже ($p<0,05$), чем в группе сравнения. Коэффициент эффективности для 1-й группы составил 67,5 %. У лиц, принимавших Ремантадин, заболеваемость была в 1,7 раза ниже ($p<0,05$), чем в группе сравнения (коэффициент эффективности 40,3 %).

Уровень заболеваемости острым бронхитом на протяжении 1-го месяца после применения препаратов был незначительным и одинаковым в обеих опытных группах (0,7 %), что в 3 раза ниже, чем в контрольной ($p<0,05$). Коэффициент эффективности обоих препаратов в отношении острого бронхита составил 66,7 %.

Заболеваемость внебольничной пневмонией в 1-й месяц наблюдения в группе сравнения составила 1,4 %, в то время как

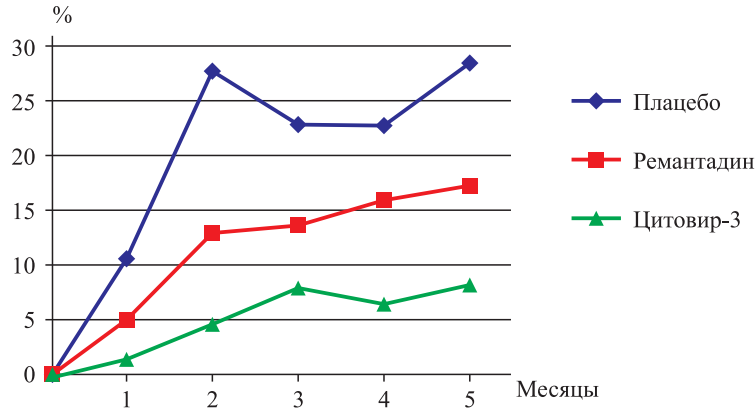


Рис. 29. **Заболеваемость инфекциями дыхательных путей у участников трех групп [по 74]**

у лиц, получавших курс Цитовира-3 или Ремантадина, не было зарегистрировано ни одного случая.

Общий уровень заболеваемости ОРВИ дыхательных путей в группе «плацебо» составил 18,9 %, а в группах «Цитовир-3» и «Ремантадин» — соответственно в 3,2 и 1,9 раза ниже. Цитовир-3 был в 1,7 раза эффективнее Ремантадина. Коэффициент эффективности Цитовира-3 и Ремантадина составил соответственно 69,8 и 47,6 %. За 4-месячный период наблюдения уровень заболеваемости ОРВИ у лиц, принимавших Цитовир-3, был в 1,2 раза ниже, чем в группе «Ремантадин», и в 1,5 раза ниже, чем в группе «плацебо» ($p<0,01$), коэффициент эффективности составил 33,9 %.

Уровень заболеваемости острым бронхитом в группе «Цитовир-3» был в 1,7 раза ниже ($p<0,01$), а в группе «Ремантадин» — в 1,4 раза ниже ($p<0,01$), чем в группе сравнения. Заболеваемость внебольничной пневмонией у лиц, принимавших Цитовир-3, за весь период наблюдения была в 7 раз ниже ($p<0,01$), чем в группе «плацебо». В группе «Ремантадин» соответствующий показатель был в 3,5 раза ниже ($p<0,01$), чем в группе «плацебо».

Таким образом, при анализе результатов применения Цитовира-3 и Ремантадина на фоне вакцинации гриппозной и пневмококковой вакцинами выявлена максимальная эффективность обоих препаратов на протяжении первого месяца после их применения. Индекс эффективности Цитовира-3 в отношении всей совокупности ОРВИ верхних и нижних дыхательных путей в этот период составил 3,3 при коэффициенте эффективности 69,8 %. Для группы лиц, получавших Ремантадин, эти показатели были значительно ниже и составили соответственно 1,9 и 47,6 %.

Эти данные, полученные в простом слепом плацебо-контролируемом исследовании, убедительно свидетельствуют о максимальной эпидемиологической эффективности препарата «Цитовир-3» в отношении ОРВИ и внебольничной пневмонии. Установлено, что Цитовир-3 проявляет адъювантные свойства, максимально усиливая профилактическое действие гриппозной и пневмококковой вакцин. В основе этого эффекта, вероятнее всего, лежит изложенный выше феномен инаппарантной серо-

конверсии. Испытанный нами метод одновременного применения вакцины и Цитовира-3, несомненно, имеет существенное противоэпидемическое значение и может быть использован при плановой и, особенно, экстренной вакцинопрофилактике гриппа и внебольничной пневмонии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что Цитовир-3 усиливает иммунный ответ организма на введение вакцин и способствует формированию более сильного и продолжительного иммунитета.

Представленные выше материалы касаются преимущественно профилактического применения препарата. Между тем, не менее важной проблемой является терапия манифестных форм гриппа и ОРВИ. Хорошо известно, что наиболее распространенным подходом к лечению клинических форм данных заболеваний является применение симптоматических средств. При легкой форме заболевания этого бывает зачастую достаточно. Однако мнимая легкость лечения может быть обманчива. И хотя в настоящее время смертность непосредственно от гриппа невелика, следует помнить, что легкое простудное заболевание может обернуться неожиданными осложнениями и даже гибелью больного от осложнений или обострения уже имевшегося хронического заболевания сердечно-сосудистой или дыхательной системы. В этой связи становится очевидной необходимость поиска новых эффективных средств для патогенетической терапии респираторных заболеваний вирусной этиологии.

Отчеты участковых врачей-терапевтов поликлиник относительно эффективности лечебного применения Цитовира-3 у 798 пациентов с манифестной формой заболевания по схеме 1 капсула 3 раза в день в течение 4 дней, начиная с первых часов заболевания, в сравнении с результатами симптоматической терапии 689 пациентов показали положительный клинический эффект, проявлявшийся достоверным уменьшением острого периода манифестации (*рис. 30*). Лихорадочная реакция средней продолжительностью 2,1±0,5 дня, как правило, не выходила за пределы субфебрильных значений. В 40,7 % случаев лихорадка вообще не наблюдалась. Тяжелые случаи с высокой температурой отмечены у 5,9 % больных, причем в абсолютном большинстве случаев лечение Цитовиром-3 и симптоматическими

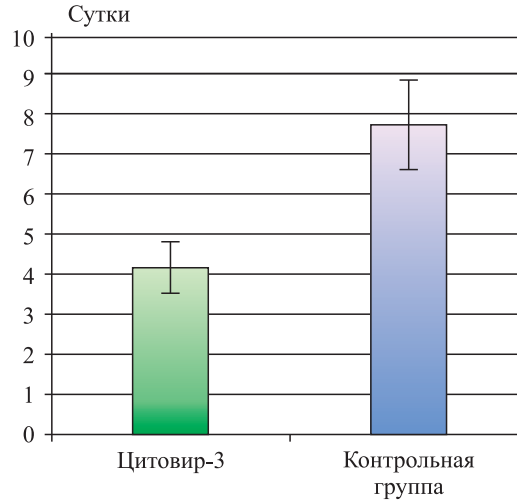


Рис. 30. **Продолжительность периода манифестации при ОРВИ при приеме Цитовира-3 и в контрольной группе**

средствами эти лица начинали не ранее 3-го дня манифестации. Этот факт подтверждает правомерность отнесения Цитовира-3 к средствам ранней патогенетической терапии.

При катамнестическом анализе исходов более чем у 527 больных ОРВИ, получавших Цитовир-3, не выявлено ни одного случая пневмонии. Острый бронхит отмечен только у 38 человек, обострение синуситов — у 6 пациентов. Не наблюдалось ни одного случая неврологических осложнений. При обычном лечении ОРВИ частота пневмонии составляет от 7 до 20% в зависимости от возраста больного. Частота острого бронхита колебалась в пределах от 15 до 30%.

При этиологической расшифровке структуры ОРВИ, при которых в результате применения цитовира-3 достигнуты значимые клинические и эпидемиологические эффекты, было установлено, что снижение заболеваемости за счет ингибирования активности отдельных вирусов происходило как при моноинфекциях, так и смешанных инфекциях, вызванных несколькими возбудителями, относящимися к разным таксономическим группам (*табл. 19*).

В наибольшей степени наблюдалось угнетение активности вирусов гриппа. Достоверное снижение заболеваемости отмече-

но и при полиэтиологических заболеваниях, вызванных несколькими вирусами из группы ОРВИ. Наименее чувствительными оказались респираторно-синцитиальный вирус и аденовирусы.

Весьма существенным является ингибирующее действие Цитовира-3 на *M. pneumonia*, что может служить одним из возможных объяснений отмеченного в наших исследованиях существенного уменьшения числа острой пневмонии (см. рис. 28). Выявленная поливалентность является важным преимуществом Цитовира-3, выгодно отличающим его от других лекарственных средств, применяемых при лечении ОРВИ и гриппа.

Таким образом, опыт применения Цитовира-3 для терапии манифестных форм гриппа и других ОРВИ у взрослых свидетельствует о его высокой клинической эффективности при условии раннего начала лечения.

Результаты клинических испытаний показали высокую профилактическую эффективность препарата «Цитовир-3». В ходе этих исследований было установлено, что в основе его лечебно-профилактического действия лежат множественные воздействия на процессы внутриклеточного сигналинга, которые вызывают

Таблица 19. **Заболеваемость ОРВИ разной этиологии, %**

Возбудитель	**Лечение**		**Индекс эффективности**
	Цитовиром-3	**обычное**	
Моноинфекции			
Грипп *A*	0,61	2,94	4,91
Грипп *B*	1,22	5,29	4,40
Парагрипп	0,63	1,76	2,93
Риновирусы	0,84	2,65	3,15
Аденовирусы	1,20	2,35	1,96
РС-вирусы	0,61	0,59	0,98
M. pneumonia	0,60	1,18	1,97
Смешанные инфекции			
Грипп+ОРВИ	0,60	1,18	1,97
ОРВИ+ОРВИ	1,20	1,21	1,01

комплекс реакций, сопровождающихся изменениями врожденного и приобретенного иммунитета. В этой связи потребовалось провести специальные исследования для анализа последствий подобного воздействия на иммунную систему и организм здорового человека в целом. Для этого было проведено открытое исследование безопасности, переносимости и иммунологической эффективности Цитовира-3 у здоровых добровольцев. В исследовании принимал участие 21 здоровый совершеннолетний мужчина молодого возраста (25,9±2,6 года), не предъявлявший каких-либо жалоб. У них оценивали изменения основных физиологических функций и биохимических показателей в период формирования группы добровольцев (визит 1–2), а также на 4-й (визит 7) и 14-й (визит 17) день после начала применения Цитовира-3. Кроме того, дополнительно определяли содержание *IFN* через 24 ч после завершения 14-дневного курса приема препарата (визит 18). В эти же сроки определяли возможное влияние Цитовира-3 на функциональное состояние нейтрофильных и мононуклеарных клеток по лизосомально-катионному тесту (ЛКТ-тест), а также активность фагоцитоза у моноцитов по поглощению частиц латекса и уровни сывороточного и секреторного *IgA*. При анализе активности лизосомальных катионных белков в ЛКТ-тесте и фагоцитарной активности моноцитов использовали метод лазерной проточной цитофлюориметрии на анализаторе «FACSCalibur™ System» (USA), а содержание *IgA* определяли иммуноферментным методом.

После проведения первичного скрининга и формирования группы добровольцев, всем назначили Цитовир-3 по 1 капсуле утром натощак в течение 14 дней. Безопасность данной схемы и продолжительности курса приема исследуемого препарата были установлены на основании комплекса доклинических исследований по токсикологии и специфической его активности (данные не представлены).

При оценке влияния Цитовира-3 на основные показатели витальных функций никаких отклонений от среднестатистичекой нормы выявить не удалось (*табл. 20*). Показатели основных физиологических функций в течение всего исследования не выходили за пределы интервала референсных значений. 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 АД в течение всего периода наблюдения составил 112,4–113,8 мм рт. ст. Результаты электрокардиографического исследования, проведенного на 1-м, 7-м и 17-м визитах, не показали отклонений, выходящих за пределы среднестатистических значений (данные не представлены). Статистический анализ результатов измерения основных физиологических функций с использованием *T*-критерия Вилкоксона показал отсутствие достоверных внутригрупповых различий показателей физиологических функций до и после приема препарата (см. табл. 20). Достоверных различий между результатами измерений, выполненных в течение всего периода исследования, не установлено.

Сходные зависимости наблюдали и при исследовании показателей периферической крови, выполненных при формировании группы добровольцев (визит 1), а также на 4-й и 17-й день клинического исследования (*табл. 21*). Как можно видеть, результаты всех исследований не выходили за пределы среднестатистических значений, принятых за физиологическую нор-

Таблица 20. **Основные физиологические параметры у добровольцев до и после приема препарата «Цитовир-3»**

Показатель	Точки обследования			Статистические показатели	
	1-е сутки 2-й визит	**4-е сутки 7-й визит**	**14-е сутки 17-й визит**	***T**, отн. ед.**	***p***
Температура тела, °С	36,5±0,03	36,3±0,03	36,6±0,04	65	0,6
Частота пульса, уд/мин	70,2±1,36	70,8±1,36	71,3±1,20	55	0,8
Частота дыхания, вдохов/мин	17,6±0,18	18,2±0,18	18,8±0,18	42	0,5
Артериальное давление систолическое, мм рт. ст.	113,8±1,69	113,1±1,69	113,3±1,64	37	0,3
Артериальное давление диастолическое, мм рт. ст.	63,8±0,87	64,5±0,87	62,6±2,90	14	0,6

**T*-критерий Вилкоксона, различия достоверны при $p \leq 0{,}05$.

Таблица 21. **Показатели периферической крови у добровольцев в процессе приема препарата «Цитовир-3»**

Показатель	Точки обследования			Статистические показатели	
	1-е сутки 2-й визит	4-е сутки 7-й визит	14-е сутки 17-й визит	*T**, отн. ед.	*p*
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$/л	4,83±0,07	4,66±0,07	4,78±0,08	85,5	0,5
Гемоглобин, г/л	145,52±2,03	141,71±1,7	144,86±2,0	96,5	0,7
Цветовой показатель, отн. ед.	0,90±0,01	0,91±0,01	0,91±0,01	57,0	0,3
Лейкоциты, $\cdot 10^{9}$/л	6,15±0,26	6,45±0,36	6,42±0,31	109,0	0,8
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,52±0,11	1,05±0,18	1,48±0,22	57,5	0,9
Сегментоядерные нейтрофилы, %	57,47±1,19	58,00±1,15	55,38±0,83	78,0	0,2
Эозинофилы, %	2,42±0,28	2,52±0,24	2,92±0,21	73,0	0,2
Базофилы, %	0,27±0,03	0,34±0,03	0,29±0,04	80,0	0,8
Лимфоциты, %	33,83±1,10	33,20±1,01	34,44±0,88	87,0	0,3
Моноциты, %	5,14±0,29	4,88±0,39	5,49±0,34	90,0	0,4
СОЭ, мм/ч	6±0,16	5±0,46	6±0,37	38,5	0,07

**T*-критерий Вилкоксона, различия достоверны при $p \leq 0,05$.

му. О правомерности этого вывода свидетельствуют результаты парного непараметрического сравнения по критерию Вилкоксона (показатель *T*) и результаты расчета достоверности различий, показавших отсутствие каких-либо статистических различий между сравниваемыми показателями.

Важной частью исследования безопасности Цитовира-3 было определение основных биохимических показателей сыворотки крови в разные сроки клинического исследования (*табл. 22*). Результаты этих измерений показали отсутствие каких-либо изменений, которые можно было бы связать с неблагоприятным действием препарата. Так, в ответ на введение Цитовира-3 не отмечено каких-либо изменений в содержании глюкозы, уровня

Таблица 22. **Биохимические показатели сыворотки крови у добровольцев в процессе приема препарата «Цитовир-3»**

Показатель	Точки обследования			Статистические показатели	
	1-е сутки 2-й визит	4-е сутки 7-й визит	14-е сутки 17-й визит	*T**, отн. ед.	*p*
Глюкоза, ммоль/л	4,55±0,06	4,60±0,06	4,45±0,08	94,5	0,7
АЛТ, ед/л	19,24±1,49	20,23±1,68	19,94±1,56	111	0,9
АСТ, ед/л	19,90±1,62	21,02±1,61	20,76±1,33	95	0,5
Общий билирубин, ммоль/л	9,32±0,68	9,09±0,91	10,28±0,92	85	0,3
Креатинин, ммоль/л	86,17±2,36	85,26±2,75	89,41±2,44	111	0,9
Мочевина, ммоль/л	5,37±0,23	5,46±0,27	5,67±0,26	104	0,7

**T*-критерий Вилкоксона, различия достоверны при $p \leq 0{,}05$.

трансаминаз и билирубина, а также каких-либо изменений концентраций креатинина и мочевины.

Результаты статистической обработки подтвердили правомерность сделанного заключения. Так, по результатам парной непараметрической оценки по критерию Вилкоксона не установлено каких-либо различий между сравниваемыми парами тестов, не выявлено также каких-либо достоверных статистических различий по критерию *p* (см. табл. 22).

Таким образом, результаты исследований показали, что Цитовир-3, принимавшийся по предложенной схеме, не оказывал сколько-нибудь значимого влияния на основные физиологические параметры организма здорового человека, и его прием не сопровождался достоверными реакциями со стороны периферической крови. Препарат также не влиял на функцию печени, почек и состояние углеводного обмена. В совокупности эти данные, на наш взгляд, убедительно свидетельствуют о безопасности Цитовира-3.

Поскольку Цитовир-3 изначально позиционировался как иммуноактивный препарат (см. гл. 7), было важно определить его

влияние на некоторые функции системы врожденного иммунитета. В исследовании мы избрали способ оценки способности клеток восстанавливать бесцветный раствор нитросинего тетразолия до диформазана, выпадающего в клетке в виде синих гранул. Тест предназначен для изучения метаболической активности и свободнорадикальных процессов в клетках крови [356, 406]. Тест существует в двух модификациях — спонтанный и стимулированный. Спонтанный (базальный) НСТ-тест выявляет число активированных клеток (нейтрофилов, моноцитов и др.), циркулирующих в крови больного при нормальных или патологических условиях. Стимулированный НСТ-тест отражает способность исследуемых клеток к активации *in vitro*.

Исследования в динамике спонтанной и стимулированной НСТ-активности показали, что Цитовир-3 не вызывал изменения базального уровня метаболической активности клеток на всем протяжении исследования (*рис. 31*).

Иная реакция наблюдалась при стимуляции нейтрофилов зимозаном. Так, в начальной точке стимуляция сопровождалась увеличением показателя НСТ-теста в 4,56 раза, на 4-й день приема

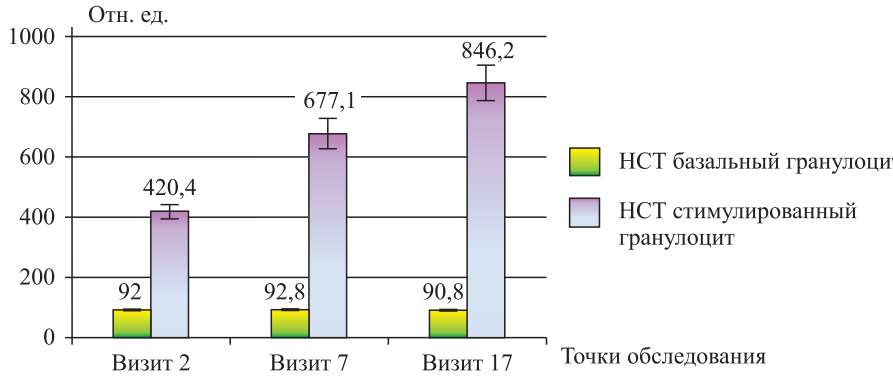


Рис. 31. **Значения базального (спонтанного) и стимулированного НСТ-теста в процессе приема Цитовира-3. Здесь и на рис. 32–37: визит 2 — исходные значения; визит 7 — результаты исследования на 4-й день приема; визит 17 — то же на 14-й день приема; цифры над гистограммами — средние значения**

значение теста выросло в 7,29 раза, а на 14-й день — уже в 9,31 раза. Доверительные интервалы на каждой гистограмме рис. 31 свидетельствуют, что отмеченные различия достоверны. Эти данные могут свидетельствовать о том, что Цитовир-3, примененный в минимальных дозах (1 капсула в день), с одной стороны, не изменяет базальный уровень теста, с другой стороны, достоверно повышает резервную метаболическую емкость нейтрофилов, другими словами, повышает готовность нейтрофилов противостоять возможному вторжению патогена посредством активации метаболических и респираторных реакций. Следует подчернуть, что в данных условиях респираторная активность носит не патологический, а защитный характер.

К числу факторов, определяющих метаболический статус нейтрофилов и их готовность противостоять вторжению патогена, относятся антимикробные катионные белки и полипептиды лизосом. Именно лизосомы в процессе слияния с фагосомой, содержащей фагоцитированные микроорганизмы, во многом определяют судьбу внедрившихся микроорганизмов. В случае высокой литической активности содержимого фаголизосом, микроорганизм может быть полностью инактивирован, причем разрушению в этом процессе подвергаются не только пептиды микроорганизма, но и его нуклеиновые кислоты. Инфекционного процесса при этом не развивается, хотя может формироваться адаптивный иммунный ответ на отдельные антигены возбудителя. Стоит отметить, что эти белки реализуют микробицидную активность нейтрофилов через анаэробные механизмы. Оценка этих микробицидных факторов осуществляется посредством цитохимического лизосомально-катионного теста (ЛКТ) [48]. Количественные результаты ЛКТ регистрировали с помощью лазерного поточного цитометра «FACSCalibur» (США). Использование этого теста позволяло оценить одну из существенных функций врожденного иммунитета — состояние анаэробной барьерной функции нейтрофилов периферической крови.

Полученные результаты подтвердили первоначальные предположения, что прием Цитовира-3 сопровождается достоверным увеличением содержания катионных белков, проявлявшимся повышением значения ЛКТ (*рис. 32*).

