

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-194-8-32-36

УДК 616.24-008.4-022.6-085: 615.281

ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

С.Л. КАСЕНОВА

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан



Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются широко распространенными заболеваниями, вызываемыми многочисленными пневмотропными вирусами. Лечение их проводится противовирусными препаратами прямого действия, интерферонами и индукторами интерферонов. К индукторам интерферонов группы природных соединений относится современный российский противовирусный препарат Кагоцел®. Оценка безопасности Кагоцела® проведена в доклинических исследованиях на лабораторных животных, а терапевтическая эффективность и безопасность в лечении больных ОРВИ доказана результатами многочисленных клинических и пострегистрационных исследований.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, лечение, индукторы интерферонов, Кагоцел®.

Для цитирования: Касенова С.Л. Индукторы интерферонов в лечении острых респираторных вирусных инфекций // Медицина (Алматы). – 2018. - №8 (194). – С. 32-36

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ЖІТІ РЕСПИРАТОРЛЫ ВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯЛАРДЫ ЕМДЕУДЕГІ ИНТЕРФЕРОНДАРДЫҢ ИНДУКТОРЛАРЫ

С.Л. ҚАСЕНОВА

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Жіті респираторлы вирустық инфекциялар (ЖРВИ) көптеген пневмотропты вирустар туғызатын кең таралған ауруға жатқызылады. Олар тікелей әсер ететін вирустарға қарсы препараттармен, интерферондармен және интерферондардың индукторларымен емделеді. Табиғи қоспалар тобындағы интерферондар индукторларына заманауи ресейлік вирусқа қарсы Кагоцел® препараты саналады. Кагоцел® қауіпсіздігін бағалау үшін лабораториялық жануарларға клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізілген, ал ЖРВИ-мен науқастарды емдеудегі терапевтикалық тиімділігі және қауіпсіздігі көптеген клиникалық және тіркелгеннен кейінгі зерттеулердің нәтижелерімен дәлелденген.

Негізгі сөздер: жіті респираторлық вирустық инфекциялар, емдеу, интерферондардың индукторлары, Кагоцел®.

S U M M A R Y

INTERFERON INDUCATORS IN THE TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

SL KASSENOVA

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Acute respiratory viral infections (ARVI) are widespread diseases caused by numerous pneumotropic viruses. They are treated with antiviral drugs of direct action, interferons and inducers of interferons. The inducers of interferons of the group of natural compounds include the modern Russian antiviral drug Kagocel®. The safety evaluation of Kagocel® was carried out in preclinical studies on laboratory animals, and the therapeutic efficacy and safety in the treatment of patients with ARVI was proved by the results of numerous clinical and post approval studies.

Keywords: acute respiratory viral infections, treatment, interferon inducers, Kagocel®.

For reference: Kassenova SL. Interferon inducers in the treatment of acute respiratory viral infections. *Medsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;8(194):32-36 (In Russ.). DOI: 10/31082/1728-452X-2018-194-8-32-36

Контакты: Касенова Сауле Лаиковна, д-р мед. наук, профессор кафедры пульмонологии, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, ул. Толе би, 88.
E-mail: s.kassenova@mail.ru

Contacts: Saule L. Kassenova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Pulmonology Department of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Tole bi str., 88.
E-mail: s.kassenova@mail.ru

Принято 13.08.2018

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются широко распространенными заболеваниями среди лиц любого возраста [1]. Только в России ежегодно заболевают ОРВИ около 30 миллионов человек, что делает проблему этих инфекций медико-социальной [2, 3, 4].

Возбудителями ОРВИ являются более 200 пневмотропных вирусов - вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы человека и другие [1, 2, 5]. Высокая заболеваемость ОРВИ обусловлена не только большим числом возбудителей, но и их генетическим разнообразием, спо-

способностью вирусов нарушать иммунную защиту организма формированием непродолжительного иммунитета [6].

Клиническая картина ОРВИ, вызываемая разными респираторными вирусами, очень похожа и характеризуется симптомами интоксикации (в большинстве случаев незначительно повышенной температурой тела) и катаральными симптомами [5]. По выраженности отдельных симптомов можно предположить, какой вирус вызвал заболевание. Местные симптомы, проявляющиеся в виде заложенности носа, нарушения носового дыхания, чихания, отделения слизи из носа, свидетельствуют об остром рините, вызванном риновирусами. Першение и сухость в горле, болезненность при глотании отмечаются при остром фарингите. Сочетание фарингита, конъюнктивита и лихорадки чаще вызывается аденовирусами. Сухой лающий кашель, осиплость голоса наблюдаются при ларингите, вызванном вирусами парагриппа, преимущественно поражающими гортань. Боли за грудиной при сухом кашле являются признаками трахеита. При респираторно-синцициальной вирусной инфекции кашель длительный и упорный [1, 7].