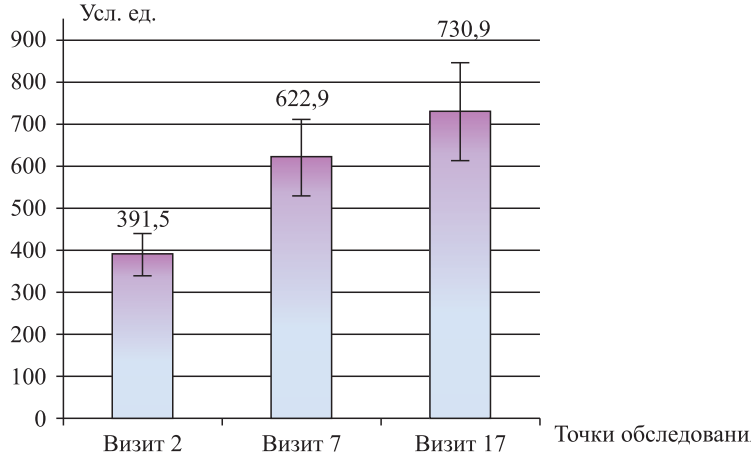


Рис. 32. **ЛКТ-активность нейтрофилов в процессе приема Цитовира-3**

Полученные результаты свидетельствуют о том, что компоненты Цитовира-3 способствуют увеличению числа и/или активности лизосомальных катионных белков, что имеет защитное значение, поскольку способствует более эффективному киллингу и гидролизу патогена при его попадании в фаголизосому в процессе его эпимембранного захвата фагосомой и последующего формирования фаголизосомы, в которой и просходит киллинг внедрившегося микроба с одновременным формированием адаптивного иммунного ответа на фрагменты микроорганизма (бактерии, вируса и т. д.) без формирования манифестного заболевания, как это было показано выше (см. рис. 26).

Как известно, популяция клеток крови, обладающих потенциалом к фагоцитозу, включает не только нейтрофилы, но и популяцию мононуклеаров, в частности моноцитов, циркулирующих в кровяном русле, и резидентных тканевых макрофагов. С учетом этого факта было проведено определение респираторной активности циркулирующих моноцитов (НСТ-тест) в динамике исследования (*рис. 33*).

При определении спонтанного НСТ-теста каких-либо достоверных отличий между разультатами, полученными в разных временны́х точках исследования, не выявлено. В то же время,

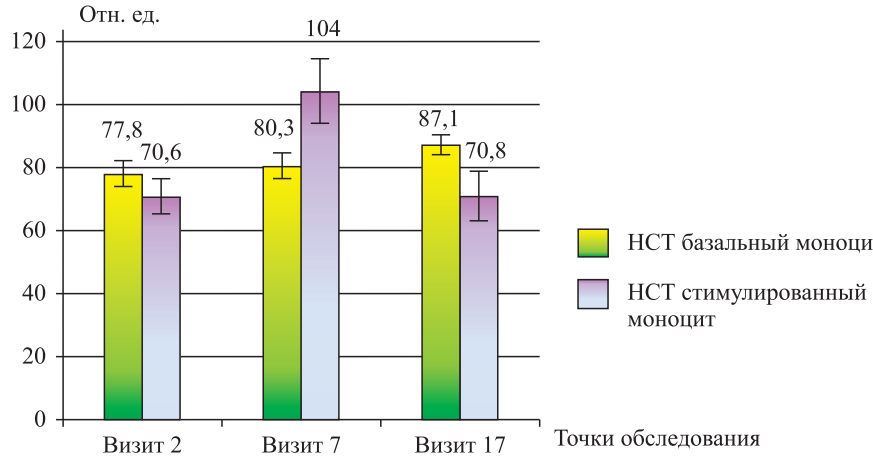


Рис. 33. **Базальная и стимулированная НСТ-активность моноцитов в процессе приема Цитовира-3**

результаты стимуляции моноцитов зимозаном показали достоверное увеличение активности на 4-е сутки приема Цитовира-3. Интересно отметить, что к концу исследования (14-е сутки) активность снижалась до первоначального уровня. В то же время, при прямом определении фагоцитарной активности моноцитов получены данные, хорошо корреспондирующие с результатами определения активности нейтрофилов (*рис. 34*).

Так, фагоцитарная активность моноцитов практически экспоненциально нарастала от начала исследования до 14-х суток приема препарата. Количество фагоцитировавших моноцитов за период наблюдения выросло на 6 % относительно исходного уровня. Это свидетельствует о том, что метаболическая активность моноцитов непрерывно возрастала от 2-го к 14-му визиту, хотя при этом респираторная активность моноцитов, согласно НСТ-тесту, варьировала в пределах исходного уровня (см. рис. 33). В настоящее время трудно дать этому феномену однозначную трактовку. Для оценки механизма данного явления необходимы дальнейшие исследования.

В то же время, имеющихся данных вполне достаточно для того, чтобы утверждать, что двухнедельный курс приема малых доз Цитовира-3, с одной стороны, не изменял исходный уровень

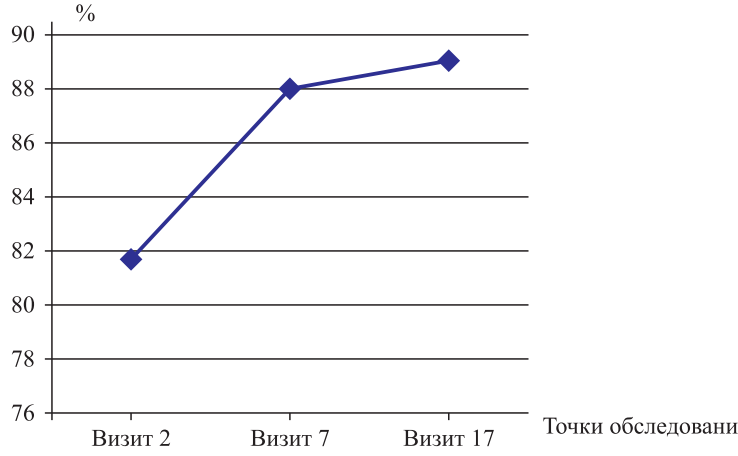


Рис. 34. **Относительное содержание активно фагоцитирующих моноцитов в процессе приема Цитовира-3; по оси ординат — относительное количество моноцитов, поглотивших частицы латекса**

метаболизма моноцитов, а с другой стороны — способствовал определенному повышению способности моноцитов противостоять патогенной агрессии.

Среди многочисленных факторов противовирусной защиты важная роль принадлежит сывороточному *IgA* и, особенно, секреторному *sIgA* (см. гл. 2). Существует несколько механистическая теория защитного действия *sIgA*. Предполагается, что секреторный компонент *Ig* препятствует фиксации вируса на слизистой оболочке дыхательных путей, что существенно затрудняет процессы проникновения вируса в ткани-мишени. Таким образом, *IgA* и *sIgA* могут выполнять функцию неспецифической защиты от вирусной инфекции. Результаты исследования показали, что на фоне приема препарата происходило статистически значимое увеличение уровня сывороточного *IgA* на 4-й день приема с последующим снижением к 14-му дню (*рис. 35*).

Аналогичная динамика была характерна и для секреторной фракции *IgA*, уровень которой оценивали в пробах слюны, взятых в тех же временны́х точках клинического исследования (*рис. 36*).

Подобную динамику изменений содержания различных классов *IgA* сложно отнести к категории безусловно позитивных. Тем не менее, учитывая тот факт, что сывороточная фракция *IgA* является субстратом для синтеза *sIgA*, повышение содержания данного компонента в сыворотке может служить косвенным подтверждением активации процессов, обеспечивающих резистентность слизистой оболочки верхних отделов респираторного тракта [4, 47], и хорошо коррелирует с полученными ранее данными о клинической и профилактической эффективности препарата при его курсовом применении (см. гл. 9).

Одним из важных компонентов противовирусной защиты является система *IFN*, поэтому определению данного фактора резистентности при оценке эффективности препаратов, применяемых для профилактики и лечения вирусных инфекций, уделяется особое внимание. В нашем исследовании на фоне курсового приема Цитовира-3 оценивали динамику содержания *IFN* 1-го типа в сыворотке (спонтанный *IFN*), а также его продукцию клетками в ответ на антигенную стимуляцию (*IFN*, индуцированный вирусом) *in vitro*. Кроме этого, оценивали соотношение с низкими (1:80), умеренными (1:160) и высокими (1:320) титрами индуцированного вирусом *IFN* на 4-й (визит 7), 14-й (ви-

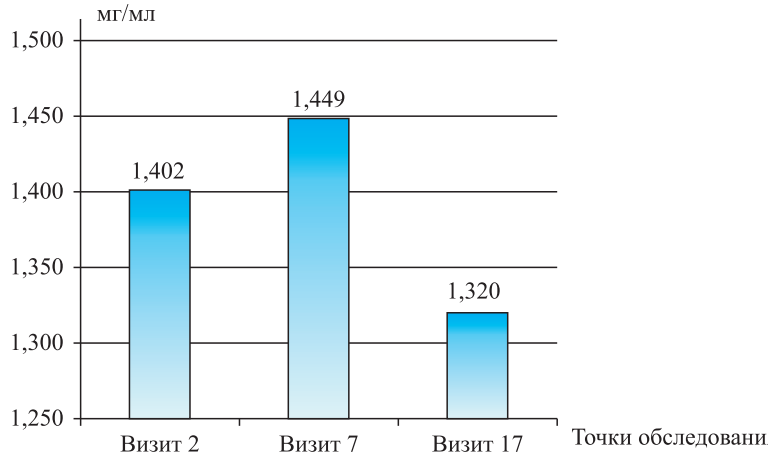


Рис. 35. **Содержание сывороточного *IgA* в процессе приема Цитовира-3**

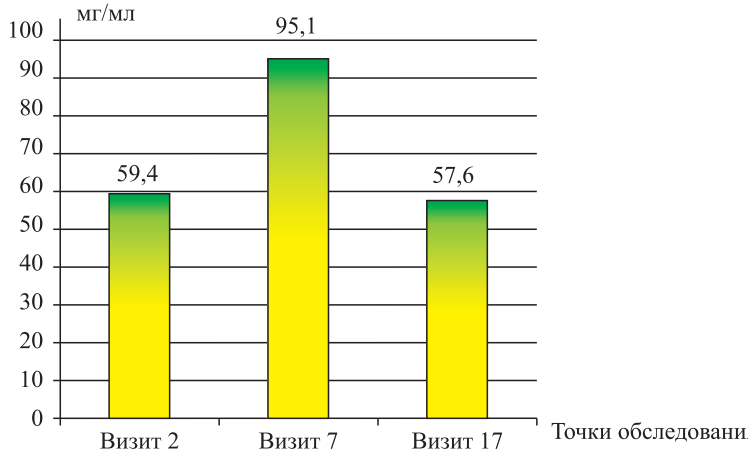


Рис. 36. **Динамика содержания секреторного *sIgA* в процессе приема препарата «Цитовир-32»**

зит 17) день курса приема Цитовира-3 и через 24 ч (визит 18) после его завершения (*рис. 37*).

Статистическая обработка данных по динамике изменения уровня вирус-индуцированного *IFN*, полученных через 4 и 14 дней приема Цитовира-3 добровольцами, проводилась с использованием критерия χ^2 Макнемара для анализа связанных измерений. Представленные данные свидетельствуют о том, что к окончанию курса приема препарата (визит 17 — 14-й день приема) доля лиц с максимальными титрами индуцированного *IFN* (1:320) увеличилась на 28,6 % по отношению к исходному показателю. При этом увеличение доли лиц с высокими титрами вирус-индуцированного *IFN* носило статистически значимый характер (χ^2 =10,25; p=0,002).

Анализ полученных данных позволяет сделать важный вывод о том, что исследуемый препарат оказывает стимулирующее влияние на выработку вирус-индуцированного *IFN* преимущественно у пациентов с исходно низким и средним этим показателем. Подобная «селективность» воздействия укладывается в существовавшие ранее представления о мультифакторном воздействии компонентов препарата «Цитовир-3» на сигнальные механизмы

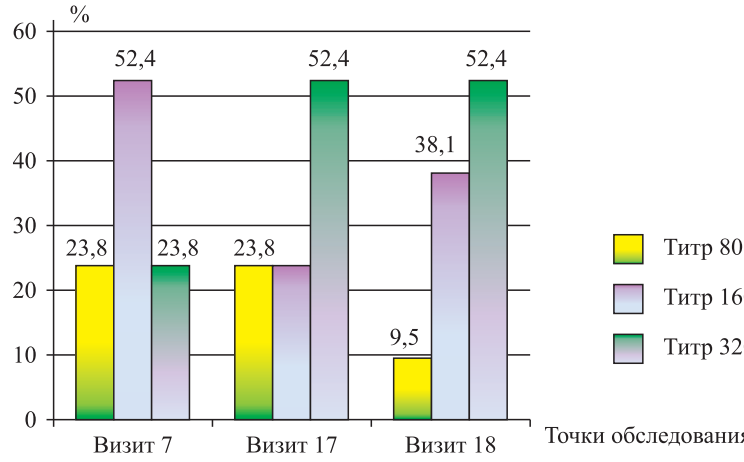


Рис. 37. **Соотношение лиц с низкими, умеренными и высокими титрами индуцированного вирусом *IFN* в процессе приема Цитовира-3; по оси ординат — относительное количество лиц с разными титрами *IFN*, индуцированного вирусом *in vitro*; визит 18 — то же через 24 ч после завершения курса приема Цитовира-3; титры *IFN* выражены обратными значениями (соответственно 80=1:80; 160=1:160; 320=1:230)**

иммунокомпетентных клеток в зависимости от исходных параметров состояния иммунной системы пациента.

Таким образом, интегральная оценка биологической активности Цитовира-3, полученная на основании данных клинического исследования, может служить подтверждением ранее существовавшей гипотезы о комплексном и аддитивном воздействии его компонентов на механизмы клеточного сигналинга, определяющие способность реализовывать стандартные реакции иммунного воспаления (врожденного иммунитета) в ответ на контакт с инфекционными агентами. При этом наиболее существенным преимуществом комплексного препарата «Цитовир-3» можно считать то обстоятельство, что у практически здоровых лиц при отсутствии инфекционного фактора его воздействие на организм в целом и иммунную систему в частности не приводит к изменению основных параметров гомеостаза. В данном случае эффективность препарата наиболее правильно и объективно можно

оценить как «потенциальную активацию» клеточных факторов иммунитета, которые приобретают способность к формированию более сильного иммунного ответа только в случае воздействия патогенного возбудителя.

Следует также отметить, что по результатам анализа 1 649 медицинских амбулаторных карт пациентов, получавших Цитовир-3, ни в одном случае не выявлено каких-либо нежелательных явлений, связанных с приемом, что свидетельствует о высокой безопасности разработанного и внедренного в медицинскую практику комплексного препарата для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ.

Таким образом, результаты клинического исследования безопасности и переносимости свидетельствуют о том, что комбинированный препарат «Цитовир-3» характеризуется высоким профилем безопасности и положительным соотношением польза–риск, что имеет ключевое значение для лекарственного средства, рассчитанного на применение в широкой целевой аудитории, в том числе у детей.

ГЛАВА 9. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОВИРА-3 У ДЕТЕЙ

Представленные в гл. 8 клинические результаты убедительно показали, что комплексный препарат «Цитовир-3» с успехом может быть использован как лекарственное средство для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Хорошо известно, что существует несколько подходов для решения данной проблемы: вакцинация, применение противовирусных средств и/или экзогенных *IFN* и их индукторов. Каждый из этих подходов имеет свои достоинства и недостатки, а иногда и ограничения. Так, например, вакцины разработаны только против вирусов гриппа *A* и *B*, тогда как семейство возбудителей ОРВИ включает около 10 видов и сотни серотипов разных вирусов. Спектр противовирусных средств также в значительной степени ограничен только препаратами, действующими на вирусы гриппа, а для лечения заболеваний, вызванных другими вирусами, этиотропные лекарственные средства практически отсутствуют. Существенным ограничением применения этиотропных противовирусных средств может быть и выработка вобудителем резистентности к различным классам противовирусных препаратов, как, например, к уже упоминавшемуся Ремантадину. Что касается *IFN* и их индукторов, то и здесь не все так гладко: наряду с вирусами, чувствительными к этим препаратам (вирусы гриппа и некоторые другие), имеются виды, резистентные (аденовирусы) к этим факторам. К счастью, большинство случаев респираторных инфекций относится к категории заболеваний, протекающих в легкой или среднетяжелой фор-

ме, при которых устранить или облегчить основные проявления заболевания возможно с помощью соответствующих препаратов симптоматической терапии (см. гл. 6). Однако подобная практика имеет ограниченное значение для детей, у которых грипп или ОРВИ могут протекать с выраженной симптоматикой и сопровождаться развитием разнообразных осложнений, преимущественно со стороны органов дыхания (острый бронхит, пневмония, ларинготрахеит, вплоть до крупа), а также других систем и органов. Все это вместе взятое диктует необходимость адаптации лекарственного препарата «Цитовир-3» для детей с целью разработки и/или оптимизации лекарственных форм и схем применения.

Разрабатывая детскую форму Цитовира-3, мы понимали, что в силу анатомических особенностей глотки детям сложно принимать препарат в капсулах, поскольку они часто не способны ее проглотить физически. В этой связи возникла идея разработки препарата в виде сиропа. Препарат для детей, как и для взрослых, содержит тимоген в виде натриевой соли, бендазол и аскорбиновую кислоту. В качестве вспомогательных веществ используется сахароза или фруктоза и очищенная вода (*табл. 23*).

Вспомогательные вещества необходимы для приготовления сиропа. Цитовир-3 в виде сиропа и порошка применяется для экстренной профилактики и раннего лечения гриппа и ОРВИ у детей с 1 года. Сироп «Цитовир-3» получил широкое распространение

Таблица 23. **Состав сиропа «Цитовир-3» и порошка «Цитовир-3» для приема внутрь детям**

Вещество	**Масса вещества на 1 мл раствора, г**	
	сироп (готовый препарат)	**порошок (после добавления 40 мл кипяченой воды во флакон)**
Тимоген	0,00015	0,00015
Бендазола дигидрохлорид	0,00125	0,00125
Аскорбиновая кислота	0,012	0,012
Сахароза/фруктоза+ +лактозы моногидрат*	0,8	0,366+0,020

*В сиропе содержится сахароза, в порошке — фруктоза и лактозы моногидрат.

в медицинской практике и показал себя эффективным и безопасным лекарственным средством, однако ему присущи некоторые недостатки, типичные для жидких лекарственных форм. В первую очередь, это несколько бóльшая себестоимость, вызванная приготовлением сиропа. Кроме того, хранение и транспортировка жидких лекарственных форм сложнее. Наконец, любые растворы препаратов всегда менее стабильны.

Для устранения этих недостатков была разработана еще одна лекарственная форма — порошок для приготовления раствора для приема внутрь. При этом основной задачей было создание лекарственной формы, которая была бы полной копией сиропа. С этой целью в порошок были включены тимоген в количестве 0,00015 г, бендазол 0,00125 г и кислота аскорбиновая 0,012 г на 1 мл готового раствора. Под раствором следует понимать готовую к употреблению лекарственную форму препарата «Цитовир-3» в виде порошка после разведения сухих компонентов в 40 мл свежекипяченой воды, охлажденной до комнатной температуры. Как можно видеть из данных, приведенных в табл. 23, в результате этой манипуляции получается абсолютный аналог сиропа. Единственное различие между препаратами — вид использованного карбонгидрата: в сиропе применяется сахароза, а в порошке — фруктоза. Оба углевода являются стандартными вспомогательными веществами, разрешенными Государственной фармакопеей, причем фруктоза имеет даже некоторое преимущество из-за меньшей аллергенности и влияния на гликемическое состояние.

Вместе с тем, оба углевода весьма близки между собой по своим химическим и фармакологическим свойствам. Важно, что ни сахароза, ни фруктоза не вступают в химические реакции с лекарственными препаратами, входящими в комплекс Цитовира-3. Необходимость введения фруктозы в порошок «Цитовир-3» была связана с тем, что бендазол, входящий в состав прописи препарата, обладает выраженным горьким вкусом, и фруктоза в данном случае используется только как подсластитель для придания этой детской лекарственной форме лучших органолептических (в данном случае вкусовых) свойств. Именно поэтому общее количество фруктозы в порошке «Цитовир-3» в пересчете на 1 мл готового раствора в 2,07 раза меньше, чем в сиропе. Таким об-

разом, состав порошка «Цитовир-3» представляет собой практически полный аналог «Цитовира-3» в виде сиропа. В этой связи представлялось излишним проводить дополнительные исследования по биоэквивалентности этих лекарственных форм в силу их практически полной аналогии как по составу, так и по дозам образующих его компонентов.

Кроме того, известно, что препараты, различающиеся между собой только по типу вспомогательного вещества, при условии, что вспомогательные вещества относятся к одному химическому классу (в данном случае к простым сахарам), могут считаться полными аналогами и не требуют дополнительного доклинического исследования. Имеющийся опыт применения сиропа «Цитовир-3» для детей может быть распространен и на порошок «Цитовир-3».

Оценку профилактической эффективности препарата «Цитовир-3» в виде сиропа проводили в открытом исследовании в детском коллективе в период сезонной вспышки гриппа *H*1*N*1 и ОРВИ. Всего под наблюдением находились 124 ребенка, из них 36 получали Цитовир-3 в возрастной дозе с целью профилактики. Остальные дети были включены в контрольную группу и лекарственный препарат не получали. Все исследования проводились только с письменного информированного согласия родителей и на основании разрешения соответствующего комитета по этике. Распределение детей по возрасту представлено в *табл. 24*.

Дети основной группы получали Цитовир-3 сироп под контролем медицинского работника в разовой дозе 4 мл 3 раза в день за 30–40 мин до еды в течение 4 дней. Детям группы сравнения (контрольная) никаких препаратов не назначалось. В период профилактического приема препарата и в течение последующих 30 дней дети находились под тщательным медицинским наблюдением, в процессе которого регистрировали все случаи

Таблица 24. **Средний возраст детей в группах сравнения**

Группа	Число детей	Средний возраст
Основная (Цитовир-3)	36	5,2±0,7 года
Контрольная	88	4,9±1,3 года

инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей (*табл. 25*).

Как можно видеть из представленных данных, по анамнестической заболеваемости сравниваемые группы детей были близки между собой. Родители и медицинские работники отмечали, что дети охотно принимали сироп «Цитовир-3». При этом ни в процессе приема препарата, ни после ни у кого из детей не выявлено никаких побочных реакций и нежелательных явлений. Прием сиропа «Цитовир-3» детьми с преформированной патологией, в том числе нервной и иммунной систем, а также опорно-двигательного аппарата, не приводил к обострению основных заболеваний. Таким образом, при профилактическом приеме сироп «Цитовир-3» был полностью безопасен.

Таблица 25. **Структура анамнестической заболеваемости в обеих группах, абс. число (%)**

Нозологическая форма	Основная группа	Контрольная группа
Детские инфекции	7 (18,9)	16 (19,2)
Аллергические заболевания	4 (10,8)	10 (12)
ОРВИ 2–3 раза в год	25 (67,5)	78 (93,6)
Часто болеющие дети	5 (13,5)	9 (10,8)

Последующее наблюдение за детьми основной и контрольной групп показало существенное различие в инфекционной заболеваемости (*табл. 26*). Если оценивать эффективность профилактического приема препарата по уровню посещаемости детьми дет-

Таблица 26. **Заболеваемость гриппом и ОРВИ в организованном детском коллективе на фоне профилактического приема сиропа «Цитовир-3», % (*M*±*m*)**

Группа	Число детей	Сроки наблюдения, дни			
		7-й	14-й	21-й	30-й
Основная	36	0	2,7±0,46	5,4±0,65	0
Контрольная	88	6,0±0,27	7,2±0,30	7,2±0,30	6,0±0,27
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

ского дошкольного учреждения, можно видеть, что в основной группе посещаемость составила 95–100 %, в то время как в контрольной — 82–90 %.

Проводя профилактику сиропом «Цитовир-3», важно понимать, что он, как и другие лекарственные средства, не обеспечивает 100 % защиту от инфекции, но достоверно снижает риск развития заболевания, как это видно из данных табл. 26. Если заболевание все же развивается, логично ожидать, что оно будет протекать в более легкой форме как по клиническим проявлениям, так и по их продолжительности, а также с меньшей вероятностью развития осложнений. В справедливости данного положения убеждают результаты анализа клинической картины гриппа и ОРВИ, развившихся на фоне профилактического приема сиропа «Цитовир-3» в сравнении с течением заболевания у детей контрольной группы (*табл. 27*).

Как следует из данных табл. 27, из 36 детей основной группы заболели только 3 (8,1 %), причем у двух из них заболевание протекало без повышения температуры тела, а у одного отмечена субфебрильная температура в течение одного дня. Основным проявлением заболевания был неосложненный ринофарингит без каких-либо признаков общей инфекционной интоксикации. При этом продолжительность катарального синдрома не превышала 4 дней.

В контрольной группе даже легкие формы заболевания протекали на фоне субфебрильной температуры тела (37,5–38,2 °С). У 18 (81 %) заболевших отмечался выраженный интоксикацион-

Таблица 27. **Распределение детей по клиническим характеристикам**

Группа	Количество заболевших, абс. число (%)	Клиническая характеристика заболевания				
		степень тяжести, абс. число (%)			длительность течения, сут	частота осложнений, абс. число (%)
		легкая	средняя	тяжелая		
Основная, *n*=36	3 (8,1)	1 (100)	0	0	3,4	0
Контрольная, *n*=88	22 (26,4)	16 (72)	4 (18)	2 (9)	10,2	4 (18)

ный синдром (слабость, боли в суставах, мышцах глазного яблока). В тяжелых случаях на фоне лихорадки (39,4–39,9 °С) и выраженного синдрома общей интоксикации у ряда детей (18 %) развились осложнения со стороны ЛОР-органов, дыхательной и мочевыводящей систем. Более тяжелое и осложненное течение респираторной патологии у детей контрольной группы приводило к достоверному (p<0,005) увеличению продолжительности заболевания по сравнению с детьми, получавшими профилактический курс сиропа «Цитовир-3».

Интересные результаты были получены в другом сравнительном рандомизированном исследовании в параллельных группах эффективности применения порошка «Цитовир-3» (1-я группа), сиропа «Цитовир-3» (2-я группа) и препарата «Иммунал» (3-я группа) при лечении гриппа и/или ОРВИ. В каждой группе было по 30 детей 2–6 лет. Протокол исследования и схемы применения препаратов были рассмотрены и одобрены этическим комитетом и утверждены МЗ РФ.

Основными критериями включения ребенка в исследование были:

– возраст 2–6 лет;
– диагноз гриппа или ОРВИ;
– повышение температуры не более 39 °С;
– отсутствие в терапии заболевания противовирусных и иммунотропных препаратов;
– продолжительность заболевания до начала лечения (прием 1-й дозы препарата) не более 48 ч;
– наличие информированного согласия родителей или законного представителя ребенка на его участие в исследовании.

Цитовир-3 в обеих лекарственных формах применяли по одной возрастной разовой дозе 3 раза в день 4 дня подряд; Иммунал в виде раствора принимали по 1 мл 3 раза в день 7 дней подряд.

Эффективность проводимой терапии оценивали:

– по срокам нормализации температуры тела, а также других симптомов интоксикации и местных признаков воспаления;
– по результатам клинического исследования периферической крови (ОАК) и мочи (ОАМ);
– по содержанию *sIgA* в носовых смывах.

Результаты анализа показали, что сформированные когорты обследуемых были в целом сопоставимы (*табл.* 28). Так, в большинстве своем в группах преобладали дети 2–3 лет (37,7±1,95 и 37,1±1,37 мес — средний возраст детей 1-й и 2-й групп; 34,4±1,75 мес — средний возраст детей 3-й группы (различия недостоверны). В 1-й группе несколько больше мальчиков, в двух

Таблица 28. **Распределение детей с ОРВИ по возрасту, полу и диагнозу**

Признак		Частота признака в наблюдаемых группах детей, абс. число (%)		
		Цитовир-3		Иммунал, *n*=30
		порошок, *n*=30	сироп, *n*=30	
Возраст	2–3 года	25 (83,3)	23 (76,7)	21 (70)
	4–6 лет	5 (16,7)	7 (33,3)	9 (30)
	M±*m*, мес	37,7±1,95	37,1±1,37	34,4±1,75
	Me (МКР), мес	35 (30,50–44,25)	35 (27–48)	31,50 (26,75–40)
Пол	Мальчики	18 (60)	13 (43,3)	14 (46,7)
	Девочки	12 (40)	17 (56,7)	16 (53,3)
Диагноз	ОРВИ	4 (13,3)	6 (20)	1 (3,3)
	ОРВИ +ОСЛТ	4 (13,3)	4 (13,3)	6 (20)
	ОРВИ+острый бронхит	17 (56,7)	20 (66,7)	18 (60)
	ОРВИ, стоматит	0	1 (3,3)	2 (6,7)
	ОРВИ, отит	4 (13,3)	1 (3,3)	2 (6,7)
	ОРВИ+судороги	1 (3,3)	0	1 (3,3)
Сопутствующая патология	Аденоидит	1 (3,3)	0	1 (3,3)
	Аллергопатология	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)
	Врожденная патология	0	2 (6,7)	1 (3,3)
	Часто болеющие дети	0	1 (3,3)	1 (3,3)
	Бронхиальная астма	0	1 (3,3)	2 (6,7)
	Без фоновой патологии	28 (93,3)	26 (86,7)	25 (83,3)

Примечание. *Me* — медиана; МКР — межквартильный размах; ОСЛТ — острый стенозирующий ларинготрахеит.

других — девочек (различия недостоверны). Исходный преморбидный фон в сравниваемых группах не имел каких-либо достоверных отличий. Сопутствующая патология в виде аллергических состояний, принадлежности к группе часто болеющих детей, аденопатии, бронхиальной астмы, врожденной патологии встречалась в единичных случаях и не могла оказать существенного влияния на достоверность результатов исследования.

Среди заболеваний, диагностированных в процессе клинического исследования, в основном были ОРВИ в сочетании с острым бронхитом в простой или обструктивной форме (56,7; 66,7 и 60 % случаев в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно). Реже отмечали другие нозологические формы, такие как острый серозный/стенозирующий ларинготрахеит, осложненный отитом, стоматитом, судорожным синдромом, составившие у детей 1-й, 2-й и 3-й групп 13,3; 13,3 и 20 % соответственно. В отдельных случаях имели место неосложненные ринофарингиты и ларинготрахеиты без признаков стенозирования гортани (см. табл. 28).

Практически у всех детей заболевание начиналось остро с повышения температуры тела до 37,1 °С или выше, симптомов интоксикации и катаральных явлений в носоглотке (*табл. 29*). Субфебрильная температура тела чаще наблюдалась у детей 2-й и 3-й групп (66,7 и 63,4 % случаев) в отличие от 40 % пациентов 1-й группы, в которой преобладало число заболеваний, начинающихся с фебрильной температурой тела (46,7 %), в то время как во 2-й и 3-й группах их было 30 и 33,3 %. Однако эти различия между группами пациентов были недостоверны.

Из симптомов интоксикации чаще всего регистрировали слабо или умеренно выраженные снижение аппетита и адинамию (86,7 и 33,3 % в 1-й группе, 93,3 и 40 % во 2-й группе, 86,7 и 43,3 % в 3-й группе), реже отмечали недомогание, бледность и цианоз без статистических различий между группами.

Катаральные симптомы в носоглотке у детей в каждой наблюдаемой группе проявлялись, в основном, затруднением носового дыхания, слабым и умеренно выраженным слизисто-серозным ринитом, сухим (преимущественно) и влажным кашлем, осиплостью голоса и другими симптомами острого стенозирующего ларинготрахеита (*табл. 30*).

Таблица 29. **Распределение детей с ОРВИ по симптомам**

Признак		Частота признака в наблюдаемых группах детей, абс. число (%)		
		Цитовир-3		Иммунал, *n*=30
		порошок, *n*=30	сироп, *n*=30	
Повышение температуры тела	Всего	27 (90)	30 (100)	29 (96,7)
	37–37,9 ºС	12 (40)	20 (66,7)	19 (63,4)
	38–38,9 ºС	14 (46,7)	9 (30)	10 (33,3)
	≥39 ºС	1 (3,3)	1 (3,3)	0
	M±*m*, ºС	37,89 ± 0,73	37,84 ± 0,50	37,92 ± 0,51
	Me (МКР), ºС	37,95 (37,50–38,60)	37,75 (37,60–38,05)	37,85 (37,60–38,33)
Интоксикация	Всего	26 (86,7)	28 (93,3)	26 (86,7)
	Недомогание	3 (10)	3 (10)	5 (16,7)
	Адинамия	10 (33,3)	12 (40)	13 (43,3)
	Снижение аппетита	26 (86,7)	28 (93,3)	26 (86,7)
	Рвота	0	1 (3,3)	1 (3,3)
	Бледность	3 (10)	4 (13,3)	6 (20)
	Цианоз	1 (3,3)	1 (3,3)	4 (13,3)

Слабая (преимущественно) или умеренно выраженная гиперемия небных дужек зева и задней стенки глотки регистрировалась практически у всех детей, а ее зернистость — у 20 % пациентов 1-й, 2-й и у 23,3 % пациентов 3-й группы соответственно.

Аускультативно у большинства пациентов (90; 93,3 и 83,3 % соответственно) определялось жесткое дыхание, а примерно у половины из них регистрировались признаки поражения бронхиального дерева в виде сухих, реже влажных хрипов (20; 10 и 11,1 %). У нескольких пациентов выявлено увеличение периферических лимфоузлов, размеров печени и стоматит.

Этиология заболеваний в наблюдаемых группах была установлена в большинстве случаев методом иммунофлюоресцен-

Таблица 30. **Распределение детей с ОРВИ по начальным симптомам**

Признак				Частота признака в наблюдаемых группах детей, абс. число (%)		
				Цитовир-3		Иммунал, *n*=30
				порошок, *n*=30	сироп, *n*=30	
Катаральные явления	в носоглотке и глазах	*Всего*		30 (100)	30 (100)	30 (100)
		Затруднение носового дыхания		20 (66,7)	15 (50)	16 (53,3)
		Ринит	серозно-слизистый	22 (73,3)	27 (90)	17 (56,7)
			слизисто-гнойный	1 (3,3)	0	0
		Гиперемия дужек зева		29 (96,7)	30 (100)	29 (96,7)
		Зернистость задней стенки глотки		6 (20)	7 (23,3)	7 (23,3)
		Кашель	сухой	27 (90)	26 (86,7)	26 (86,7)
			влажный	3 (10)	3 (10)	2 (6,7)
		Конъюнктивит		0	2 (6,7)	3 (10)
	в дыхательных путях	Осиплость голоса		4 (13,3)	4 (13,3)	8 (26,7)
		Одышка		10 (33,3)	8 (26,7)	13 (43,3)
		Жесткое дыхание		27 (90)	28 (93,3)	25 (83,3)
		Хрипы в легких	сухие	12 (40)	17 (56,7)	14 (46,7)
			влажные	6 (20)	3 (10)	2 (6,7)
			сухие и влажные	0	1 (3,3)	1 (3,3)
Увеличение			лимфоузлов	1 (3,3)	2 (6,7)	3 (10)
			печени	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)
Стоматит				0	1 (3,3)	2 (6,7)

ции — 66,7; 76,7 и 60 %, а также методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) — 72; 68 и 77,3 % соответственно в 1–3-й группах, при этом спектр выявленных возбудителей был довольно широким (*табл. 31*).

Хотя исследования проводили в период сезонного подъема заболеваний гриппом, тем не менее, наиболее частой причиной (по результатам ПЦР-диагностики) был не грипп, а ОРВИ, в частно-

Таблица 31. **Распределение детей с ОРВИ по этиологии, получавших порошок «Цитовир-3», сироп «Цитовир-3» и «Иммунал»**

Группа		Метод обследования	Обследованы, абс. число	Определен вирус, абс. число (%)	Подтвержденная этиология ОРВИ															
					грипп						АДВ	ПГВ				РСВ		РСВ	КВ	*Mtpn*
					A			*B*				(моно)								
					H1N1	*H3N2* моно	*H3N2* +ПГВ	моно	+АДВ	+ПГВ		1	2	3	+РС	моно	+*Mtpn*			
«Цитовир-3»	порошок, *n*=30	ИФ	30	20 (66,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	0	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	4 (13,3)	4 (13,3)	1 (3,3)	0	2 (6,7)	4 (13,3)	н/о	н/о	0	н/о
		ПЦР	25	18 (72)	0	4 (16)	0	0	0	1 (4)	0	3 (12)	0	0	0	9 (36)	1 (4)	3 (12)	0	0
	сироп, *n*=30	ИФ	30	23 (76,7)	0	0	0	0	1 (3,3)	0	7 (33,3)	7 (33,3)	0	3 (10)	1 (3,3)	4 (13,3)	н/о	н/о	0	н/о
		ПЦР	25	17 (68)	1 (4)	1 (4)	0	0	0	0	1 (4)	1 (4)	0	1 (4)	0	9 (36)	1 (4)	2 (8)	0	0
«Иммунал», *n*=30		ИФ	30	18 (60)	0	2 (6,7)	1 (3,3)	0	0	0	6 (20)	2 (6,7)	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	4 (13,3)	н/о	н/о	0	н/о
		ПЦР	22	17 (77,3)	1 (4,5)	3 (13,6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8 (36,4)	0	1 (4,5)	1 (4,5)	3 (13,6)

Примечание. АД — аденовирус; ПГВ — вирус парагриппа; РСВ — респираторно-синцитиальный вирус; КВ — коронавирус; *Mtpn* — метапневмовирус; ИФ — метод иммунофлюоресценции; ПЦР — полимеразная цепная реакция; н/о — не определено.

сти инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), которая была выявлена у 40 % пациентов 1-й и 2-й групп и у 36,4 % — 3-й группы. Интересно отметить, что по результатам ИФА-тестирования практически у каждого третьего пациента во всех группах выявляли вирус парагриппа (ПГВ). Кроме того, методом ИФА нередко выявляли и аденовирусную инфекцию, составившую 16,6; 36,6; 26,7 % случаев у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно.

Диагноз гриппа *A(H3N2)* был доказан лишь у небольшого числа детей во всех сравниваемых группах. Это подтверждает известное положение, что сезонные вспышки гриппа чаще всего представляют собой группу полиморфных ОРВИ заболеваний различной этиологии, среди которых значительно чаще встречаются случаи РСВ, ПГВ или аденовирусной инфекции, тогда как грипп чаще всего не является доминирующим в общей структуре сезонной вспышки [7]. Как следует из данных табл. 31, этиологическая структура сезонной вспышки ОРВИ позволила получить важные сведения о чувствительности возбудителей ОРВИ немиксовирусной этиологии к сравниваемым препаратам.

Полученные результаты показали, что группы детей, участвовавших в клиническом испытании, были полностью сопоставимы. Это позволило провести сравнительный анализ эффективности применения Цитовира-3 в двух лекарственных формах — сироп и порошок — и Иммунала в форме раствора для приема внутрь. При этом полученные результаты изучения клинических проявлений ОРВИ показали, что все сравниваемые препараты оказывали близкий терапевтический эффект (*табл. 32*).

Так, прием Цитовира-3 способствовал сокращению длительности температурной реакции по сравнению с группой детей, принимавших Иммунал. Несмотря на то, что по данному показателю в группах сравнения были выявлены достоверные различия, клиническую значимость их следует признать невысокой, так как в абсолютном выражении сокращение длительности температурной реакции составляло порядка 0,5 сут, что является обычным для любых видов лечения. Продолжительность сохранения основных клинических симптомов во всех группах была близкой и не зависела от вида препарата или его

Таблица 32. **Средняя продолжительность течения основных симптомов у детей с ОРВИ, дни (*M*±*m*)**

Клинический симптом		Цитовир-3		Иммунал, *n*=30	*p* 1–3	*p* 2–3
		порошок, *n*=30	сироп, *n*=30			
Температура	≥38 ºС	1,07±0,42	1,1±0,68	1,6±0,69	>0,05	>0,05
	всего	2,25±0,61	2,65±0,51	4,65±0,75	0,01	<0,02
Интоксикация		4,69±1,01	4,62±0,99	4,64±1,18	>0,05	>0,05
Катаральный синдром	Гиперемия дужек и задней стенки глотки	5,79±0,97	4,8±0,73	6,37±1,23	>0,05	>0,05
	Ринит серозно-слизистый	4,5±0,74	3,7±1,01	4,6±1,22	>0,05	>0,05
	Кашель	5,67±0,98	5,38±0,97	6,0±0,98	>0,05	>0,05
Хрипы		4,69±0,81	3,95±1,06	5,43±1,13	>0,05	>0,05

лекарственной формы. При анализе клинической эффективности исследуемых препаратов несколько бóльшие различия выявлены в динамике такого признака, как продолжительность сохранения зернистости задней стенки глотки, которая обусловлена реакцией диффузной лимфоидной ткани на патоген (*рис. 38*).

Полученные данные (см. рис. 38) свидетельствуют о том, что продолжительность сохранения фарингеальной симптоматики была достоверно больше на фоне терапии Иммуналом, тогда как при приеме сиропа «Цитовир-3» число пациентов с зернистостью задней стенки глотки снизилось в 2,5 раза уже к 3-му дню лечения. Подобный результат по данному симптому у детей, принимавших Иммунал, был достигнут только к концу 6-го дня терапии. Несколько менее эффективным в отношении уменьшения продолжительности лимфоцитарной инфильтрации слизистой оболочки глотки, но, тем не менее, с наличием отчетливой позитивной динамики, оказался порошок «Цитовир-3».

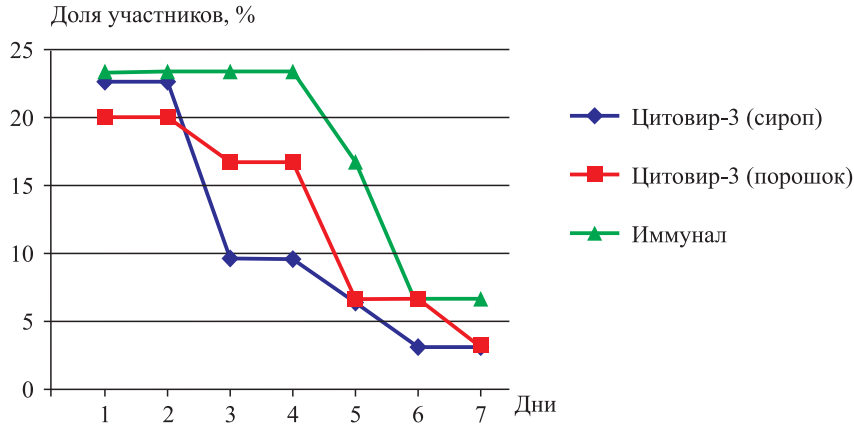


Рис. 38. **Наличие зернистости задней стенки глотки у детей с ОРВИ**

При лабораторном исследовании показателей периферической крови достоверных различий не было выявлено (*табл. 33*). Варьирование исследованных показателей (в основном, в пределах возрастной нормы) у пациентов всех групп в целом было однотипным и соответствовало степени тяжести заболевания, уровню поражения респираторного тракта и фазе развития инфекционного процесса без статистически значимых различий при сравнении с исходными показателями. Так, у 56,7–36,7–40 % детей 1-й, 2-й, 3-й групп соответственно отмечено повышенное на 0,1–0,7•10^{12}/л содержание числа эритроцитов по отношению к возрастной норме (3,5–4,5•10^{12}/л), что нередко наблюдается при острых и хронических воспалительных процессах в органах дыхания [50]. В процессе динамического наблюдения число лиц с повышенным содержанием уровня эритроцитов сокращалось, но статистически значимым оно было только у пациентов 3-й группы. У 23,3–13,3 % пациентов всех групп имело место повышение количества лейкоцитов, нормализовавшееся к 6-му визиту. У большинства пациентов всех сравниваемых групп регистрировали увеличение СОЭ (18,43±6,37–19,86±2,78 мм/ч) с последующим снижением до нормального значения к 6-му визиту у пациентов 2-й и 3-й групп, однако это снижение было статистически недостоверно по сравнению с данными 1-й группы (23,3–26,7 % против 13,4 %).