По тяжести течения ОРВИ различают легкую, среднюю и тяжелую степени, которые отражаются на клинических проявлениях заболевания (табл. 1).

К методам этиологической диагностики ОРВИ относятся методы экспресс-диагностики (иммунофлюоресценции, ИФА, ПЦР) и методы серологической диагностики, основанные на обнаружении увеличения титров специфических антител с помощью различных серологических реакций – РСК, РТГА, РН и другие.

Однако эти методы не всегда доступны врачам общей практики. Поэтому терапевты обычно ставят диагноз заболевания на основании жалоб пациента, собранного анамнеза заболевания, данных объективного осмотра и назначают лечение без лабораторного подтверждения возбудителя заболевания [5].

Как лечить острые респираторные вирусные инфекции?

Лечение ОРВИ проводится путем назначения противовирусной и симптоматической терапии [8]. Противовирусные препараты по механизму действия делятся на две группы (табл. 2). В первую группу входят химиопрепараты - средства, оказывающие этиотропное действие на стадию репликации (размножения) возбудителя [4, 9, 10]. К ним относятся противогриппозные препараты: ингибиторы нейраминидазы - осельтамивир (Тамифлю) и занамивир (Реленза), блокаторы М-2-каналов – амантадин и ремантадин. Ингибиторы нейраминидазы эффективны для лечения гриппа при их назначении не позднее 24-48 часов от начала появления клинических симптомов заболевания. Для лечения других ОРВИ противогриппозные химиопрепараты не должны использоваться, поскольку они обладают избирательным действием исключительно на вирусы гриппа [4, 11].

К противовирусным препаратам второй группы относятся лекарственные средства непрямого механизма действия. Они оказывают интерферониндуцирующее и иммуномодулирующее действие. Это интерфероны и индукторы интерферонов [9, 10].

Образование интерферонов (ИФН) является важнейшим механизмом врожденного иммунитета. При проникновении в клетку любого вируса ИФН подавляют их размножение, блокируя синтез вирус-специфических белков. Антивирусные свойства более всего присущи ИФН-α и ИФН-β, а ИФН-γ оказывает преимущественно иммунорегуляторные и антипролиферативные эффекты [7].

Препараты группы ИФН используются при лечении вирусных инфекций около 30 лет. В России широко применяются лейкоцитарный интерферон из донорской крови человека и рекомбинантные ИФН, такие препараты, как виферон, бетаферон и другие [12].

Таблица 1 - Степени тяжести ОРВИ [1]

Степени тяжести	Легкая	Средняя	Тяжелая
Температура	≤38°C	38,1 - 40°C	> 40°C
Головная боль	умеренная	выраженная	сильная
Пульс	<90	90-120	> 120
САД, ммрт.ст.	<120	<110	<90
ЧДД в мин.	<24	>24	>28

Таблица 2 - Основные группы препаратов для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа *[10]

Химиопрепараты	Интерфероны	Индукторы интерферонов
Ингибиторы нейраминидазы	Природные ИФН (1 поколение)	Природные соединения
Ингибиторы (блокаторы) М-2 каналов	Рекомбинантные ИФН (2 поколение)	Синтетические соединения
Прочие препараты		

Индукторы интерферонов (ИИ) относятся к новому поколению лекарственных средств, которые применяются в терапии вирусных инфекций более 10 лет. В отличие от экзогенных интерферонов индукторы интерферонов способствуют образованию эндогенного (собственного) интерферона [6, 2, 11, 17]. Индукторы интерферонов используются не только как противовирусные препараты, но и корректоры иммунитета в период иммунного ответа для завершения терапии и предотвращения хронизации процесса и возникновения рецидивов [3, 13].

Классификация индукторов интерферонов

Классификация индукторов интерферона Ершова Ф.И. и соавт. [14] включает синтетические и природные соединения с основной интерферониндуктивной активностью, а также иммуностимулирующие препараты с вторичной интерферониндуктивной активностью и другие соединения.

К индукторам интерферонов *группы природных соединений* относится современный российский противовирусный препарат Кагоцел®, созданный группой ученых под руководством академика Ф.И. Ершова в Научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея в Москве (НИИЭМ имени Н.Ф. Гамалея). Лекарственный препарат Кагоцел зарегистрирован в России в 2003 г., в Республике Казахстан - в 2016 г.

Кагоцел представляет собой высокомолекулярное соединение, полученное путем химического синтеза из природного полифенола растительного происхождения госсипола и ковалентно связанной с ним карбоксиметилцеллюлозой [6, 15]. В химической структуре госсипола, открытого более 100 лет назад, имеются фенольно-гидроксильные группы, обеспечивающие противовирусную, противоопухолевую, антиоксидантную и иммуномодулирующую активность природного соединения и альдегидные группы, ответственные за нежелательные эффекты - влияние на эритро- и миелопоэз, способность угнетать сперматогенез [6]. Для устранения этих нежелательных действий природного вещества альдегидные группы были соединены путем химического синтеза с карбоксиметилцеллюлозой - макромолекулой, широко применяемой в пищевой и медицинской промышленности [16]. Полученный сополимер, названный кагоцелом, является высокомолекулярным соединением, не проникающим через гематотестикулярный барьер и не оказывающим влияние на сперматогенез [6].

Противовирусное действие препарата Кагоцел® не является прямым, поскольку он не действует на белки вирусов. Оно обусловлено способностью Кагоцела® стимулировать синтез «поздних» ИФН: интерферонов- α и интерферонов- β , обладающих высокой противовирусной активностью [4], а также выработку физиологического количества ИФН- γ [6, 16]. При приеме препарата внутрь максимум продукции ИФН (α/β) отмечается через 4 часа, продолжительность циркуляции в кровотоке в течение длительного времени - до 120 часов [6, 14].

Иммуномодулирующая активность Кагоцела® обусловлена его взаимодействием с иммунными клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, в которой сосредоточено около 70% иммунокомпетентных клеток тела человека [16].

Доказательная база Кагоцела

В обзоре Боровской Т.Г. [6] представлены данные исследований по оценке безопасности лекарственного препарата Кагоцел®. **Доклинические исследования** проведены в экспериментах на лабораторных животных (мышах, крысах, кроликах и собаках) в Научно-исследовательском центре токсикологии и гигиенической регламентации биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства, в НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (Москва), в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея РАМН, в ФГУП центре по химии лекарственных средств ВНИХФИ и других.

Данные экспериментов по изучению *острой токсичности* Кагоцела® показали отсутствие гибели животных, а также признаков острой интоксикации. Исследования *репродуктивной токсичности*, проведенные путем введения препарата Кагоцел® животным неполовозрелого возраста, выявили отсутствие негативного действия на сперматогенез, половые железы, репродуктивную систему [6, 16].

Оценка *мутагенной активности* проведена в НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалея РАМН с использованием высокочувствительных к мутагенам штаммов бактерий и на лабораторных животных, которым Кагоцел® вводился в сверхвысоких дозах (в 150 раз выше лечебной) в течение 8 дней. По результатам этих исследований не обнаружено появления мутантных форм бактерий или нарушений структуры их генома, а также нарушений в хромосомах или зародышевых клетках животных. В опытах с лимфоцитами крови человека клетки подвергали прямому воздействию высоких доз препарата Кагоцел® в течение 24 ч, после чего проверяли жизнеспособность клеток и сохранность структуры хромосом лимфоцитов. В результате исследования не обнаружено гибели лимфоцитов или повреждений наследственного аппарата клеток человека, что свидетельствует об отсутствии повреждающего действия субстанции Кагоцел® на ДНК клеток [16].

Противовирусная активность. Сотрудниками ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России проведена оценка *противовирусного действия* препарата Кагоцел® в отношении различных штаммов вирусов гриппа типа А и В. В экспериментах на культуре клеток установлено, что препарат Кагоцел® оказывает выраженное ингибирующее влияние на продукцию штаммов вируса гриппа А (H1N1), птичьего вируса гриппа А (H5N1), штаммов вируса гриппа типа В [16].

Терапевтическая эффективность применения препарата Кагоцел® для лечения больных ОРВИ, включая грипп, доказана результатами многочисленных клинических исследований. В 2000-2001 гг. проведено многоцентровое рандомизированное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, показавшее эффективность и безопасность препарата Кагоцел® в сравнении с плацебо для лечения гриппа и других острых респираторных заболеваний у 264 пациентов в 3 центрах: НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург), НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН (Москва) и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург).