Таблица 33. **Показатели периферической крови у детей с ОРВИ**

Показатель	Визит	Группы, *M*±*m*		
		1-я	2-я	3-я
Гемоглобин, г/л	1-й	126,87±5,67	125,3±6,0	114,7±5,5
	6-й	124,77±5,18	123,8±5,5	113,7±5,4
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$/л	1-й	3,98±0,45	4,3±0,44	4,12±0,42
	6-й	4,06±0,40	4,3±0,35	4,0±0,36
Лейкоциты, $\cdot 10^{9}$/л	1-й	11,73±9,93	9,24±2,31	9,26±2,49
	6-й	9,09±3,37*	8,18±1,29*	8,08±1,44
Эозинофилы, %	1-й	2,48±0,31	1,77±0,22	2,33±0,36
	6-й	1,86±0,22	1,47±0,26	1,73±0,28
Нейтрофилы, суммарно, %	1-й	48,07±15,73	49,37±14,5	46,4±12,08
	6-й	48,23±14,40	48,93±11,8	47,6±12,11
Нейтрофилы палочкоядерные, %	1-й	3,37±0,35	1,57±0,31	1,33±0,22
	6-й	1,40±0,08	1,07±0,26	0,50±0,14
Нейтрофилы сегментоядерные, %	1-й	46,53±15,46	47,87±14,5	45,17±1,48
	6-й	48,00±14,13	47,87±11,7	47,07±1,52
Лимфоциты, %	1-й	39,47±15,12	42,27±15,6	43,6±11,68
	6-й	38,03±12,56	41,57±11,4	42,5±11,01
Моноциты, %	1-й	7,80±0,48	6,70±2,8	7,70±0,64
	6-й	10,57±0,4	8,03±2,6	8,13±0,58
Тромбоциты, $\cdot 10^{9}$/л	1-й	236,79±63,14	224,1±37,5	213,6±39,5
	6-й	222,00±57,74	224,5±43,2	213,8±37,9
СОЭ, мм/ч	1-й	18,43±6,37	19,86±2,78	19,13±7,18
	6-й	14,16±4,17*	14,8±2,55*	12,83±4,58*

* Различия показателей статистически значимы по отношению к исходным (1-й визит).

Среди обширного числа показателей, характеризующих состояние иммунного ответа, существенное значение имеет содержание *sIgA*, прежде всего потому, что во входных воротах инфекции (в наших исследованиях — носоглотка) этот иммуноглобулин функционирует как защитный фактор, препятствуя тем самым

генерализации инфекции и ограничивая зону поражения эпителиальных клеток респираторного тракта [120]. Учитывая столь важное значение *sIgA* в защите слизистой оболочки от внедрения патогенного возбудителя, мы сочли необходимым исследовать динамику этого показателя на фоне терапии ОРВИ сравниваемыми препаратами (*табл. 34*).

У обследованных детей исходный уровень *sIgA* в секретах из носовых ходов в 76,7–80 % случаев был ниже нормы (1,5–3 мкг/мл), но без статистически значимых различий между группами (см. табл. 34). Повторное исследование показало, что при включении в терапию препаратов сравнения наблюдалось восстановление содержания *sIgA*, причем порошок «Цитовир-3» и сироп «Цитовир-3» достоверно чаще способствовали нормализации этого показателя у испытуемых, чем Иммунал.

Таким образом, полученные результаты клинического испытания показали, что порошок «Цитовир-3» и сироп «Цитовир-3»,

Таблица 34. **Динамика содержания *sIgA* в материалах из носа у детей с ОРВИ, получавших порошок «Цитовир-3», сироп «Цитовир-3» и «Иммунал», абс. число (%)**

Уровень *sIgA*	**Цитовир-3**						**Иммунал, *n*=30**		
	порошок, *n*=30			**сироп, *n*=30**					
	1-й визит	**3-й визит**	**6-й визит**	**1-й визит**	**3-й визит**	**6-й визит**	**1-й визит**	**3-й визит**	**6-й визит**
Норма, 1,5–3 мкг/мл	7 (23,3)	16 (53,3)	23 (76,7)	6 (20)	7 (23,3)	21 (70,0)*	7 (23,3)	14 (46,7)	14 (46,7)*
Выше нормы	23 (76,7)	14 (46,7)*	7 (23,3)	24 (80)	23 (76,7)	9/ 30,0	23 (76,7)	16 (53,3)	16 (53,3)
Повышение	—	20 (66,7)	20 (66,7)	—	23 (76,7)	23 (76,7)	—	20 (66,7)	16 (53,3)
Снижение	—	1 (3,3)	5 (16,7)	—	4 (13,3)	6 (20)	—	5 (16,7)	16 (53,3)
M±m	1,42± ±0,33	1,44± ±0,28	1,67± ±0,33	1,23± ±0,25	1,38± ±0,21*	1,57± ±0,28*	1,27± ±0,27	1,41± ±0,23	1,51± ±0,25

* Различия показателей статистически значимы по отношению к исходным (1-й визит).

использованные в терапии у детей с сезонным гриппом и ОРВИ, оказались более активным, чем препарат сравнения Иммунал. Это проявлялось в сокращении продолжительности лихорадочной реакции, длительности фарингеальных симптомов и катарального периода в целом. Показано также, что детские лекарственные формы Цитовира-3 достоверно чаще способствовали нормализации содержания *sIgA*, чем Иммунал. По результатам мониторинга детей, получавших препараты, ни у одного из них на фоне терапии не отмечено ухудшения состояния, развития побочных лекарственных реакций и нежелательных явлений. Прием исследуемых препаратов способствовал неосложненному течению респираторной инфекции. При статистической обработке результатов объективной (врачами-исследователями) и субъективной (родителями) оценки исследуемого лечения было выявлено статистически значимое сокращение общей продолжительности заболевания у детей, получавших сироп «Цитовир-3».

Описанное исследование было посвящено оценке эффективности терапевтического применения детских лекарственных форм Цитовира в сравнении с Иммуналом. Однако с самого начала Цитовир-3 позиционировался как препарат, предназначенный не только для лечебного, но и для профилактического применения на фоне сезонного повышения заболеваемости гриппом и ОРВИ. С учетом этого показания было проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование профилактической эффективности препаратов «Цитовир-3» и «Арбидол». Арбидол, как уже было сказано выше, позиционируется как препарат с прямым противовирусным действием и предназначен для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у взрослых и детей [107].

В исследовании принимали участие 207 здоровых детей 6–18 лет, посещающих детские учреждения дошкольного и среднего школьного образования и соответствовавших критериям включения, мальчиков было 119 (57,4 %), девочек — 88 (42,63 %).

Комплектование групп для участия в исследовании проводилось исключительно на добровольной основе. Перед включением и ту или иную группу родители (усыновители) или

иные законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании. Для детей старше 14 лет было предусмотрено отдельное информированное согласие. Расовые или национальные особенности при отборе участников не учитывались. Все дети, включенные в исследование, были случайным образом распределены (рандомизированы) на две группы: «Цитовир-3» (основная) включала 102 человека; «Арбидол» (группа сравнения) — 105 человек. Средний возраст детей составлял 8,2 года («Цитовир-3» — 8,7, «Арбидол» — 7,6, $p > 0,1$). Различия по гендерному признаку и структуре анамнестической заболеваемости были статистически недостоверны (p=0,46–1,0). В исследование были включены дети, соответствовавшие следующим критериям: дети мужского и женского пола 6–18 лет без признаков инфекционного заболевания и интоксикаций, имевших верифицированный диагноз «здоров» (или согласно приказа МЗ № 621 от 30.12.2003 г. отнесенные к 1-й или 2-й группе здоровья), не принимавшие противовирусных, антибактериальных, гормональных и иммунотропных препаратов не менее чем за 2 мес до начала исследования, а также невакцинированные против гриппа в течение предшествующих 12 мес до начала заболевания. Девочки-подростки старше 12 лет должны были иметь отрицательный тест на беременность.

Детям, включенным в основную группу, назначали препарат «Цитовир-3», причем не по стандартной схеме, а по впервые предложенной профилактической, предусматривавшей прием 1 капсулы в день за полчаса до еды 1 раз в день курсом продолжительностью 12 дней. Детям, включенным в группу сравнения, назначали Арбидол по 1 капсуле, содержавшей 100 мг препарата, 2 раза в неделю курсом продолжительностью 21 день. Поскольку продолжительность курсов профилактического применения препаратов различалась, то с учетом последующего трехнедельного наблюдения длительность участия в клиническом исследовании детей сравниваемых групп была неодинаковой и в основной группе составила 33–35 дней, а в группе сравнения — 39–42 дня соответственно. В течение всего срока наблюдения детей ежедневно осматривали, оценивали общее

состояние и самочувствие, определяли состояние кожных покровов, видимой слизистой оболочки, периферических лимфатических узлов. При наличии любых жалоб или отклонений измеренных показателей от среднестатистической нормы оценивали их соответствие признакам ОРВ-заболевания. Кроме того, ежедневно определяли, а при наличии — регистрировали нежелательные явления и оценивали переносимость препаратов участниками исследования. В группе детей, получавших Цитовир-3, на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й и 11-й, а в группе детей, получавших Арбидол, на 1-й, 4-й, 8-й, 11-й, 15-й и 18-й день наблюдения измеряли температуру тела, частоту сердечных сокращений, артериальное давление и частоту дыхания. В первый и последний дни приема Цитовира-3 и Арбидола (12-й и 18-й день соответственно) у всех детей определяли содержание *sIgA* в слюне.

Анализ первичных результатов показал, что исходное состояние всех участников удовлетворительное, никто из них не предъявлял каких-либо жалоб на состояние здоровья. Показатели артериального давления в основной группе (Цитовир-3) составили 108,3±7,8/67,2±5,0 мм рт. ст.; в группе сравнения (Арбидол) — 104,6±9,8/65,6±5,7 мм рт. ст. Не выявлено также достоверных различий по показателю пульса между группами, получавшими Цитовир-3 (81,9±6,0) и Арбидол (81,7±7,8), и температуры тела (36,3±0,2 ºС и 36,4±0,2 ºС соответственно). В структуре анамнестической заболеваемости преобладали ОРВИ (100 % в обеих группах), ветряная оспа (26 и 29,8 % соответственно, p=0,54), ангина (7,7 и 5,8 % соответственно, p=0,54) и острый бронхит (7,7 и 8,6 % соответственно, p=0,8). Остальные заболевания (отит, аденоидит, скарлатина, пневмония и др.) встречались в виде спорадических случаев. Независимо от этиологии, все заболевания полностью разрешились не позднее чем за 2 мес до начала участия ребенка в клиническом исследовании.

Перед началом исследования у всех участников определяли уровень *sIgA* в слюне, который составил (M±σ) в группе принимавших Цитовир-3 60,35±15,1, Арбидол — 66,83±22,5 мг/мл. Между сравниваемыми группами выявлены статистически до-

стоверные различия (U=4468,5, p=0,04, где U — критерий Манна–Уитни) [282], однако учитывая, что оцениваемые показатели варьировали в пределах референсных значений (40–170 мкг/мл по инструкции производителя), эти различия признаны клинически незначимыми.

Как было упомянуто выше, в течение всего времени приема препаратов и последующего наблюдения всех детей ежедневно осматривали на предмет выявления признаков ОРВИ. При этом в период приема сравниваемых препаратов ни одного случая заболевания выявлено не было, несмотря на увеличение уровня респираторной заболеваемости детского населения в целом. В период последующего наблюдения в общей когорте участников исследования заболели ОРВИ 9 детей (*табл. 35*).

Как видно из данных табл. 35, число детей, получавших Цитовир-3 и заболевших, было в 3,5 раза меньше, чем получавших Арбидол, что свидетельствует о наличии устойчивой тенденции к снижению заболеваемости в основной группе. При анализе силы влияния качественных показателей, каковыми являются уровни заболеваемости [10], не было выявлено достоверных различий при 95% уровне надежности (d=5,6; Δ=6,7–1,9=4,8; 5,6 >4,74 — различия недостоверны).

При анализе эффективности профилактического применения препаратов определяли относительную частоту заболеваемости (ОЧЗ) обследуемых лиц, которая составила для основной группы 0,0196 (2/102), для группы сравнения — 0,066 (7/105). Из этого следует, что доля защищенных лиц в каждой группе составила 1-ОЧЗ, иначе 1–0,0196=0,980 для основной группы и 1–0,66=0,934 — для группы сравнения. Исходя из этого, индекс

Таблица 35. **Заболеваемость ОРВИ детей в период постпрофилактического наблюдения**

Группа	Заболевшие		Достоверность различий
	абс. число	%	
Цитовир-3, n=102	2	1,9	0,1
Арбидол, n=105	7	6,7	

защищенности составил 0,980/0,934=1,049, то есть Цитовир-3 защищал детей в 1,049 раза выше, чем Арбидол, что отражает профилактическую активность сравниваемых лекарственных средств. Еще одним фактором, определяющим эффективность профилактического применения любого лекарственного препарата, является период сохранения накопленной активности, определяемый как продолжительность периода от начала профилактики до появления в группе лиц, принимавших препарат, первого заболевшего с последующей оценкой заболеваемости и динамики ее роста (*табл. 36*).

Как следует из представленных данных, в период приема исследуемых препаратов ни один ребенок не заболел, не наблюдалось случаев заболевания на протяжении 1-й недели периода наблюдения после окончания профилактики, но уже на 2-й неделе у 3 пациентов группы сравнения отмечены симптомы респираторного заболевания, в то время как у детей основной группы заболевших не выявлено. В течение 3-й недели в группе сравнения заболели уже 4 человека, а в основной — только 2, да и то в последние дни периода наблюдения. Эти результаты позволяют предположить, что в рамках принятой терминологии продолжительность профилактического действия после однократного курса Цитовира-3 составляет примерно 3 нед, а Арбидола — только 2. Естественно, вследствие малого количества участников исследования (чуть более 100 человек в каждой группе) эти результаты носят предварительный характер и нуждаются в дополнительном подтверждении на большем числе наблюдений.

Таблица 36. **Заболеваемость детей гриппом и ОРВИ по периодам лечения**

Группа	**Количество заболевших гриппом и ОРВИ, абс. число (%)**				
	исходно	**в период лечения**	**в период наблюдения, нед**		
			1-я	**2-я**	**3-я**
Цитовир-3, *n*=102	0	0	0	0	2 (1,6)*
Арбидол, *n*=105	0	0	0	3 (2,9)	4 (3,8)

* Достоверность различий.

Кроме эпидемиологических показателей (см. табл. 35 и 36), определяли также изменение титров сывороточного иммуноглобулина *A* (*sIgA*) в слюне перед началом и в конце профилактического приема сравниваемых препаратов, то есть на 12-й день в основной группе и на 18-й в группе сравнения (*табл. 37*).

Значение *sIgA*, как уже было отмечено выше, состоит в том, что он является наиболее активным компонентом местного иммунного ответа слизистой оболочки, являющейся входными воротами для множества различных, в том числе вирусных, инфекций [120, 150]. По содержанию этого компонента в слюне пациента можно в известной мере судить о профилактической эффективности лекарственного препарата противовирусной направленности [393]. Результаты показали, что исходные значения титров *sIgA* оказались близки между собой и не имели существенных межгрупповых различий. После профилактического курса сравниваемых препаратов наблюдали заметное увеличение содержания *sIgA*, свидетельствующее о существенном повышении уровня местного иммунитета слизистой оболочки. Достоверность различий между группами и в этом случае оказалась незначимой, однако стоит отметить, что исходные титры *sIgA* у детей из группы сравнения оказались несколько выше, а после завершения профилактического курса Арбидола — ниже, чем у детей, получавших Цитовир-3. Так, титры в группе сравнения выросли в 1,28 раза, а в основной — в 1,46. Можно полагать, что больший прирост титров *sIgA,* при прочих равных условиях, объясняет более высокую профилактическую эффективность Цитовира-3.

Таблица 37. **Содержание *sIgA* в слюне, мкг/мл (*M*±*m*)**

Группа	Период исследования		Кратность прироста *sIgA*
	до профилактики	после профилактики	
Цитовир-3, *n*=102	60,40±1,47	88,63±2,11*	1,47
Арбидол, *n*=105	66,84±2,17	85,74±2,36*	1,28

*Различия достоверны по сравнению с исходными.

На основании полученных данных можно утверждать, что Цитовир-3 в виде сиропа и порошка может быть использован для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ как у здоровых детей, так и у страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями. Здесь важно отметить, что с терапевтической целью Цитовир-3, как и другие лекарственные средства противовирусной направленности, следует применять при появлении первых признаков инфекционного процесса (повышения температуры, насморк, кашель, общее недомогание). Особенно важно, что промедление с началом лечения на 2–3 дня может почти полностью нивелировать эффективность терапии заболевания. Раннее применение Цитовира-3 сиропа снижает продолжительность респираторного заболевания в среднем на 2–3 дня, при этом общая продолжителность лихорадочной реакции уменьшается на 20–40 %. Как правило, на фоне терапии Цитовиром-3 заболевание не осложняется пневмонией даже у часто болеющих детей. Важно подчеркнуть, что в результате неоднократного применения профилактических или лечебных курсов Цитовира-3 частота ОРВИ у этих детей уменьшалась с 5–8 до 1–3 эпизодов в год.

Профилактическое применение Цитовира-3 может оказывать положительное влияние на инфекционный процесс, проявляющееся, например, сокращением общей продолжительности респираторного заболевания в случае его развития. Новым решением этой проблемы явилась пролонгированная методика применения препарата. Подтверждением эффективности такого подхода было исследование, проведенное у здоровых детей в период, предшествовавший формированию сезонной вспышки ОРВИ, в процессе которого была сопоставлена эффективность двух широко применяемых препаратов Арбидола и Цитовира-3. При этом мы предположили, что увеличение продолжительности профилактического приема Цитовира-3 с 4 до 12 дней при одновременном сокращении суточной дозы препарата с трех до одной капсулы позволит получить искомый профилактический эффект при одновременном снижении суточной дозы препарата. Результаты исследования показали, что сравниваемые профилактические курсы Цитовира-3 и Арбидола оказались совер-

шенно безопасными и не вызывали каких-либо нежелательных побочных явлений. В процессе приема сравниваемых препаратов у детей не наблюдалось случаев заболевания ОРВИ, а при последующем наблюдении отмечены лишь спорадические случаи заболевания. Таких детей, получавших Цитовир-3, было 2 (1,6 %), причем заболевания развились уже в последние 2 дня 3-й недели наблюдения. Заболеваемость детей, получавших Арбидол, была несколько выше и составила в сумме 7 (6,7 %), причем первые 3 случая выявлены уже на 2-й неделе наблюдения. На первый взгляд, различия значимые, однако при более точном статистической анализе выявить достоверность различий между сравниваемыми группами не удалось, вероятно, вследствие небольшого числа наблюдений. Тем не менее, с определенной степенью вероятности можно утверждать, что продолжительность профилактического действия Арбидола составляет около 2 нед, а Цитовира-3 — до 3 нед, даже при трехкратном снижении суточной дозы. Иначе говоря, такая щадящая схема профилактического применения препарата не уступает по эффективности стандартной лечебно-профилактической схеме применения Арбидола.

Как уже неоднократно было отмечено, определение уровня *sIgA* в процессе лечебно-профилактических мероприятий имеет определенное значение для понимания уровня защищенности механизмами местного иммунитета. Как показали исследования, в ответ на профилактическое применение Цитовира-3 наблюдалось достоверное увеличение титров *sIgA* в слюне, в среднем в 1,47 раза, аналогичный процесс имел место и при приеме Арбидола, но несколько меньше — всего в 1,28 раза. И хотя уровни *sIgA* в конце профилактики достоверно не отличались между собой, тем не менее, исходные уровни *sIgA* в группе добровольцев, рандомизированных на приеме Арбидола, были достоверно выше, чем у лиц, которым в дальнейшем назначали Цитовир-3. Это позволяет говорить об определенной тенденции к более активному повышению уровня врожденного иммунитета слизистой оболочки у лиц, которым проводили профилактику Цитовиром-3. Подтверждением правомерности этого факта может служить и более выраженная по сроку защищенность

добровольцев, которым с профилактической целью применяли Цитовир-3 (см. табл. 36).

Таким образом, лечебно-профилактическая эффективность и некоторые механизмы иммунотропной активности различных лекарственных форм (капсулы, сироп, порошок) комплексного препарата «Цитовир-3» в отношении гриппа и ОРВИ другой этиологии в целевой популяции детей получили подтверждение в ходе выполнения нескольких рандомизированных клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной вниманию читателя монографии авторы попытались дать предельно обобщенное представление биологии возбудителя и патогенеза гриппа. К сожалению, несмотря на относительную сложность восприятия разделов о тонких механизмах взаимодействия возбудителя с клетками макроорганизма, подобный подход оказался, на наш взгляд, единственно возможным, так как научные представления о патогенезе гриппа и других ОРВИ со времени выхода в свет последних изданий [27] претерпели значительные изменения. Мы постарались изложить современные представления в максимально сокращенной и доступной форме, поскольку иной способ изложения названных вопросов будет выходить за все разумные пределы возможного объема любой монографии. Неснижающийся интерес к проблеме гриппа и ОРВИ связан как с их широким распространением, так и с необходимостью поиска новых лекарственных средств, направленных на уничтожение вируса. К числу подобных перспективных направлений можно отнести недавние публикации, касающиеся разработки и нового препарата на основе производных камфоры [440]. И хотя эти работы пока не вышли за рамки доклинических экспериментов, полученные результаты представляют несомненный научно-практический интерес.

Другое направление — разработка лекарственных препаратов, направленных на предотвращение инфекционного процесса или снижение тяжести его течения путем воздействия на механизмы регуляции развития иммунного ответа на внедрение различных

патогенов. Представляется, что интенсивная работа в этом направлении может оказаться особенно плодотворной, поскольку схемы и методы специфического лечения ОРВИ разной этиологии до настоящего времени практически не разработаны.

Одним из перспективных направлений является разработка препаратов, основанных на регуляции или модификации основных механизмов внутриклеточного регуляторного каскада. К их числу относится Цитовир-3 — эффективное средство для профилактики и раннего патогенетического лечения гриппа и ОРВИ. В основе его активности лежит мультифакторное воздействие на ключевые точки патогенеза респираторной инфекции. С учетом современных представлений к подобным событиям можно отнести гиперпродукцию реактивных форм кислорода, утечку ионов калия, активацию суммарного неконтролируемого и хаотичного цитокинообразования (цитокиновый шторм), которые зачастую являются причиной развития тяжелых системных нарушений, приводящих к фатальным последствиям.

Цитовир-3 за счет своего поликомпонентного воздействия способен «гасить» реактивные формы кислорода, предотвращать утечку из клеток ионов калия и связанную с этим активацию выработки провоспалительных цитокинов, способствуя, тем самым, оптимизации и адекватности иммунного ответа. Преимуществами препарата являются безопасность, идентичность профилактического и лечебного курсов. Препарат совместим со всеми средствами симптоматической терапии гриппа и острых респираторных заболеваний и выгодно отличается от лекарств специфической профилактики и терапии, поскольку он эффективен при лечении широкого круга инфекций, преимущественно верхних и нижних дыхательных путей, независимо от индуцировавшего их этиологического фактора.

Авторы выражают надежду на то, что данная монография послужит для медицинского сообщества источником современных знаний по проблемам развития, профилактики и лечения самых распространенных инфекционных болезней — гриппа и острых респираторных заболеваний.

Литература

1. *Аксенов О.А.* Особенности интерфероногенеза при вирусных и бактериальных инфекциях (экспериментальные и клинические данные): Автореф. дис. докт. мед. наук. Л., 1987.
2. *Алимбарова Л.М.* Циклоферон и лечение вирусной инфекции герпеса. Антибиотики и химиотер. 2014; 59 (3–4): 22–29.
3. *Беляев А.Л., Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н. и др.* Арбидол — новое средство для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей. Вестн. РАМН. 1996; (8): 34–37.
4. *Викулов Г.Х.* ОРВИ, грипп и герпес: что общего и в чем разница при диагностике и терапии. Взгляд клинического иммунолога и инфекциониста. РМЖ. 2015; (17): 1032–1037.
5. *Вислобоков А.И., Мызников Л.В., Тарасенко А.А., Шабанов П.Д.* Влияние дибазола и его новых производных на ионные каналы нейронов моллюска. Обзоры по клин. фармакол. и лекарств. тер. 2013;11 (3): 26–32.
6. *Глушков Р.Г., Гуськова Т.А., Крылова Л.Ю.* Механизм иммуномодулирующего действия арбидола. Вестн. РАМН. 1999; (3): 36–40.
7. *Горбунов С.Г., Горелов А.В., Косороткина А.И.* Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций у детей, госпитализированных в 1981–1999 гг. Журн. микробиол. 2001; (6): 25–27.
8. *Грибкова Н.В., Сивец Н.В., Шмелева Н.П., и др.* Этиология ОРВИ среди госпитализированных детей в Республике Беларусь в 2011 и 2012 гг. Вопр. вирусол. 2015; 60 (3): 37–40.
9. *Грипп*: Рук. для врачей / Под ред. Г.И. Карпухина. СПб.: Гиппократ, 2001.
10. *Дриневский В.П., Осидак Л.В., Нацина В.К. и др.* Химиопрепараты в терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций у детей. Антибиотики и химиотер. 1998; 43 (9): 29–34.
11. *Ермольева З.В., Корнеева Л.Е., Балезина Г.И. и др.* Тилорон как индуктор интерферона. Антибиотики. 1973; 18 (6): 517–520.

12. *Ершов Ф. И., Киселев О. И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
13. *Кагоцел:* новый оригинальный отечественный индуктор интерферона — эффективное лекарственное средство лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ и лечения генитального герпеса. М., 2003.
14. *Жилова Г. П.* Актуальные задачи вакцинопрофилактики гриппа с помощью живой вакцины // В кн.: Вакцины и вакцинация против гриппа. Л.,1985. С. 4–5.
15. *Жуков В. В.* Биохимические механизмы иммунорегулирующего действия пептидов тимуса: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 1991.
16. *Зарубаев В. В., Гаршинина А. В., Калинина Н. А. и др.* Протективная активность препарата Ингавирин при экспериментальной летальной гриппозной инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа А (H1N1) у белых мышей. Антибиотики и химиотер. 2010; 55 (5–6): 24–31.
17. *Зарубаев В. В., Гаршинина А. В., Калинина Н. А. и др.* Противовирусная активность Ингавирина при экспериментальной летальной гриппозной инфекции у белых мышей, вызванной вирусом гриппа В. Антибиотики и химиотер. 2010; 55 (3–4): 8–11.
18. *Зарубаев В. В., Слита А. В., Лаврентьева И. Н., Смирнов В. С.* Протективная активность аскорбиновой кислоты при гриппозной инфекции. Инфекция и иммунитет. 2017; 7 (4): 319–326.
19. *Захаров К. А., Сурков К. Г., Василюк В. Б. и др.* Эффективность применения препарата неовир для профилактики заболеваемости острыми респираторными заболеваниями и гриппом в производственном коллективе. Фарматека. 2015; 11 (304): 72–77.
20. *Земсков А. М., Земсков В. М.* Современная концепция и общие закономерности иммуномодулирующей терапии. Успехи соврем. биол. 2014; 134 (1): 26–34.
21. *Злыдников Д. М., Казанцев А. П., Старшов П. Д.* Терапия вирусных инфекций. Л.: Медицина, 1979.
22. *Иванников Ю. Г., Исмагулов А. Т.* Эпидемиология гриппа. Алма-Ата, 1983.
23. *Иванова А. М.* Активность новых высоко- и низкомолекулярных индукторов интерферона при экспериментальных вирусных инфекциях: Автореф. дис. канд. биол. наук. Ташкент, 1991.
24. *Исаков В. А., Романцов М. Г., Каболова И. В.* Эффективность циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ. РМЖ. 2011; 16 (23): 1420–1425.
25. *Исаков Д. В., Исаков В. А.* Циклоферон: механизм действия и новые перспективы применения в клинической практике. Клин. мед. (Москва). 2015; 93 (9): 46–51.
26. *Киргинов В. Л., Блинов В. М., Сафронов П. Ф. и др.* Сравнительный анализ первичных структур М-генов ремантадинустойчивого и ремантадинчувствительного штаммов вируса гриппа A/FPV/Weibridge (H7N7). Биоорганич. хим. 1987; 13: 1638–1443.

27. *Киселев О. И.* Химиопрепараты и химиотерапия гриппа. СПб: Росток, 2012.
28. *Киселев О. И., Деева Э. Г., Мельникова Т. Н. и др.* Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. Вопр. вирусол. 2012; 57 (6): 9–12.
29. *Коваленко А. Л., Алексеева Л. Е.* Биологические свойства акридонуксусной кислоты // В кн.: Циклоферон — от эксперимента в клинику. СПб.: Полисан, 2002: 17–19.
30. *Коваленко А. Л., Романцов М. Г., Ершов Ф. И.* Акридонуксусная кислота: фармакологические свойства и клиническое применение. Журн. микробиол. 2000; (5): 103–108.
31. *Колобухина Л. В., Малиновская А. А., Гатич Р. З.* Оценка эффективности арбидола при гриппе у взрослых. Вопр. вирусол. 2008; 53 (1): 31–33.
32. *Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Щелканов М. Ю. и др.* Эффективность ингавирина в лечении гриппа у взрослых. Тер. арх. 2009; (3): 51–54.
33. *Колобухина Л. В., Щелканов М. Ю., Меркулова Л. Н. и др.* Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии. Вестн. РАМН. 2011; 5: 35–39.
34. *Куликов С. В., Смирнов В. С., Стукань И. А.* Способ получения L-глутамил-L-триптофана и его солей: Патент РФ № 2120446, 2000.
35. *Лаврухина Л. А., Соколова Т. М., Суетина И. А. и др.* Интерфероновый статус и активность дсРНК-зависимых ферментов у добровольцев пациентов с гриппом, получающих человеческий рекомбинантный альфа-2-интерферон (реаферон). Вопр. вирусол. 1988; 33 (5): 580–585.
36. *Лебединский В. А.* Ингаляционный (аэрогенный) метод вакцинации. М.: Медицина, 1971.
37. *Литвинов И. С., Луценко Г. В., Хайдуков С. В., Дубинская Ю. В.* Изучение связывания тимогена с клетками иммунных органов мышей: Тезисы докл. съезда иммунологов России. Новосибирск, 1992: 275–276.
38. *Литвинова Л. А., Богатский А. В., Грень А. И., Лемпарт Г. В.* О синтезе 2,7-бис-[2- (диэтиламино)этокси]флуоренона-9. Докл. АН УССР. 1976; (7): 610–612.
39. *Лобанова Т. П., Кихтенко Н. В., Сандахчиев Л. С.* Птичий грипп // В кн. Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф (изд. 2-е, доп.). СПб.: Росток, 2012: 97–138.
40. *Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А.* Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) в культуре клеток. Антибиотики и химиотер. 2007; 52 (11–12): 18–20.
41. *Логинова С. Я., Борисевич С. В., Семенова И. А.* Изучение эффективности ингавирина in vitro в отношении возбудителя гриппа В. Антибиотики и химиотер. 2009; 54 (7–8): 13–15.
42. *Методы* испытания и оценки противовирусной активности химических соединений в отношении вируса гриппа. Л.: ВНИИ гриппа, 1977.

43. *Мирошниченко И.В., Шарова И.Д., Рябинина И.Д.* Анализ биологической активности тимогена и синтетических аналогов тимогена и синтетических аналогов тимопентина. Иммунология. 1997; (2): 25–29.
44. *Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В.* Пептидные тимомиметики. СПб.: Наука, 2000.
45. *Найхин А.Н., Кореньков Д.А., Чиркова Т.В. и др.* Оценка у людей и экспериментальных животных иммунологической памяти по тестированию трогоцитоза вирус-специфических Т-лимфоцитов. Вопр. вирусол. 2011; 56 (5): 15–21.
46. *Нежинская Г.И., Сапронов Н.С.* Фармакологическая активность иммунокорректоров при адъювантном артрите. Пат. физиол. 2001; (3): 11–13.
47. *Передерий В.Т., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М.* Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. Киев, 1995.
48. *Пигаревский В.Е.* Лизосомально-катионный тест: Методические рекомендации. М., 1979.
49. *Поволоцкий Я.Л., Кривохатская Л.Д.* Влияние дибазола на противовирусную активность человеческого интерферона в культуре клеток. Антибиотики. 1979; 24 (4): 291–294.
50. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002.
51. *Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Сологуб Т.В.* Противовирусные препараты при респираторных заболеваниях у детей. Рос. педиат. журн. 2010; (6): 32–38.
52. *Рыков А.И.* Клинико-иммунологическое обоснование применения препаратов тимуса (тималин, тимоген) в комплексной терапии гриппа А у военнослужащих: Автореф. дис. канд. мед. наук. Л., 1991.
53. *Селькова Е.П., Турьянов М.Х., Пантюхова Т.Н.* Оценка реактогенных свойств амиксина при профилактике острых инфекций респираторного тракта. Антибиотики и химиотер. 2001; 46 (10): 14–18.
54. *Семенова Н.П., Прокудина Е.Н., Львов Д.К. и др.* Влияние противовирусного препарата Ингавирин на внутриклеточные преобразования и импорт в ядро нуклеокапсидного белка вируса гриппа А. Вопр. вирусол. 2010. 55 (5): 17–20.
55. *Семенова Т.А., Перепелкин В.С., Васильева В.И.* Эпидемиологическая эффективность неспецифической профилактики острых респираторных инфекций в организованных коллективах. Журн. микробиол. 1988; (11): 71–75.
56. *Сидорова Н.В., Кийкова О.И.* Опыт применения дибазола как средства профилактики ОРВИ среди учащихся милицейских колледжей. Журн. микробиол. 2000; (6): 122–124.
57. *Смирнов В.С.* Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. СПб.: ФАРМИндекс, 2003.

58. *Смирнов В. С.* Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. СПб.: Айсинг, 2010.
59. *Смирнов В. С., Ващенко В. И., Морозов В. Г.* Состояние иммунной системы у людей через два года после воздействия факторов радиационной аварии. Иммунология. 1990; (6): 63–65.
60. *Смирнов В. С., Гаршинина А. В., Гусева В. М. и др.* Противовирусная активность комплекса глицирризиновая кислота–глутамил-триптофан при экспериментальной летальной гриппозной инфекции у белых мышей, вызванной озельтамивир-устойчивым штаммом вируса. Вопр. вирусол. 2013; 58 (5): 19–26.
61. *Смирнов В. С., Кудрявцева Т. А.* Вартоцид (имихимод). СПб.: Гиппократ, 2018.
62. *Смирнов В. С., Куликов С. В., Власов В. Ю.* Фармацевтическая композиция для лечения вирусных заболеваний: Патент № 2155254, 2001.
63. *Смирнов В. С., Селиванов А. А.* Биорегуляторы в профилактике и лечении гриппа. СПб.: Наука, 1996.
64. *Соколова Т. М., Шувалов А. Н., Полосков В. В. и др.* Стимуляция экспрессии генов сигнальных рецепторов и индукция синтеза цитокинов в клетках крови человека при действии препарата рибонуклеат натрия и его комбинаций с гриппозными вакцинами. Молекул. мед. 2015; (1): 12–17.
65. *Сологуб Т. В., Шульдяков А. А., Романцов М. Г и др.* Циклоферон как средство лечения и экстренной профилактики гриппа и ОРВИ. Антибиотики и химиотер. 2009; 54 (7–8): 30–36.
66. *Сологуб Т. В., Шульдяков А. А., Горячева Л. Г. и др.* Эффективность циклоферона в терапии хронического гепатита В (результаты рандомизированного многоцентрового исследования). Антибиотики и химиотер. 2010; 55 (9–10): 37–41.
67. *Спасов А. А., Иёжица И. Н., Бугаева Л. И., Анисимова В. А.* Спектр фармакологической активности и токсикологические свойства производных безимидазола. Хим.-фарм. журн. 1999; 33 (5): 6–17.
68. *Стукова Н. Ю., Емельянова Н. В., Фирстова В. В. и др.* Разработка критериев оценки и прогноза иммунотерапии различных заболеваний и использование препаратов тимуса // В сб.: Тез. докл. IV Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 1997: 296.
69. *Сухинин В. П., Зарубаев В. Г., Платонов В. Г и др.* Защитное действие циклоферона при экспериментальной гриппозной инфекции. Вопр. вирусол. 2000; (5): 26–30.
70. *Фургал С. М., Дегтярев А. А., Серый С. В., Хавинсон В. Х.* Клинико-эпидемиологическая эффективность тимогена при острых респираторных вирусных инфекциях в воинском коллективе. Воен.-мед. журн. 1993; (2): 31–32.
71. *Хавинсон В. Х., Жуков А. В., Дейгин В. И., Коротков А. М.* Влияние тималина и синтетического пептида тимуса на активность ферментов метабо-

лизма пуриновых нуклеотидов в тимоцитах // В сб.: Тез. докл. науч. конф. «Биохимия — медицине». Л., 1988: 198–199.
72. *Хавинсон В.Х., Синакевич Н.В., Серый С.В.* Тимоген. СПб., 1991.
73. *Хахалин Л.Н.* Патогенетическое обоснование и принципы профилактики и лечения герпесвирусных инфекций // В кн.: Неизвестная эпидемия: герпес. Смоленск, 1997: 32–57.
74. *Шипицын К.С., Огарков П.И., Смирнов В.С. и др.* Профилактика острых респираторных вирусных инфекций и пневмоний в организованном коллективе. Эпидемиол. и инфекцион. болезни. 2010; (1): 57–61.
75. *Штыря Ю.А., Мочалова Л.В., Бовин Н.В.* Нейраминидаза вируса гриппа: структура и функция. Acta naturae. 2009; (1– 2): 26–32.
76. *Шумилов В.И., Шустер А.М., Лобастов С.П. и др*. Эффективность арбидола в профилактике и лечении острых респираторных вирусных инфекций у военнослужащих. Воен.-мед. журн. 2002; 9: 51–53.
77. *Щелканов М.Ю., Попов А.Ф., Симакова А.И., и др.* Патогенез гриппа: механизмы модуляции белками возбудителя. Журн. инфектол. 2015; 7 (2): 31–46.
78. *Эберт Л.Я., Брауде А.И., Бухарин О.В.* Профилактика инфекционных болезней лекарственными средствами. Челябинск, 1968.
79. *Abderrazaka A., Syrovetsd T., Couchiea D. et al.* Review Article NLRP3 inflammasome: From a danger signal sensor to a regulatorynode of oxidative stress and inflammatory diseases. Redox Biol. 2015; 4: 296–307.
80. *Abed Y., Boivin G.* A Review of Clinical Influenza A and B Infections With Reduced Susceptibility to Both Oseltamivir and Zanamivir. Open Forum Infect. Dis. 2017; 4 (3): 105.
81. *Ağaç D., Gill M.A., Farrar J.D.* Adrenergic Signaling at the Interface of Allergic Asthma and Viral Infections. Front Immunol. 2018; 9: 736.
82. *Agathocleous M., Meacham C.E., Burgess R.J. et al.* Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function and leukaemogenesis. Nature. 2017; 549 (7673): 476–481.
83. *Ahmed A.E., Nicholson K.G. Niguen-Van-Tam S.* Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989–1990 epidemic. Lancet. 1995. 346: 591–595.
84. *Akaike T.* Role of free radicals in viral pathogenesis and mutation. Rev. Med. Virol. 2001; 11 (2): 87–101.
85. *Aleksandrova G.I., Smorodintsev A.A., Beljaeva N.M. et al.* Testing the safety and effectiveness of oral administration of a live influenza vaccine. Bull. Wld Hlth Organ. 1970; 42 (3): 429–436.
86. *Allie S.R., Randall T.D.* Pulmonary immunity to viruses. Clin. Sci. 2017; 131 (14): 1737–1762.
87. *Altschul S.F., Wootton J.C., Gertz, E.M. et al.* Protein database searches using compositionally adjusted substitution matrices. FEBS J. 2005; 272: 5101–5109.

88. *Amat F., Plantard C., Mulliez A. et al.* RSV-hRV co-infection is a risk factor for recurrent bronchial obstruction and early sensitization 3 years after bronchiolitis. J. med. Virol. 2018; 90 (5): 867–872.
89. *Andrewes C. H.* Influenza: Four Years′ Progress. Brit. med. J. 1937; 2 (4001): 513–515.
90. *Andrewes C. H.* Immunity in Influenza: The Bearing of Recent Research Work: (Section of Epidemiology and State Medicine). Proc. roy. Soc. Med. 1939; 32 (3): 145–152.
91. *Ascough S., Paterson S., Chiu C.* Induction and Subversion of Human Protective Immunity: Contrasting Influenza and Respiratory Syncytial Virus Front. Immunol. 2018.
92. *Astrahan P., Flitman-Tene R., Bennett E. R. et al.* Quantitative analysis of influenza M2 channel blockers. Biochem. biophys. Acta. 2011; 1808 (1): 394–398.
93. *Astrahan P. I.* Arkin Resistance characteristics of influenza to amino-adamantyls. Biochem. biophys. Acta (BBA) — Biomembranes. 2011; 1808 (2): 547–553.
94. *Atsmon J., Caraco Y., Ziv-Sefer S. et al.* Priming by a novel universal influenza vaccine (Multimeric-001)-a gateway for improving immune response in the elderly population. Vaccine. 2014; 32: 5816–5823.
95. *Audsley M. D., Moseley G. W.* Paramyxovirus evasion of innate immunity: Diverse strategies for common targets. Wld J. Virol. 2013; 2 (2): 57–70.
96. *Ayllon J., García-Sastre A.* The NS1 protein: a multitasking virulence factor. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2015; 386: 73–107.
97. *Bailey E. S., Fieldhouse J. K., Choi J. Y., Gray G. C.* Mini Review of the Zoonotic Threat Potential of Influenza Viruses, Coronaviruses, Adenoviruses, and Enteroviruses. Front. Publ. Hlth. 2018; 6: 104.
98. *Baltina L. A., Zarubaev V. V., Baltina L. A. et al.* Glycyrrhizic acid derivatives as influenza A/H1N1 virus inhibitors. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2015; 25 (8): 1742–1746.
99. *Bandarage U. K., Clark M. P., Perola E. et al.* 2-Substituted 7-Azaindole and 7-Azaindazole Analogues as Potential Antiviral Agents for the Treatment of Influenza. ACS Med. Chem. Lett. 2017; 8 (2): 261–265.
100. *Bandurska K., Król I., Myga-Nowak M.* Interferony: między strukturą afunkcją Interferons: between structure and function Postepy Hig. Med. Dosw. (online), 2014; 68: 428–440.
101. *Banerjee D., Kaul D.* Combined inhalational and oral supplementation of ascorbic acid may prevent influenza pandemic emergency: a hypothesis. Nutrition. 2010; 26 (1): 128–132.
102. *Barton G. M, Medzhitov R.* Toll-like receptor signaling pathways. Science. 2003; 300 (5625): 1524–1525.
103. *Baumgarth N.* Innate-like B cells and their rules of engagement. Adv. Exp. Med. Biol. 2013; 785: 57–66.