В работе Мальшева В.А. и соавт. [9] показано, что применение Кагоцела® в лечении больных аденовирусными за-

болеваньями достоверно уменьшало по сравнению с базовой терапией длительность ринита ($p < 0,05$) и кашля ($p < 0,05$), а также, в отличие от «ранних» индукторов, достоверно снижало частоту развития пневмоний ($p < 0,05$), затяжного ($p < 0,05$) и рецидивирующего ($p < 0,05$) течения заболевания.

Результаты оценки интерфероновой терапии у больных гриппом и ОРВИ, получавших препарат Кагоцел® и плацебо, показали, что у большинства больных до начала лечения выявлено снижение титров индуцированных ИФН- α и ИФН- γ . В результате лечения у большинства больных, получавших препарат Кагоцел®, отмечалась нормализация титров индуцированных ИФН- α и ИФН- γ [16].

В крупномасштабном проспективном, наблюдательном исследовании FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике» проведена оценка эффективности применяемой противовирусной терапии у 18946 пациентов с установленным диагнозом грипп или ОРВИ, проходивших амбулаторное лечение в 262 центрах России, Армении, Молдовы и Грузии в 2013-2015 гг. В основной группе 17 266 (91,1%) пациентов получали в составе комплексной терапии индуктор интерферонов Кагоцел®. В группу сравнения вошли 1680 пациентов, не получавших в составе комплексной терапии Кагоцел® [2, 3, 5]. Применение Кагоцела® в составе комплексной терапии ОРВИ показало его эффективность в улучшении клинической картины заболевания, сокращении числа пациентов с осложнения-

ми, требующими назначения системных антибактериальных препаратов в 1,5 раза ($p < 0,001$), сокращении сроков выздоровления [2, 3], а также подтвердило высокий профиль безопасности препарата.

ВЫВОДЫ

- Острые респираторные вирусные инфекции относятся к числу самых распространенных заболеваний человека.
- Лечение ОРВИ проводится противовирусными препаратами прямого действия, интерферонами и индукторами интерферонов.
- Клиническая эффективность индуктора интерферонов Кагоцел® в терапии ОРВИ обусловлена не только улучшением клинического состояния пациентов, но и нормализацией их интерфероновой терапии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья опубликована при поддержке ООО «Ниармедик Плюс».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Клинический протокол Министерства здравоохранения Республики Казахстан «ОРВИ и грипп у взрослых», 2015 г. <https://diseases.medelement.com>
- 2 Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Можина Л.Н., Замытина Л.Л., Егянян Г.А., Гроппа Л.Г., Корсантия Б.М. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE) // *Терапевтический архив*. – 2016. – №11. – С. 68-75
- 3 Силина Е.В., Шевченко С.Б., Гроппа Л.Г., Егянян Г.А., Корсантия Б.М. Анализ лекарственной терапии ОРВИ и гриппа и удовлетворенность ею пациентами: результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE // *Лечащий врач*. – 2017. – №7. www.lvrach.ru
- 4 Попов А.Ф., Симакова А.И., Дмитриенко К.А., Щелканов М.Ю. Повышение противогриппозной эффективности Осельтамивира (Тамифлю®) и Умифеновира (Арбидол®) путем сочетанного применения с Кагоцелом® // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2017. – Т. 62, №1-2. – С. 25-29
- 5 Егянян Г., Гроппа Л., Фазылов В., Ситников И. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике // *Врач*. – 2014. – №12
- 6 Боровская Т.Г. Безопасность отечественного противовирусного препарата Кагоцел // *Терапевтический архив*. – 2017. – №11. – С. 93-99
- 7 Кареткина Г.Н. Острые респираторные вирусные инфекции: принципы и практика лечения и профилактики // *Поликлиника*. – 2014. – №5
- 8 Зайцев А.А. Вопросы профилактики и симптоматической терапии острых респираторных вирусных инфекций // *Медицинский совет*. – 2013. – №7. – С. 66-70
- 9 Малышев В.А., Львов Н.И., Мальцев О.В. Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций

REFERENCES

- 1 *Klinicheskiy protokol Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan «ORVI i gripp u vzroslykh»* [Clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan "ARVI and influenza in adults"]. 2015 г. <https://diseases.medelement.com>
- 2 Fazylov VKh, Sitnikov IG, Silina YeV, Shevchenko SB, Mozhyina LN, Zamyatina LL, Yeganyan GA, Groppa LG, Korsantiya BM. Treatment of ARVI and influenza in routine clinical practice (results of a multicentre international observational study FLU-EE). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2016;11:68-75 (In Russ.)
- 3 Silina YeV, Shevchenko SB, Groppa LG, Yeganyan GA, Korsantiya BM. Analysis of drug therapy for ARVI and influenza and patient satisfaction with it: results of the cohort international observational study FLU-EE. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2017;7 (In Russ.). Available from: www.lvrach.ru
- 4 Popov AF, Simakova AI, Dmitrienko KA, Schelkanov MYu. Increase in the anti-influenza efficacy of Oseltamivir (Tamiflu®) and Umifenovir (Arbidol®) by combined use with Kagocel®. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy*. 2017;62(1-2):25-29 (In Russ.)
- 5 Yeganyan G, Groppa L, Fazylov V, Sitnikov I. Treatment of ARVI and influenza in routine clinical practice. *Vrach = Doctor*. 2014;12 (In Russ.)
- 6 Borovskaya TG. Safety of the domestic antiviral drug Kagocel. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2017;11:93-99 (In Russ.)
- 7 Karetkina GN. Acute respiratory viral infections: principles and practice of treatment and prevention. *Poliklinika = Polyclinic*. 2014;5 (In Russ.)
- 8 Zaytsev AA. Questions of prophylaxis and symptomatic therapy of acute respiratory viral infections. *Meditsinskiy sovet = Medical advice*. 2013;7:66-70 (In Russ.)
- 9 Malyshev VA, Lvov NI, Maltsev OV. Evaluation of the

раторных заболеваний аденовирусной этиологии у молодых лиц // Лечащий врач. – 2018. - №5. – С. 3-8

10 Ершов Ф.И. Антивирусные препараты (2-е издание). Справочник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 312 с.

11 Жданов К.В., Львов Н.Н., Мальцев О.В., Жабров С.С. и др. Грипп А (H1N1)/California/04/2009: эпидемиология, клиническая картина и этиотропная терапия // TERRA MEDICA. – 2010. - №4. – С. 3-8

12 Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. – М.: Фармарус принт, 2005. - 27 с.

13 Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.

14 Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Петров А.Ю. Часто болеющие дети. Изд. 2-е, доп. – М., 2008

15 Кагоцел в педиатрии. К вопросу о репродуктивной безопасности: Сборник статей и материалов / Под общей ред. Чл. корр. РАН Т.А. Гуськовой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. – 112 с.

16 Сологуб Т.В., Цветков В.В. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований // Терапевтический архив. – 2017. - №8. – С. 113-119

17 Лыткина И.Н. Применение индукторов интерферона в профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций // Лечащий врач. – 2006. - №9. – С. 88-89

efficacy and safety of complex therapy of acute respiratory diseases of adenovirus etiology in young people. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2018;5:3-8 (In Russ.)

10 Yershov FI. «Antivirusnye preparaty» (2-e izdanie). *Spravochnik* [«Antiviral drugs» (2-nd edition): Directory]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. P. 312

11 Zhdanov KV, Lvov NN, Maltsev OV, Zhabrov SS, et al. Influenza A (H1N1)/California/04/2009: epidemiology, clinical picture and etiotropic therapy. *Terra medica = Terra medica*. 2010;4:3-8 (In Russ.)

12 Khaitov RM, Pinegin BV. *Sovremennye immunomodulyatory. Klassifikatsiya. Mekhanizm deystviya* [Modern immunomodulators. Classification. Action Mechanism]. Moscow: Pharmaceutical print; 2005. P. 27

13 Yershov FI, Kiselyov OI. *Interferony i ikh induktory (ot molekul do lekarstv)* [Interferons and their inducers (from molecules to drugs)]. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. P. 368 c.

14 Yershov FI, Romantsov MG, Petrov AYU. *Chasto boleyushchie deti*. Izd. 2-e, dop [Frequently ill children. Ed. 2-nd, add.]. Moscow; 2008

15 *Kagotsel v pediatrii. K voprosu o reproduktivnoy bezopasnosti: Sbornik statey i materialov / Pod obshchey red. Chl. korr. RAN T.A. Gus'kovoy* [Kagocel in pediatrics. On the issue of reproductive safety: Collection of articles and materials / Under the general editorship of the Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, T.A. Guskova]. Moscow: ООО «Medical information agency»; 2018. P. 112

16 Sologub TV, Tsvetkova VV. Kagocel in the treatment of influenza and acute respiratory viral infections: analysis and systematization of data from preclinical and clinical studies. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2017;8:113-9 (In Russ.)

17 Lytkina IN. The use of interferon inducers in the prevention of influenza and acute respiratory viral infections. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2006;9:88-9 (In Russ.)