104. *Ben-Yedidia T., Marcus H., Reisner Y., Arnon R.* Intranasal administration of peptide vaccine protects human/mouse radiation chimera from influenza infection. Int. Immunol. 1999; 11: 1043–1051.
105. *Bergmeier L. A., Wang Y., Lehner T.* The role of immunity in protection from mucosal SIV infection in macaques. Oral. Dis. 2002; 8 (Suppl. 2): 63–68.
106. *Bertoletti A., Rivino L.* Hepatitis B: future curative strategies. Curr. Opin. Infect. Dis. 2014; 27 (6): 528–534.
107. *Blaising J., Polyak S. J., Pécheur E. I.* Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. Antiviral Res. 2014; 107: 84–94.
108. *Bloom-Feshbach K., Alonso W. J., Charu V. et al.* Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. PLoS One. 2013; 8 (2): e54445.
109. *Bochkov Y. A., Palmenberg A. C., Lee W. M. et al.* Molecular modeling, organ culture and reverse genetics for a newly identified human rhinovirus C. Nat. Med. 2011; 17: 627–632.
110. *Boggu P., Venkateswararao E., Manickam M. et al.* Exploration of 2-benzylbenzimidazole scaffold as novel inhibitor of NF-κB. Bioorg. Med. Chem. 2016; 24 (8): 1872–1878.
111. *Boktor S. W., Hafner J. W.* Influenza Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018.
112. *Bonnet M. C., Weil R., Dam E., Hovanessian A. G., Meurs E. F.* PKR stimulates NF-kappaB irrespective of its kinase function by interacting with the IkappaB kinase complex. Molec. cell. Biol. 2000; 20 (13): 4532–4542.
113. *Boonstra S., Blijleven J. S., Roos W. H. et al.* Hemagglutinin-Mediated Membrane Fusion: A Biophysical Perspective. Ann. Rev. Biophys. 2018.
114. *Borden E. C., Murphy F. A.* The interferon refractory state: in vivo and in vitro studies of its mechanism. J. Immunol. 1971; 106 (1): 134–142.
115. *Boriskin Y. S., Pécheur E. I., Polyak S. J.* Arbidol: a broad-spectrum antiviral that inhibits acute and chronic HCV infection. Virol. J. 2006; 3: 56.
116. *Bowie A. G., O'Neill L. A. J.* Vitamin C Inhibits NF-κB Activation by TNF Via the Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase J. Immunol. 2000; 165: 7180–7188.
117. *Bowie A. G., O'Neill L. A. J.* Vitamin C Inhibits NF-κB Activation by TNF Via the Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. J. Immunol. 2000; 165: 7180–7188.
118. *Bowie A. G., O'Neill L. A. J.* Vitamin C Inhibits NF-κB Activation by TNF Via the Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. J. Immunol. 2000; 165: 7180–7188.
119. *Branche A. R., Falsey A. R.* Parainfluenza Virus Infection. Seminars Resp. Crit. Care Med. 2016; 37 (04): 538–554.
120. *Brandtzaeg P.* Role of secretory antibodies in the defence against infections. Int. J. med. Microbiol. 2003; 293 (1): 3–15.

121. *Brauer R., Chen P.* Influenza virus propagation in embryonated chicken eggs. J. Vis. Exp. 2015; (97): 52421.
122. *Bredehorn T. , Duncker G. I. W.* Tiloron-induzierte funktionelle Veränderungen der Rattenretina. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2000; 216 (4): 219–222.
123. *Burlington D. B., Clements M. L., Meiklejohn G. et al.* Hemagglutinin-Specific Antibody Responses in Immunoglobulin G, A, and M Isotypes as Measured by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay After Primary or Secondary Infection of Humans with Influenza A Virus. Infect. immun. 1983; 41 (2): 540–545.
124. *Buss C., Opitz B., Hocke A. C.* Essential role of mitochondrial antiviral signaling, IFNregulatory factor (IRF)3, and IRF7 in Chlamydophila pneumoniae-mediated IFN-beta response and control of bacterial replication in human endothelial cells. J. Immunol. 2010; 184 (6): 3072–3078.
125. *Byrd-Leotis L., Cummings R. D., Steinhauer D. A.* The Interplay between the Host Receptor and Influenza Virus Hemagglutinin and Neuraminidase. Int. J. Molec. Sci. 2017; 18 (7): pii: E1541.
126. *Byrn R. A., Jones S. M., Bennett H. B. et al.* Preclinical activity of VX-787, a first-in-class, orally bioavailable inhibitor of the influenza virus polymerase PB2 subunit. Antimicrob. Agents Chemother. 2015; 59 (3): 1569–1582.
127. *Cady S. D., Hong M.* Amantadine-induced conformational and dynamical changes of the influenza M2 transmembrane proton channel. Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2008; 105 (5): 1483–1488.
128. *Cady S. D., Mishanina T. V., Hong M.* Structure of amantadinebound M2 transmembrane peptide of influenza A in lipid bilayers from magic-angle-spinning solid-state NMR: the role of Ser31 in amantadine binding. J. molec. Biol. 2009; 385: 1127–1141.
129. *Cai Y., Li Y. F., Tang L. P. et al.* A new mechanism of vitamin C effects on A/FM/1/47 (H1N1) virus-induced pneumonia in restraint-stressed mice. Biomed. Res. Int. 2015; 2015: 675149.
130. *Calder L. J., Wasilewski S., Berriman J. A., Rosenthal P. B.* Structural organization of a filamentous influenza A virus. Proc. nat. Acad. Sci USA. 2010; 107: 10685–10690.
131. *Camini F. C., Da Silva Caetano C. C., Almeida L. T., de Brito Magalhães C. L.* Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. Arch. Virol. 2017; 162 (4): 907–917.
132. *Carr A. C., Maggini S.* Vitamin C and Immune Function. Nutrients. 2017; 9 (11): pii: E1211.
133. *Carter N. J., Curran M. P.* Live attenuated influenza vaccine (FluMist®; Fluenz™): a review of its use in the prevention of seasonal influenza in children and adults. Drugs. 2011; 71 (12): 1591–1622.
134. *Chassey B., Aublin-Gex A., Ruggieri A. et al.* The interactomes of influenza virus NS1 and NS2 proteins identify new host factors and provide insights for ADAR1 playing a supportive role in virus replication. PLoS Pathog. 2013; 9 (7): e1003440.

135. *Chau S.K., Lee S.L., Peiris M.J. et al.* Adenovirus respiratory infection in hospitalized children in Hong Kong: serotype-clinical syndrome association and risk factors for lower respiratory tract infection. Europ. J. Pediat. 2014 Mar; 173 (3): 291–301.
136. *Chaudhuri S.A., Symons J., Deval J.* Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987–2017 and beyond. Antivir. Res. 2018; 155: 76–88.
137. *Chen J., Lee K.H., Steinhauer D.A. et al.* Structure of the hemagglutinin precursor cleavage site, a determinant of influenza pathogenicity and the origin of the labile conformation. Cell. 1998; 95 (3): 409.
138. *Chen W., Calvo P.A., Malide D. et al.* A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. Nat. Med. 2001; 7: 1306–1312.
139. *Chen X., Liu S., Goraya M.U. et al.* Host Immune Response to Influenza A Virus Infection. Front Immunol. 2018; 9: 320.
140. *Cheng C., Yao L., Chen A. et al.* Inhibitory effect of small interfering RNA specific for a novel candidate target in PB1 gene of influenza A virus. J. Drug. Target. 2009; 17 (2): 133–139.
141. *Cheng L., Liu Y., Li B., Ye F., Ran P.* Pharmacologic ascorbate treatment of influenza in vivo. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2014; 37 (5): 356–359.
142. *Cheung C.Y., Poon L.L., Lau A.S. et al.* Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? Lancet. 2002; 360: 1831–1837.
143. *Cho E.J., Xia S., Ma L.C. et al.* Identification of influenza virus inhibitors targeting NS1A utilizing fluorescence polarization-based high-throughput assay. J. biomolec. screen. 2012; 17: 448–459.
144. *Chroboczek J., Gout E., Favier A. L, Galinier R.* Novel partner proteins of adenovirus penton. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2003; 272: 37–55.
145. *Coates B.M., Staricha K.L., Wiese K.M., R. Karen M.* Influenza A Virus Infection, Innate Immunity, and Childhood. JAMA Pediat. 2015; 169 (10): 956–963.
146. *Collins F.M.* Mechanism of cellular suppression induced by oral tilorone treatment of mice. Infect. Immun. 1980; 30 (1): 289–296.
147. *Corman V.M., Muth D., Niemeyer D., Drosten C.* Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. Adv. Virus. Res. 2018; 100: 163–188.
148. *Corrales-Medina V.F., Alvarez K.N., Weissfeld L.A. et al.* Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. J.A.M.A. 2015; 313 (3): 264–274.
149. *Correia V., Santos L.A., Gíria M. et al.* Influenza A (H1N1)pdm09 resistance and cross-decreased susceptibility to oseltamivir and zanamivir antiviral drugs. J. med. Virol. 2015; 87 (1): 45–56.
150. *Corthésy B.* Role of secretory IgA in infection and maintenance of homeostasis. Autoimmun Rev. 2013; 12 (6): 661–665.
151. *Cox R.J., Brokstad K.A., Ogra P.* Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. Scand. J. Immunol. 2004; 59 (1): 1–15.

152. *Crosse K. M., Monson E. A., Beard M. R., Helbig K. J.* Interferon-Stimulated Genes as Enhancers of Antiviral Innate Immune Signaling. J. Innate Immun. 2018; 10 (2): 85–93.
153. *Dai L., Hu W. W., Xia L. et al.* Transmissible Gastroenteritis Virus Infection Enhances SGLT1 and GLUT2 Expression to Increase Glucose Uptake. PLoS One. 2016; 11 (11): e0165585.
154. *Dai X., Wu L., Sun R., Zhou Z. H.* Atomic Structures of Minor Proteins VI and VII in the Human Adenovirus. J. Virol. 2017; pii: JVI. 00850–17.
155. *Dal Negro R. W., Zanasi A., Turco P., Povero M.* Influenza and influenza-like syndromes: the subjects′ beliefs, the attitude to prevention and treatment, and the impact in Italian general population. Multidiscip. Respir. Med. 2018; 13: 7.
156. *Davies W. L., Grunert R. R., Haff R. F. et al.* Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine). Science. 1964; 144: 862– 863.
157. *De Clercq E., Li G*. Approved antiviral drugs over the past 50 years. Clin. Microbiol. Rev. 2016; 29: 695–747.
158. *Delamarre L., Holcombe H., Mellman I.* Presentation of exogenous antigens on major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II molecules is differentially regulated during dendritic cell maturation. J. exp. Med. 2003; 198: 111–122.
159. *Delamarre L., Mellman I.* Harnessing dendritic cells for immunotherapy. Seminars Immunol. 2011; 23: 2–11.
160. *Demicheli V., Jefferson T., Ferroni E. et al.* Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 2: CD001269.
161. *Dixit R., Khandaker G., Ilgoutz S. et al.* Emergence of oseltamivir resistance: control and management of influenza before, during and after the pandemic. Infect. Disord. Drug. Targets. 2013; 13 (1): 34–45.
162. *Doyle T. M., Li C., Bucher D. J. et al.* A monoclonal antibody targeting a highly conserved epitope in influenza B neuraminidase provides protection against drug resistant strains. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2013; 441: 226–229.
163. *Ebrahimi S. M., Tebianian M.* Influenza A viruses: why focusing on M2e-based universal vaccines. Virus Genes. 2011; 42: 1–8.
164. *Egli A., Santer D. M., O'Shea D. et al.* IL-28B is a key regulator of B- and T-cell vaccine responses against influenza. PLoS Pathol. 2014; 10 (12): e1004556.
165. *Engel D. A.* The influenza virus NS1 protein as a therapeutic target. Antiviral. Res. 2013; 99 (3): 409–416.
166. *Fedaoui N., Ben Ayed N., Ben Yahia A. et al.* Aspects épidémiologiques et virologiques de la conjonctivite à adénovirus en Tunisie. J. Fr. Ophtalmol. 2017; 40 (1): 29–35.
167. *Ferhadian D., Contrant M., Printz-Schweigert A. et al.* Structural and Functional Motifs in Influenza Virus RNAs. Front. Microbiol. 2018; doi: 10. 3389/fmicb. 2018. 00559.

168. *Fiers W., De Filette M., El Bakkouri K. et al.* M2e-based universal influenza A vaccine. Vaccine. 2009; 27: 6280–6283.
169. *Fiore C., Eisenhut M., Krausse R. et al.* Antiviral effects of Glycyrrhiza species. Phytother Res. 2008 Feb; 22 (2): 141–148.
170. *Flannery B., Smith C., Garten R.J. et al.* Influence of Birth Cohort on Effectiveness of 2015–2016 Influenza Vaccine AgainstMedically Attended Illness Due to 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus in the United States. J. Infect. Dis. 2018; (2): 189–196.
171. *Fonteneau J.F., Gilliet M., Larsson M. et al.* Activation of influenza virus-specific CD4+ and CD8+ T cells: a new role for plasmacytoid dendritic cells in adaptive immunity. Blood. 2003; 101 (9): 3520–3526.
172. *Fox J.M., Crabtree J.M., Sage L.K. et al.* Interferon Lambda Upregulates IDO1 Expression in Respiratory Epithelial Cells After Influenza Virus Infection. J Interferon Cytokine Res. 2015; 35 (7): 554–562.
173. *Furuta Y., Takahashi K., Fukuda Y. et al.* In Vitro and In Vivo Activities of Anti-Influenza Virus Compound T-705. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46 (4): 977–981.
174. *Furuta Y., Takahashi K., Kuno M. et al.* Mechanism of action of T-705 against influenza virus. Antimicrob. Agents Chemother. 2005; 49: 981–986.
175. *Furuta Y., Takahashi K., Shiraki K. et al.* T-705 (favipiravir) and related compounts: novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. Antiviral Res. 2009; 82: 95–102.
176. *Furuta Y., Gowen B.B., Takahashi K. et al.* Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res. 2013; 100 (2): 446–454.
177. *Furuya A., Uozaki M., Yamasaki H. et al.* Antiviral effects of ascorbic and dehydroascorbic acids in vitro. Int. J. molec. Med. 2008; 22: 541–545.
178. *Garten W., Hallenberger S., Ortmann D. et al.* Processing of viral glycoproteins by the subtilisin-like endoproteasefurin and its inhibition by specific peptidylchloroalkylketones. Biochimie. 1994; 76 (3–4): 217–225.
179. *Giri S., Priya Hemavathy R., Arumugam R. et al.* Molecular epidemiology of rotaviruses in the south-east Asian region from 2009 to 2015. Vaccine. 2018; pii: S0264–410X (18)30291–3.
180. *Giron D.J., Schmidt J.P., Pindak F.F.* Tilorone hydrochloride: lack of correlation between interferon induction and viral protection. Antimicrob. Agents. Chemother. 1972; 1 (1): 78–79.
181. *Global Influenza* Surveillance and Response System (GISRS). Интернет: http: //www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/.
182. *Gordon A., Reingold A.* The Burden of Influenza: a Complex Problem. Curr. Epidem. Rep. 2018; 5: 1–9.
183. *Graham B.S., Modjarrad K., McLellan J.S.* Novel antigens for RSV vaccines. Curr. Opin. Immunol. 2015; 35: 30–38.
184. *Grant E.J., Quinones-Parra S.M., Clemens E.B., Kedzierska K.* Human influenza viruses and CD8 (+) T cell responses. Curr. Opin. Virol. 2016; 16: 132–142.

185. *Grohskopf L. A., Sokolow L. Z., Broder K. R. et al.* Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices — United States, 2017–18 influenza season. MMWR Recomm. Rep. 2017; 66: 1–20.
186. *Guo Y., He L., Song N.* Highlyconserved M2e and hemagglutinin epitope-based recombinant proteins induce protection against influenza virus infection. Microb. Infect. 2017; 19 (12): 641–647.
187. *Gutfreund K. S., Bain V. G.* Chronic viral hepatitis C: management update. CMAJ. 2000; 162 (6): 827–833.
188. *Hama R.* The mechanisms of delayed onset type adverse reactions to oseltamivir. Infect Dis (Lond). 2016; 48 (9): 651–660.
189. *Hama R., Bennett C. L.* The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to oseltamivir. Acta Neurol. Scand. 2017; 135 (2): 148–160.
190. *Hartel C., Puzik A., Gopel W. et al.* Immunomodulatory effect of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in neonatal cord blood cells. Neonatology. 2007; 91 (1): 54–60.
191. *Harvala H., Broberg E., Benschop K. et al.* Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe. J. clin. Virol. 2018; 101: 11–17.
192. *Hassan M. E., Smith G. W., Ott R. S. et al.* Reversibility of the reproductive toxicity of gossypol in peripubertal bulls. Theriogenology. 2004; 61 (6): 1171–1179.
193. *Heikkinen T.* Respiratory viruses and children. J. Infect. 2016; 72 (Suppl): 29–33.
194. *Hein L., Lüllmann-Rauch R.* Mucopolysaccharidosis and lipidosis in rats treated with tilorone analogues. Toxicology. 1989; 58 (2): 145–154.
195. *Hemann E. A., Gale M. Jr., Savan R.* Interferon Lambda Genetics and Biology in Regulation of Viral Control. Front. Immunol. 2017; 8: 1707.
196. *Hemilä H.* Vitamin C and Infections. Nutrients. 2017; 9 (4): pii: E339.
197. *Hemilä H., Louhiala P.* Vitamin C may affect lung infections. J. R. Soc. Med. 2007; 100 (11): 495–498.
198. *Hemilä H., Douglas R. M.* Vitamin C and acute respiratory infections. Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 1999; 3 (9): 756–761.
199. *Hermann N.* Effectiveness of Live Attenuated Influenza Vaccines and Trivalent Inactivated Influenza Vaccines against confirmed Influenza. In: Children and Adolescents in Saxony-Anhalt, 2012/13. Gesundheitswesen. 2015; 77 (7): 499–501.
200. *Herold S., Becker C., Ridge K. M., Budinger G. R.* Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. Europ. Respir. J. 2015; 45 (5): 1463–1478.
201. *Herold S., Ludwig S., Pleschka S., Wolff T.* Apoptosis signaling in influenza virus propagation, innate host defense, and lung injury. J. Leukoc. Biol. 2012; 92 (1): 75–82.
202. *Hilgenfeld R., Peiris M.* From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. Antiviral Res. 2013; 100: 286–295.

203. *Hillaire M.L., Vogelzang-van Trierum S.E., Kreijtz J.H. et al.* Human T-cells directed to seasonal influenza A virus cross-react with 2009 pandemic influenza A (H1N1) and swine-origin triple-reassortant H3N2 influenza viruses. J. Gen. Virol. 2013; 94: 583–592.
204. *Hiscott J., Grandvaux N., Sharma S. et al.* Convergence of the NF-kappaB and interferon signaling pathways in the regulation of antiviral defense and apoptosis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2003; 1010: 237–248.
205. *Hodinka R.L.* Respiratory RNA Viruses. Microbiol. Spectr. 2016; 4 (4).
206. *Hoelscher M.A., Garg S., Bangari D.S. et al.* Development of adenoviral-vector-based pandemic influenza vaccine against antigenically distinct human H5N1 strains in mice. Lancet. 2006; 367: 475–481.
207. *Hornsleth A., Klug B., Nir M. et al.* Severity of respiratory syncytial virus disease related to type and genotype of virus and to cytokine values in nasopharyngeal secretions. Pediat. Infect. Dis. J. 1998; 17: 1114–1121.
208. *Horwitz M.S.* In: Adenoviruses (edn 3rd.) / Fields D.M. et al. (ed.). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
209. *Hsu D.J., North C.M., Brode S.K., Celli B.R.* Identification of Barriers to Influenza Vaccination in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Analysis of the 2012 Behavioral Risk Factors Surveillance System. Chronic Obstr. Pulm. Dis. 2016; 3 (3): 620–627.
210. *Hu J., Liu X.* Crucial role of PA in virus life cycle and host adaptation of influenza A virus. Med. Microbiol. Immunol. 2015; 204 (2): 137–149.
211. *Imanishi J., Karaki T., Sasaki O. et al*. The preventive effect of human interferon-alpha preparation on upper respiratory disease. J. Interferon Res. 1980 Fall; 1 (1): 169–178.
212. *Inglot A.D., Młochowski J., Szulc Z.* Induction of interferon in mice by sodium salt of 9-oxo-10-acridineacetic acid: specific enhancement by analogs. Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 1985; 33 (2): 275–285.
213. *Isaacs A., Burke D.C.* Mode of action of interferon. Nature. 1958; 182: 1073–1074.
214. *Isaacs A., Lindenmann J.* Virus interference. 1. The interferon. Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 1957; 147: 258–267.
215. *Ishii K.J., Koyama S., Nakagawa A. et al.* Host innate immune receptors and beyond: making sense of microbial infections. Cell Host Microbe. 2008; 3: 352–363.
216. *Ison M.G.* Antiviral Treatments. Clin. Chest. Med. 2017; 38 (1): 139–153.
217. *Iwasaki A., Pillai P.S.* Innate immunity to influenza virus infection Nature rev. Immunol. 2014; 14: 315–328.
218. *Jackson D., Elderfield R.A., Barclay W.S.* Molecular studies of influenza B virus in the reverse genetics era Gen. Virol. 2011; 92: 1–17.
219. *Jain S., Self W.H., Wunderink R.G. et al.* Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. Adults. New Engl. J. Med. 2015; 373 (5): 415–427.

220. *Jang Y.H., Seong B.L.* Options and obstacles for designing a universal influenza vaccine. Viruses. 2014; 6: 3159–3180.
221. *JardetzkyT.S., Lamb R.A.* Activation of Paramyxovirus Membrane Fusion and Virus Entry. Curr. Opin. Virol. 2014; 10: 24–33.
222. *Jennings L., Huang Q.S., Barr I. et al.* Literature review of the epidemiology of influenza B disease in 15 countries in the Asia-Pacific region. Influenza. Other Respir. Viruses. 2018; 12 (3): 383–411.
223. *Jeon S.W., Han C.* Psychiatric Symptoms in a Patient with Influenza A (H1N1) Treated with Oseltamivir (Tamiflu): A Case Report. Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2015; 13 (2): 209–211.
224. *Jewell N.A., Cline T., Mertz S.E. et al.* Lambda interferon is the predominant interferon induced by influenza A virus infection in vivo. J. Virol. 2010; 84 (21): 11515–11522.
225. *Jiang W., Hidaka H., Nakazawa T. et al.* Severe thrombocytopenia in a patient with inosine triphosphatase (ITPA)-CC genotype caused by pegylated interferon (IFN)-α-2a with ribavirin therapy: a case report. BMC Res. Notes. 2014; 7: 141.
226. *Jiang W.M., Wang S.C., Peng C. et al.* Identification of a potential novel type of influenza virus in Bovine in China. Virus Genes. 2014; 49: 493–496.
227. *Johansson B.E., Matthews J.T., Kilbourne E.D.* Supplementation of conventional influenza A vaccine with purified viral neuraminidase results in a balanced and broadened immune response. Vaccine 1998; 16: 1009–1015.
228. *Johnson T.R., Graham B.S.* Contribution of respiratory syncytial virus G antigenicity to vaccine-enhanced illness and the implications for severe disease during primary respiratory syncytial virus infection. Pediat. Infect. Dis. J. 2004; 23: S46–S57.
229. *Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. et al.* Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. Brit. med. J. 1995; 310 (6989): 1225–1229.
230. *Kadam R.U., Wilson I.A.* Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2017; 114 (2): 206–214.
231. *Kaehler K.C., Blome C., Forschner A. et al.* Preferences of German melanoma patients for interferon (IFN) α-2b toxicities (the DeCOG «GERMELATOX survey») versus melanoma recurrence to quantify patients′ relative values for adjuvant therapy. Medicine (Baltimore). 2016; 95 (46): e5375.
232. *Kahbazi M., Fahmizad A., Armin S. et al.* Aetiology of upper respiratory tract infections in children in Arak city: a community based study. Acta Microbiol. Immunol. Hung. 2011; 58 (4): 289–296.
233. *Kalenik B., Sawicka R., Góra-Sochacka A., Sirko A.* Influenza prevention and treatment by passive immunization. Acta Biochim. Pol. 2014; 61 (3): 573–587.
234. *Kapikian A.Z., Shope R.E.* Rotaviruses, Reoviruses, Coltiviruses, and Orbiviruses // In: Baron S. (ed.). Medical Microbiology (4th ed.). Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.

235. *Karpenko I., Deev S., Kiselev O. et al.* Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel azolo-1,2,4-triazine-derived inhibitor of influenza A and B virus replication. Antimicrob. Agents Chemother. 2010; 54 (5): 2017–2022.
236. *Keech M., Beardsworth P.* The impact of influenza on working days lost: a review of the literature. Pharmacoeconomics. 2008; 26 (11): 911–924.
237. *Keeffe E. B., Hollinger F. B.* Therapy of hepatitis C: consensus interferon trials. Consensus Interferon Study Group. Hepatology. 1997; 26 (3 Suppl. 1): 101S–107S.
238. *Khurana S.* Development and Regulation of Novel Influenza Virus Vaccines: A United States Young Scientist Perspective Vaccines. 2018; 6 (2): 24.
239. *Kim E., Jhun H., Kim J. et al.* Species Specific Antiviral Activity of Porcine Interferon-α8 (IFNα8). Immune Netw. 2017; 17 (6): 424–436.
240. *Kim Y., Kim H., Bae S. et al.* Vitamin C Is an Essential Factor on the Anti-viral Immune Responses through the Production of Interferon-α/β at the Initial Stage of Influenza A Virus (H3N2). Infection. Immune Netw. 2013; 13 (2): 70–74.
241. *Kiseleva I., Dubrovina I., Bazhenova E. et al.* Possible outcomes of reassortment in vivo between wild type and live attenuated influenza vaccine strains. Vaccine. 2012; 30 (51): 7395–7399.
242. *Klinkhammer J., Schnepf D., Ye L. et al.* IFN-λ prevents influenza virus spread from the upperairways to the lungs and limits virus transmission. Elife. 2018; 7: e33354.
243. *Kolli D., Velayutham T. S., Casola A.* Host-Viral Interactions: Role of Pattern. Recognition Receptors (PRRs) in Human Pneumovirus Infections. Pathogens. 2013; 2 (2).
244. *Kong W., Wang F., Dong B. et al.* Novel reassortant influenza viruses between pandemic (H1N1) 2009 and other influenza viruses pose a risk to public health. Microb. Pathog. 2015; 89: 62–72.
245. *Koszalka P., Tilmanis D., Hurt A. C.* Influenza antivirals currently in late-phase clinical trial. Influenza Other Respir. Viruses. 2017; 11 (3): 240–246.
246. *Kowdley K. V.* Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. J. clin. Gastroenterol. 2005; 39 (1 Suppl): S3–8.
247. *Kramer M. J., Cleeland R., Grunberg E.* Antiviral activity of 10-carboxymethyl-9-acridanone. Antimicrob. Agents. Chemother. 1976; 9 (2): 233–238.
248. *Kreijtz J. H., Suezer Y., De Mutsert G. et al.* Preclinical evaluation of a modified vaccinia virus Ankara (MVA)-based vaccine against influenza A/H5N1 viruses. Vaccine. 2009; 27: 6296–6299.
249. *Kretzschmar E., Muckenfuss H., Pfleiderer M.* Official batch control of influenza vaccines: Is it still useful? Vaccine. 2018; 36 (17): 2364–2370.
250. *Krueger R. F., Mayer G. D.* Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent. Science. 1970a; 169 (3951): 1213–1215.
251. *Krueger R. F., Mayer G. D., Yoshimura S., Ludwig K. A*. In vivo evaluations of tilorone hydrochloride against Semliki Forest virus. Antimicrob. Agents. Chemother. (Bethesda). 1970; 10: 486–490.

252. *Krug R. M.* Functions of the influenza A virus NS1 protein in antiviral defense. Curr. Opin. Virol. 2015; 12: 1–6.
253. *Kubar O. I., Brjantseva E. A., Nikitina L. E., Zlydnikov D. M.* The importance of virus drug-resistance in the treatment of influenza with rimantadine. Antiviral Res. 1989; 11 (5–6): 313–315.
254. *Kumar A., Meldgaard T. S., Bertholet S.* Novel Platforms for the Development of a Universal Influenza Vaccine. Front. Immunol. 2018; 9: 600.
255. *Kuznetsov N. Y., Tikhov R. M., Godovikov I. A. et al.* Stereoselective synthesis of novel adamantane derivatives with high potency against rimantadine-resistant influenza A virus strains. Org. Biomolec. Chem. 2017; 15 (15): 3152–3157.
256. *Kwon Y. S., Park S. H., Kim M. A. et al*. Risk of mortality associated with respiratory syncytial virus and influenza infection in adults. BMC Infect. Dis. 2017; 17 (1): 785.
257. *La Gruta N. L., Turner S. J.* T cell mediated immunity to influenza: mechanisms of viral control. Trends Immunol. 2014; 35 (8): 396–402.
258. *Laborda P., Wang S. Y., Voglmeir J.* Influenza Neuraminidase Inhibitors: Synthetic Approaches, Derivatives and Biological Activity. Molecules. 2016; 21 (11): pii: E1513.
259. *Lakdawala S. S., Lamirande E. W., Suguitan A. L. Jr. et al.* Eurasian-origin gene segments contribute to the transmissibility, aerosol release, and morphology of the 2009 pandemic h1n1 influenza virus. PLoS Pathog. 2011; 7: e1002443.
260. *Lam W. Y., Tang J. W., Yeung A. C. et al.* Avian influenza virus A/HK/483/97 (H5N1) NS1 protein induces apoptosis in human airway epithelial cells. J. Virol. 2008; 82 (6): 2741.
261. *Laporte M., Naesens L.* Airway proteases: an emerging drug target for influenza and other respiratory virus infections. Curr. Opin. Virol. 2017; 24: 16–24.
262. *Larsen D. L., Karasin A., Zuckermann F., Olsen C. W.* Systemic and mucosal immune responses to H1N1 influenza virus infection in pigs. Vet. Microbiol. 2000; 74: 117–131.
263. *Lau Y. F., Koh W. V., Kan C. et al.* Epidemiologic analysis of respiratory viral infections among Singapore military servicemen in 2016. BMC Infect. Dis. 2018; 18 (1): 123.
264. *Leary T.* The use of influenza vaccine in the present epidemic. Amer. J. publ. Hlth. 1918; 8 (10): 754–768.
265. *Lee W. M., Lemanske R. F. Jr., Evans M. D. et al.* Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity. Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2012; 186: 886–891.
266. *Li F., Ma C., Wang J.* Inhibitors targeting the influenza virus hemagglutinin Curr. Med. Chem. 2015; 22 (11): 1361–1382.
267. *Li S., Min J. Y., Krug R. M., Sen G. C.* Binding of the influenza A virus NS1 protein to PKR mediates the inhibition of its activation by either PACT or double-stranded RNA. Virology. 2006; 349: 13–21.

268. *Li Z.-N., Lin S.-C., Carney P.J. et al*. IgM, IgG, and IgA Antibody Responses to Influenza A (H1N1)pdm09 Hemagglutinin in Infected Persons during the First Wave of the 2009 Pandemic in the United States Clin. Vaccin. Immunol. 2014; 21 (8): 1054 –1060.
269. *Lillie P.J., Berthoud T.K., Powell T.J. et al.* Preliminary assessment of the efficacy of a T-cell-based influenza vaccine, MVA-NP+M1, in humans. Clin. Infect. Dis. 2012; 55: 19–25.
270. *Lim H., In H.J., Lee J.A. et al.* The immunogenicity and protection effect of an inactivated coxsackievirus A6, A10, and A16 vaccine against hand, foot, and mouth disease. Vaccine. 2018: 36 (24): 3445–3452.
271. *Lin M.R., Yang S.L., Gong Y.N. et al.* Clinical and molecular features of adenovirus type 2, 3, and 7 infections in children in an outbreak in Taiwan, 2011. Clin. Microbiol. Infect. 2017; 23 (2): 110–116.
272. *Lin Y.P., Gregory V., Bennett M., Hay A.* Recent changes among human influenza viruses. Virus Res. 2004; 103: 47–52.
273. *Liu Q., Xiong H.R., Lu L. et al.* Antiviral and anti-inflammatory activity of arbidol hydrochloride in influenza A (H1N1) virus infection. Acta Pharmacol. Sin. 2013; 34 (8): 1075–1083.
274. *Liu Q., Zhou Y.H., Yang Z.Q.* The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. Cell. molec. Immunol. 2016; 13 (1): 3–10.
275. *Liu Y.X.* Control of spermatogenesis in primate and prospect of male contraception. Arch. Androl. 2005; 51 (2): 77–92.
276. *Lorcy S., Gaudy-Marqueste C., Botta D. et d'autres.* Effets secondaires cutanés de l′association télaprévir/peg-interféron/ribavirine pour le traitement de l′hépatite C chronique: étude prospective d′une cohorte multicentrique. Ann. Derm. Vénéréol. 2016; 143 (5): 336–346.
277. *Lund J., Sato A., Akira S. et al.* Toll-like receptor 9-mediated recognition of Herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells. J. exp. Med. 2003; 198 (3): 513–520.
278. *Luoto R., Jartti T., Ruuskanen O. et al.* Review of the clinical significance of respiratory virus infections in newborn infants. Acta Paediat. 2016; 105 (10): 1132–1139.
279. *Maggi S.* Vaccination and healthy aging. Expert Rev. Vaccines. 2010; 9 (3 Suppl): 3–6.
280. *Mallory R.M., Yu J., Kameo S. et al.* The safety and efficacy of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in Japanese children aged 2–18 years: Results of two phase 3 studies. Influenza Other. Respir. Viruses. 2018; 2 (4): 438–445.
281. *Manini I., Trombetta C.M., Lazzeri G. et al.* Egg-independent influenza vaccines and vaccine candidates. Vaccines (Basel). 2017; 5: 18.
282. *Mann H.B., Whitney D.R.* On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. Ann. Math. Stat. 1947; (18): 50–60.

283. *Martin E. T., Kuypers J., Chu H. Y. et al.* Heterotypic infection and spread of Rhinovirus A, B, and C among child care attendees. J. Infect. Dis. 2018; 218 (6): 848–855.
284. *Masip M., Tuneu L., Pagès N. et al.* Prevalence and detection of neuropsychiatric adverse effects during hepatitis C treatment. Int. J. Clin. Pharm. 2015; 37 (6): 1143–1151.
285. *Manzoor R., Igarashi M., Takada A.* Influenza A Virus M2 Protein: Roles from Ingress to Egress. Int. J. molec. Sci. 2017; 18 (12): pii: E2649.
286. *Marcus P. I., Rojek J. M., Sekellick M. J.* Interferon induction and/or production and its suppression by influenza A viruses. J. Virol. 2005; 79: 2880–2890.
287. *Maxwell S. R.* Tamiflu and neuropsychiatric disturbance in adolecents. Brit. med. J. 2007; 334: 1232–1233.
288. *Mayer G. D., Krueger R. F.* Tilorone hydrochloride: mode of action. Science. 1970; 169 (3951): 1214–1215.
289. *Mazanec M. B., Coudret C. L., Fletcher D. R.* Intracellular neutralization of influenza virus by immunoglobulin a anti-hemagglutinin monoclonal antibodies. J. Virol. 1995; 69: 1339–1343.
290. *McKimm-Breschkin J. L.* Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. Influenza Other Resp. Viruses. 2013; (7 Suppl. 1): 25–36.
291. *McKinstry K. K., Strutt T. M., Kuang Y. et al.* Memory CD4+ T cells protect against influenza through multiple synergizing mechanisms. J. clin. Invest. 2012; 122 (8): 2847–2856.
292. *McQuade B., Blair M.* Influenza treatment with oseltamivir outside of labeled recommendations. Amer. J. Hlth. Syst. Pharm. 2015; 72 (2): 112–116.
293. *Medzhitov R.* TLR-mediated innate immune recognition. Seminars Immunol. 2007; 19 (1): 1–2.
294. *Mooney A. J., Li Z., Gabbard J. D. et al.* Recombinant parainfluenza virus 5 vaccine encoding the influenza virus hemagglutinin protects against H5N1 highly pathogenic avian influenza virus infection following intranasal or intramuscular vaccination of BALB/c mice. J. Virol. 2013; 87: 363–371.
295. *Moorthy N. S., Poongavanam V., Pratheepa V.* Viral M2 ion channel protein: a promising target for anti-influenza drug discovery. Mini Rev. Med. Chem. 2014; 14 (10): 819–830.
296. *Nagappan A., Park K. I., Park H. S. et al.* Vitamin C induces apoptosis in AGS cells by down-regulation of 14-3-3σ via a mitochondrial dependent pathway. Food. Chem. 2012; 135 (3): 1920–1928.
297. *Nakatsu S., Murakami S., Shindo K. et al.* Influenza C and D Viruses Package Eight Organized Ribonucleoprotein Complexes J. Virol. 2018; 92 (6).
298. *Nedland H., Wollman J., Sreenivasan C. et al.* Serological evidence for the co-circulation of two lineages of influenza D viruses in equine populations of the Midwest United States Zoonoses Public Health. 2018; 65 (1).

299. *Neirynck S., Deroo T., Saelens X. et al.* A universal influenza A vaccine based on the extracellular domain of the M2 protein. Nat. Med. 1999; 5: 1157–1163.
300. *Nemerow G.R., Stewart P.L.* Reddy Structure of Human Adenovirus. Curr. Opin. Virol. 2012; 2 (2): 115–121.
301. *Neu K.E., Dunand C.J.H., Wilson P.C.* Heads, stalks and everything else: how can antibodies eradicate influenza as a human disease? Curr. Opin. Immunol. 2016; 42: 48–55.
302. *Neuman B.W., Kiss G., Kunding A.H. et al.* A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology J. Struct. Biol. 2011; 174, (1): 1–22.
303. *Ng W.C., Tate M.D., Brooks A.G., Reading P.C.* Soluble host defense lectins in innate immunity to influenza virus. J. Biomed. Biotechnol. 2012; 2012: 732191.
304. *Nguyen M.L., Hatton L., Li J. et al.* Dynamic regulation of permissive histone modifications and GATA3 binding underpinacquisition of granzyme A expression by virus-specific CD8 (+) T cells. Europ. J. Immunol. 2016; 46 (2): 307–318.
305. *Nicholls J.M.* The battle between influenza and the innate immune response in the human respiratory tract. Infect. Chemother. 2013; 45 (1): 11–21.
306. *Nicholls J.M., Bourne A.J., Chen H. et al.* Sialic acid receptor detection in the human respiratory tract: evidence for widespread distribution of potential binding sites for human and avian influenza viruses. Respir. Res. 2007; 8: 73.
307. *Noton S.L., Medcalf E., Fisher D. et al.* Identification of the domains of the influenza A virus M1 matrix protein required for NP binding, oligomerization and incorporation into virions. J. Genet. Virol. 2007; 88: 2280–2290.
308. *Null D., Jr., Pollara B., Dennehy P.H. et al.* Safety and immunogenicity of palivizumab (Synagis) administered for two seasons. Pediat. Infect. Dis. J. 2005; 24: 1021–1033.
309. *Nunes M.C., Madhi S.A.* Prevention of influenza-related illness in young infants by maternal vaccination during pregnancy [version 1; referees: 2 approved] F1000. 2018; 7: 122.
310. *Obando-Pacheco P., Justicia-Grande A.J., Rivero-Calle I. et al.* Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. J. Infect. Dis. 2018; 217 (9): 1356–1364.
311. *Odendall C., Kagan J.C.* The unique regulation and functions of type iii interferons in antiviral immunity. Curr. Opin. Virol. 2015; 12: 47–52.
312. *Okomo-Adhiambo M., Fry A.M., Su S. et al.* Oseltamivir-resistant influenza A (H1N1)pdm09 viruses, United States, 2013–14. Emerg. Infect. Dis. 2015; 21 (1): 136–141.
313. *Organ E.L., Rubin D.H.* Pathogenesis of reovirus gastrointestinal and hepatobiliary disease. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1998; 233 (Pt 2): 67–83.
314. *Osterhaus A.D., Rimmelzwaan G.F., Martina B.E. et al.* Influenza B virus in seals. Science. 2000; 288: 1051–1053.
315. *Padayatty S.J., Katz A., Wang Y. et al.* Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. J. Amer. College Nut. 2003; 22 (1): 18–35.

316. *Palese P., Shaw M. L.* Orthomyxoviridae: the viruses and their replication // In: Knipe D. M., Howley P. M. (ed.). Fields virology. Williams & Wilkins, 2007.
317. *Palgen J. L., Jurgens E. M., Moscona A. et al.* Unity in diversity: shared mechanism of entry among paramyxoviruses. Progr. molec. Biol. Transl. Sci. 2015; 129: 1–32.
318. *Palmenberg A. C.* Rhinovirus C, Asthma, and Cell Surface Expression of Virus Receptor CDHR3 J. Virol. 2017; 91 (7): e00072–17.
319. *Palmenberg A. C., Spiro D., Kuzmickas R. et al.* Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. Science. 2009; 324: 55–59.
320. *Papadopoulos N. G., Megremis S., Kitsioulis N. A.* Promising approaches for the treatment and prevention of viral respiratory illnesses. J. Allergy. Clin. Immunol. 2017; 140 (4): 921–932.
321. *Pappas D. E., Hendley J. O., Hayden F. G., Winther B.* (2008). Symptom profile of common colds in school-aged children. Pediat. Infect. Dis. J. 2008; 27: 8–11.
322. *Parzmair G. P., Gereke M., Haberkorn O. et al.* ADAP plays a pivotal role in CD4+ T cell activation but is only marginally involved in CD8+ T cell activation, differentiation, and immunity to pathogens. J. Leukoc. Biol. 2017 Feb; 101 (2): 407–419.
323. *Pauling L.* Vitamin C and the Common Cold. San Franciscj: Freeman, 1970.
324. *Perdue M. L., Arnold F., Li S. et al.* The future of cell culture-based influenza vaccine production. Expert. Rev. Vaccines. 2011; 10: 1183–1194.
325. *Pervolaraki K., Stanifer M. L., Münchau S. et al.* Type I and Type III Interferons Display Different Dependency on Mitogen-Activated Protein Kinases to Mount an Antiviral State in the Human Gut. Front Immunol. 2017; 8: 459.
326. *Petrescu A.* Secretory antibodies in respiratory virus infections. Virologie. 1984; 35 (2): 133–138.
327. *Petrova V. N., Reingold A.* The evolution of seasonal influenza viruses. Nat. Rev. Microbiol. 2018; 16 (1): 47–60.
328. *Pipkin M. E., Sacks J. A., Cruz-Guilloty F. et al.* Interleukin-2 and inflammation induce distinct transcriptional programs that promote the differentiation of effector cytolytic T cells. Immunity. 2010; 32 (1): 79–90.
329. *Poehling K. A., Caspard H., Peters T. R. et al.* 2015–2016 Vaccine Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccines in Children in the United States Clin. Infect. Dis. 2018; 66 (5): 665–672.
330. *Poon L. L., Guan Y., Nicholls J. M. et al.* The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome. Lancet. Infect. Dis. 2004; 4: 663–671.
331. *Pott J., Mahlakõiv T., Mordstein M. et al.* IFN-lambda determines the intestinal epithelial antiviral host defense. Proc. nat. Acad Sci US A. 2011; 108: 7944–7949.
332. *Radke J. R., Cook J. L.* Human adenovirus infections: update and consideration of mechanisms of viral persistence. Curr. Opin. Infect. Dis. 2018; 31 (3): 251–256.

333. *Rangelmoreno J., Carragher D. M., Misra R. S. et al.* B cells promote resistance to heterosubtypic strains of influenza via multiple mechanisms. J. Immunol. 2008; 180 (1): 454–463.
334. *Reading P. C., Tate M. D., Pickett D. L., Brooks A. G.* Glycosylation as a target for recognition of influenza viruses by the innate immune system. Adv. Exp. Med. Biol. 2007; 598: 279–292.
335. *Reece P. A.* Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses. J. Med. Virol. 2007; 79 (10): 1577–1586.
336. *Reichert T., Chowell G., McCullers J. A.* The age distribution of mortality due to influenza: pandemic and peri-pandemic. BMC Med. 2012; 10: 162.
337. *Reina J., Reina N.* Favipiravir, un nuevo concepto de fármaco antiviral frente a los virus gripales Rev. Esp. Quimioter. 2017; 30 (2): 79–83.
338. *Renegar K. B., Small P. A. Jr.* Passive transfer of local immunity to influenza virus infection by IgA antibody. J. Immunol. 1991; 146: 1972.
339. *Renegar K. B., Small P. A., Boykins L. G., Wright P. F.* Role of IgA versus IgG in the control of influenza viral infection in the murine respiratory tract. J. Immunol. 2004; 173 (3): 1978–1986.
340. *Report on the Deliberation Results*. 2014; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.
341. *Robledo-Aceves M., Moreno-Peregrina M. J., Velarde-Rivera F. et al.* Risk factors for severe bronchiolitis caused by respiratory virus infections among Mexican children in an emergency department. Medicine (Baltimore). 2018; 97 (9): e0057.
342. *Rodriguez-Fernandez R., Tapia L. I., Yang C. F. et al.* Respiratory Syncytial Virus Genotypes, Host Immune Profiles, andDisease Severity in Young Children Hospitalized With Bronchiolitis. J. Infect. Dis. 2017; 217 (1): 24–34.
343. *Ruigrok R., Baudin F., Petit I., Weissenhorn W.* Role of influenza virus M1 protein in the viral budding process. Int. Congress Series. 2001; 1219: 397–404.
344. *Rusu G., Dănilă G., Nechifor M.* Producerea benzimidazelor cu antigripale și trombocitariene antiagregante. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 1993; 97 (2): 269–271.
345. *Rux J. J., Burnett R. M.* Adenovirus Structure. Human Gene Therapy, 2004; 15 (12): 1167–1176.
346. *Salk J. E., Lavin G. I., Francis T.* The antigenic potency of epidemic influenza virus following inactivation by ultraviolet radiation. J. exp. Med. 1940; 72 (6): 729–745.
347. *Samji T.* Influenza A: understanding the viral life cycle. Yale. J. biol. Med. 2009; 82 (4): 153–159.
348. *Samson M., Pizzorno A., Abed Y., Boivin G.* Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. Antiviral Res. 2013; 98: 174–185.
349. *Sarvestani S. T., McAuley J. L.* The role of the NLRP3 inflammasome in regulation of antiviral responses to influenza A virus infection. Antiviral Res. 2017; 148: 32–42.

350. *Sautto G. A., Kirchenbaum G. A., Ross T. M.* Towards a universal influenza vaccine: different approaches for one goal PLoS One. 2016; 11 (10): e0164296.
351. *Schneider H. T., Goldmann U.* Antiviral effects of recombinant interferon alfa and clinical experience in viral infections. Arzneimittelforschung. 1989; 39 (12): 1608–1612.
352. *Schorn C., Frey B., Lauber K. et al.* Sodium overload and water influx activate the NALP3 inflammasome. J. biol. Chem. 2011; 286 (1): 35–41.
353. *Schotsaert M., García-Sastre A.* Inactivated influenza virus vaccines: the future of TIV and QIV. Curr. Opin. Virol. 2017; 23: 102–106.
354. *Schröfelbauer B., Raffetseder J., Hauner M. et al*. Glycyrrhizin, the main active compound in liquorice, attenuates pro-inflammatory responses by interfering with membrane-dependent receptor signalling. Biochem. J. 2009; 421 (3): 473–482.
355. *Seemungal T. A. R., Harper-Owen R., Bhowmik A. et al.* Detection of Rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Europ. Resp. 2000; J16 (4): 677–683.
356. *Segal A. W.* Nitroblue-tetrazolium tests. Lancet, 1974; 304 (7891): 1248–1252.
357. *Segura E., Villadangos J. A.* Antigen presentation by dendritic cells in vivo. Curr. Opin. Immunol. 2009; 21: 105–110.
358. *Seo S. H., Hoffmann E., Webster R. G.* Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. Nat. Med. 2002; 8: 950–954.
359. *Shin W. J., Seong B. L.* Type II transmembrane serine proteases as potential target for anti-influenza drug discovery. Expert. Opin. Drug. Discov. 2017; 12 (11): 1139–1152.
360. *Shoemaker J. E., Fukuyama S., Eisfeld A. J. et al.* An Ultrasensitive Mechanism Regulates Influenza Virus-Induced Inflammation. PLoS Pathog. 2015; 11 (6): e1004856.
361. *Shope R. E.* Immunization experiments with swine influenza virus. J. exp. Med. 1936; 64 (1): 47–61.
362. *Short K. R., Veeris R., Leijten L. M. et al.* Proinflammatory Cytokine Responses in Extra-Respiratory Tissues During Severe Influenza. J. Infect. Dis. 2017; 216 (7): 829–833.
363. *Shrestha S., Foxman B., Weinberger D. M. et al.* Identifying the interaction between influenza and pneumococcal pneumonia using incidence data. Sci. Transl. Med. 2013; 5 (191): 191ra84.
364. *Siddique Y. H., Beg T., Afzal M.* Protective effect of ascorbic acid against oxidative damage induced by hydrogen peroxide in cultured human peripheral blood lymphocytes. Indian. J. clin. Biochem. 2009; 24 (3): 294–300.
365. *Smith J. G., Wiethoff C. M., Stewart P. L., Nemerow G. R.* Adenovirus. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2010; 343: 195–224.
366. *Snekalatha S., Kanthakumar P.* Ascorbic acid does not modulate potassium currents in cultured human lymphocytes. J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol. 2017; 28 (4): 371–375.

367. *Son E. W., Mo S. J., Rhee D. K., Pyo S.* Vitamin C blocks TNF-alpha-induced NF-kappaB activation and ICAM-1 expression in human neuroblastoma cells. Arch. Pharm. Res. 2004; 27 (10): 1073–1079.
368. *Sperber S. J., Hayden F. G.* Comparative susceptibility of respiratory viruses to recombinant interferons-alpha 2b and -beta. J. Interferon Res. 1989; 9 (3): 285–293.
369. *Spiegel R. J.* Intron A (interferon alfa-2b): clinical overview and future directions. Seminars Oncol. 1986; 13 (3 Suppl 2): 89–101.
370. *Spilovska K., Zemek F., Korabecny J. et al.* Adamantane — A Lead Structure for Drugs in Clinical Practice. Curr. Med. Chem. 2016; 23 (29): 3245–3266.
371. *Stevaert A., Naesens L.* The Influenza Virus Polymerase Complex: An Update on Its Structure, Functions, and Significance for Antiviral Drug Design. Med. Res. Rev. 2016; 36 (6): 1127–1173.
372. *Stobart C. C., Nosek J. M., Moore M. L.* Rhinovirus Biology, Antigenic Diversity, and Advancements in the Design of a Human Rhinovirus Vaccine. Front. Microbiol. 2017; 5 (8): 2412.
373. *Stockton W., Chen Y., Jun A. et al.* Initial Palivizumab Dose Administration in Outpatient Clinic After Hospital Discharge. Pediat. Infect. Dis. J. 2018.
374. *Stray S. J., Pittman L. B.* Subtype- and antigenic site-specific differences in biophysical influences on evolution of influenza virus hemagglutinin. Virol. J. 2012 9: 91.
375. *Strayer D. R., Carter W. A.* Recombinant and natural human interferons: analysis of the incidence and clinical impact of neutralizing antibodies. J. Interferon Cytokine Res. 2012; 32 (3): 95–102.
376. *Strayer D. R., Carter W. A., Stouch B. C. et al.* Protection from pulmonary tissue damage associated with infection of cynomolgus macaques by highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) by low dose natural human IFN-α administered to the buccal mucosa. Antiviral. Res. 2014; 110: 175–180.
377. *Strowig T., Henao-Mejia J., Elinav E. et al.* Inflammasomes in health and disease. Nature. 2012; 481 (7381): 278–286.
378. *Su W. C., Yu W. Y., Huang S. H., Lai M. M. C.* Ubiquitination of the Cytoplasmic Domain of Influenza A Virus M2 Protein Is Crucial for Production of Infectious Virus Particles. J. Virol. 2018; 92 (4): pii: e01972–17.
379. *Sulczewski F. B., Liszbinski R. B., Romão P. R. T., Rodrigues Junior L. C.* Nanoparticle vaccines against viral infections. Arch. Virol. 2018; 163 (9): 2313–2325.
380. *Suzuki T., Kawaguchi A., Ainai A. et al.* Relationship of the quaternary structure of human secretory IGA to neutralization of influenza virus. Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2015; 112: 7809–7814.
381. *Swale C., Monod A., Tengo L. et al.* Structural characterization of recombinant IAV polymerase reveals a stable complex between viral PA-PB1 heterodimer and host RanBP5. Sci. Rep. 2016; 6: 24727.
382. *Syedbasha M., Egli A.* Interferon Lambda: Modulating Immunity in Infectious Diseases. Front Immunol. 2017; 8: 119.

383. *Tacken P.J., De Vries I.J., Gijzen K. et al.* Effective induction of naive and recall T-cell responses by targeting antigen to human dendritic cells via a humanized anti-DC-SIGN antibody. Blood. 2005; 106: 1278–1285.
384. *Takahashi T., Takaguchi M., Kawakami T., Suzuki T.* Sulfatide regulates caspase-3-independent apoptosis of influenza A virus through viral PB1-F2 protein. PLoS One. 2013; 8 (4): e61092.
385. *Takei H., Baba Y., Hisatsune A. et al.* Glycyrrhizin inhibits interleukin-8 production and nuclear factor-kappaB activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors. J. Pharmacol. Sci. 2008; 106 (3): 460–468.
386. *Takeuchi O., Akira S.* Innate immunity to virus infection. Immunol. Rev. 2009; 227: 75–86.
387. *Talon J., Horvath C.M., Polley R. et al.* Activation of interferon regulatory factor 3 is inhibited by the influenza A virus NS1 protein. J. Virol. 2000; 74: 7989–7996.
388. *Tan P.H., Sagoo P., Chan C. et al.* Inhibition of NF-kappa B and oxidative pathways in human dendritic cells by antioxidative vitamins generates regulatory T cells. J. Immunol. 2005; 174 (12): 7633–7644.
389. *Tan R.S., Ho B., Leung B.P., Ding J.L.* TLR cross-talk confers specificity to innate immunity. Int. Rev. Immunol. 2014; 33 (6): 443–453.
390. *Tanner W.D., Toth D.J., Gundlapalli A.V.* The pandemic potential of avian influenza A (H7N9) virus: a review. Epidem. Infect. 2015; 143 (16): 3359–3374.
391. *Taylor J.L., Schoenherr C.K., Grossberg S.E.* High-yield interferon induction by 10-carboxymethyl-9-acridanone in mice and hamsters. Antimicrob. Agents. Chemother. 1980; 18 (1): 20–26.
392. *Tchilian E., Holzer B.* Harnessing Local Immunity for an Effective Universal Swine Influenza Vaccine. Viruses. 2017; 9 (5): 98.
393. *Terauchi Y., Sano K., Ainai A. et al.* IgA polymerization contributes to efficient virus neutralization on human upper respiratory mucosa after intranasal inactivated influenza vaccine administration. Hum. Vaccin. Immunother. 2018; 14 (6): 1351–1361.
394. *Terry R.D., Marks T.A., Hamilton R.D. et al*. Prevention of tilorone developmental toxicity with progesterone. Teratology. 1992; 46 (3): 237–250.
395. *Thelander L., Berg P.* Isolation and characterization of expressible cDNA clones encoding the M1 and M2 subunits of mouse ribonucleotide reductase. Molec. cell Biol. 1986; 6 (10): 3433–3442.
396. *Thelmo W.L., Levine S.* Renal lesions induced induced by tilorone and an analog. Ultrastructure and acid phosphatase study. Amer. J. Pathol. 1978; 91 (2): 355–360.
397. *Tian C., Wang H., Wang W., Luo X.* Influenza vaccination coverage among US children from 2004/2005 to 2015/2016. J. Publ. Hlth (Oxf). 2018. doi: 10.1093/pubmed/fdy081.
398. *Tisa V., Barberis I., Faccio V. et al.* Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. J. Prev. Med. Hyg. 2016; 57: E28–33.

399. *Toovey S., Rayner C., Prinssen E. et al.* Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. Drug. Saf. 2008; 31: 1097–1114.
400. *Travis R. R., Machamer C. E.* A Single Polar Residue and Distinct Membrane Topologies Impact the Function of the Infectious Bronchitis Coronavirus E Protein PLoS Pathog. 2012; 8 (5): e1002674.
401. *Tree J. A., Richardson C., Fooks A. R. et al.* Comparison of large-scale mammalian cell culture systems with egg culture for the production of influenza virus A vaccine trains. Vaccine 2001; 19: 3444–3450.
402. *Tripp R. A., Tompkins S. M.* Virus-vectored influenza virus vaccines. Viruses. 2014; 6 (8): 3055–3079.
403. *Tuells J., García-Román V., Duro-Torrijos J. L.* Cobertura de vacunación antigripal (2011–2014) en profesionales sanitarios de dos departamentos de salud de la comunidad valenciana y servicios hospitalarios más vulnerables a la gripe Rev. Esp. Salud. Públ. 2018; 92: e1–e8.
404. *Uda K., Okubo Y., Shoji K. et al.* Trends of neuraminidase inhibitors use in children with influenza related respiratory infections. Pediat. Pulmonol. 2018; 53 (6): 802–808.
405. *Van Belle G., Fisher L. D., Heagerty P. J., Lumley T.* Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences. Second Ed. 2004; Washington. DC, John Wiley & Sons, Inc.
406. *Vaidyanathan A., Damodar K. S.* Increased metabolic activity of neutrophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lung India. 2015; 32 (6): 589–592.
407. *Varga Z. T., Grant A., Manicassamy B., Palese P.* Influenza virus protein PB1-F2 inhibits the induction of type I interferon by binding to MAVS and decreasing mitochondrial membrane potential. J. Virol. 2012; 86 (16): 8359–8366.
408. *Vaudry W., Stirling R.* National Advisory Committee on Immunization (NACI). Summary of the NACI Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2017–2018. Can. Commun. Dis. Rep. 2017; 43 (5): 96–103.
409. *Vega-Briceño L. E., Pulgar B. D., Potin S. M. et al.* Características clínicas y epidemiológicas de la infección por virus parainfluenza en niños hospitalizados Rev. Chil. Infect. 2007; 24 (5): 377–383.
410. *Velthuis A. J., Fodor E.* Influenza virus RNA polymerase: insights into the mechanisms of viral RNA synthesis. Nat. Rev. Microbiol. 2016; 14 (8): 479–493.
411. *Velthuis A. J., Oymans J.* Initiation, elongation, and realignment during influenza virus mRNA synthesis. J. Virol. 2018; 92: e01775–17.
412. *Venkataraman S., Prasad B. V. L. S., Selvarajan R.* RNA Dependent RNA Polymerases: Insights from Structure, Function and Evolution. Viruses. 2018; 10 (2). pii: E76.
413. *Voynow J. A., Rubin B. K.* Mucins, mucus, and sputum. Chest. 2009; 135: 505–512.

414. *Vries E., Schutten M., Fraaij P. et al.* Influenza virus resistance to antiviral therapy. Adv. Pharmacol. 2013; 67: 217–246.
415. *Wang H., Li Z. Y., Liu Y. et al.* Desmoglein 2 is a receptor for adenovirus serotypes 3, 7, 11 and 14. Nat. Med. 2011; 17 (1): 96–104.
416. *Wang J., Oberley-Deegan R., Wang S. et al*. Differentiated human alveolar type II cells secrete antiviral IL-29 (IFN-λ1) in response to influenza A infection. J. Immunol. 2009; 182: 1296–1304.
417. *Wang J. M., Gu C. H., Qian Z. M., Jing G. W.* Effect of gossypol on testicular blood flow and testosterone production in rats. J. Reprod. Fertil. 1984; 71 (1): 127–133.
418. *Wang K., Xi W., Yang D. et al.* Rhinovirus is associated with severe adult community-acquired pneumonia in China. J. Thorac. Dis. 2017; 9 (11): 4502–4511.
419. *Wang X., Li M., Zheng H. et al.* Influenza A virus NS1 protein prevents activation of NF-kappaB and induction of alpha/beta interferon. J. Virol. 2000; 74 (24): 1156–1173.
420. *Warren-Gash C., Smeeth L., Hayward A. C.* Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. Lancet Infect. Dis. 2009; 9 (10): 601–610.
421. *Wasilenko J. L., Lee C. W., Sarmento L. et al.* NP, PB1, and PB2 viral genes contribute to altered replication of H5N1 avian influenza viruses in chickens. J. Virol. 2008; 82 (9): 4544–4553.
422. *Webster R. G., Bean W. J., Gorman O. T. et al.* Evolution and Ecology of Influenza A Viruses. Microbiol. Rev. 1992; 56 (1): 152–179.
423. *Wedzicha J. A.* Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Amer. Thorac. Soc. 2004; 1 (2): 115–120.
424. *Whitmire J. K., Tan J. T., Whitton J. L.* Interferon-gamma acts directly on CD8+ T cells to increase their abundance during virus infection. J. exp. Med. 2005; 201 (7): 1053–1059.
425. *Wiersma L., Rimmelzwaan G., De Vries R.* Developing universal influenza vaccines: hitting the nail, not just on the head. Vaccines (Basel). 2015; 3: 239–262.
426. *Williams O. W., Sharafkhaneh A., Kim V. et al.* Airway mucus: From production to secretion. Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2006; 34: 527–536.
427. *Willson R. A.* Visual side effects of pegylated interferon during therapy for chronic hepatitis C infection. J. clin. Gastroenterol. 2004; 38 (8): 717–722.
428. *Wohlbold T. J., Krammer F.* In the Shadow of Hemagglutinin: A Growing Interest in Influenza Viral Neuraminidase and Its Role as a Vaccine Antigen. Viruses. 2014; 6: 2465–2494.
429. *Wrammert J., Koutsonanos D., Li G. M. et al.* Broadly cross-reac dominate the human B cell response against 2009 pandemic H1N1 influenza virus infection. J. exp. Med. 2012; 208 (1): 181–193.
430. *Wrammert J., Smith K., Miller J. et al.* Rapid cloning of high-affinity human monoclonal antibodies against influenza virus. Nature. 2008; 453: 667–671.

431. *Xia W., Wu Z., Guo C. et al.* Recombinant adenovirus-delivered soluble CD163 and sialoadhesin receptors protected pigs from porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. Vet. Microbiol. 2018 Jun; 219: 1–7.
432. *Yamashita M., Tomozawa T., Kakuta M. et al.* CS-8958, a prodrug of the new neuraminidase inhibitor R-125489, shows long-acting anti-influenza virus activity. Antimicrob. Agents Chemother. 2009; 53 (1): 186–92.
433. *Yang S. G., Wo J. E., Li M. W. et al.* Construction and cellular immune response induction of HA-based alphavirus replicon vaccines against human-avian influenza (H5N1). Vaccine. 2009; 27: 7451–7458.
434. *Yin W., Gorvel L., Zurawski S. et al.* Functional Specialty of CD40 and Dendritic Cell Surface Lectins for Exogenous Antigen Presentation to CD8 (+) and CD4 (+) T Cells. E Bio Med. 2016; 5: 46–58.
435. *Yoneyama M., Kikuchi M., Natsukawa T., et al.* The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. Nat. Immunol. 2004; 5: 730–737.
436. *Zarubaev V., Slita A. V. 1, Lavrentyevaa I. N., Smirnov V. S.* Protective activity of ascorbic acid at influenza infection. Rus. J. Inf. Immun. 2017; 7 (4): 319–326.
437. *Zarubaev V. V., Garshinina A. V., Kalinina N. A.* Activity of Ingavirin (6-[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethylamino]-5-oxo-hexanoic Acid) Against Human Respiratory Viruses in in Vivo Experiments. Pharmaceuticals (Basel). 201; 4 (12): 1518–1534.
438. *Zarubaev V. V., Pushkina E. A., Borisevich S. S. et al.* Selection of influenza virus resistant to the novel camphor-based antiviral camphecene results in loss of pathogenicity. Virology. 2018; 524: 69–77.
439. *Zeng L. Y., Yang J., Liu S.* Investigational hemagglutinin-targeted influenza virus inhibitors. Expert. Opin. Investig. Drugs. 2017; 26 (1): 63–73.
440. *Zheng M., Luo J., Chen Z.* Development of universal influenza vaccines based on influenza virus M and NP genes. Infection. 2014; 42 (2): 251–262.
441. *Zhong Q., Husslein T., Moore P. B. et al.* The M2 channel of influenza A virus: A molecular dynamics study. FEBS Lett. 1998; 434: 265–271.
442. *Zhu J., Yamane H., Paul W. E.* Differentiation of Effector CD4 T Cell Populations Annu Rev Immunol. 2010; 28: 445–489.
443. *Zlydnikov D. M., Kubar O. I., Kovaleva T. P., Kamforin L. E.* Study of rimantadine in the USSR: a review of the literature. Rev. Infect. Dis. 1981; 3 (3): 408–421.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 4
Введение 6
Глава 1. Возбудители гриппа и ОРВИ 9
Глава 2. Краткий очерк патогенеза 32
Глава 3. Вакцинопрофилактика гриппа 47
Глава 4. Противовирусные химиопрепараты для профилактики и лечения гриппа 60
Глава 5. Интерфероны и их индукторы 74
Глава 6. Средства симптоматической терапии 103
Глава 7. Комплексный препарат «Цитовир-3» 128
Глава 8. Клинические аспекты применения Цитовира-3 164
Глава 9. Опыт применения Цитовира-3 у детей 191
Заключение 217
Литература 219

Вячеслав Сергеевич Смирнов,
Сергей Викторович Петленко

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции

(характеристика, патогенез, профилактика и лечение)

Научное издание

Редактор *Н. А. Габузов*
Корректор *Н. Ю. Крамер*
Оформление, компьютерная верстка *М. Н. Клочков*

ISBN 978-5-8232-0641-9

Подписано в печать 28.11.2018.
Формат 60×90 1/16. Бумага офсетная.
Гарнитура «Таймс». Печать офсетная.
Усл. печ. л. 15,5. Тираж 1 000. Заказ № 1810306.
Издательство «Гиппократ»
197110 Санкт-Петербург, Чкаловский пр., д. 15, лит. З,
тел. +7 (931) 286 32 00
Эл. адрес hpt.info@mail.ru.
www.hyppokrat.ru

Отпечатано в типографии «Лесник-принт»
Санкт-Петербург, ул. Сабировская, д. 37

СМИРНОВ ВЯЧЕСЛАВ СЕРГЕЕВИЧ

Доктор медицинских наук, профессор, специалист в области иммунофармакологии и медицины катастроф.

Главный научный сотрудник Медико-биологического научно-производственного комплекса «Цитомед».

Опубликовал более 300 работ. Является автором или соавтором 10 монографий, четырех методических руководств, семи российских и одного европейского патента.

ПЕТЛЕНКО СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ

Доктор медицинских наук, специалист в области инфекционной иммунологии, иммунофармакологии и иммунологии экстремальных состояний.

Руководитель отдела клинических исследований Медико-биологического научно-производственного комплекса «Цитомед», ведущий научный сотрудник ФГБУН Института токсикологии ФМБА России.

Опубликовал более 220 работ. Является автором или соавтором пяти монографий, трех методических руководств, трех российских и одного европейского патента.