

Индукторы интерферона: клиническая эффективность и регуляция воспалительных реакций при респираторных инфекциях у детей

Х.М. Вахитов^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, vhakim@mail.ru
Г.Ф. Ситдикова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5412-2204>, Guzel.Sitdikova@kpfu.ru
Е.В. Лоскутова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1818-3234>, loskutovakate@mail.ru
Л.Ф. Вахитова², <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>, vliliya@mail.ru
И.Н. Сердинская², <https://orcid.org/0000-0003-2297-6314>, inserz@yandex.ru

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

² Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

Введение. Изучение комплекса механизмов регуляции воспаления имеет важное значение в формировании представлений о местных и общих защитно-приспособительных процессах при респираторных инфекциях у детей. В качестве универсальных, плейотропных регуляторов каскада воспалительных, иммунных и метаболических процессов рассматривается система цитокинов. В настоящее время большой интерес представляют лекарственные средства, обладающие потенциальными возможностями влияния на течение цитокиновых реакций.

Цель. Оценить эффективность влияния низкомолекулярных индукторов интерферона с широким спектром биологической активности на выраженность клинических симптомов и уровень про- и противовоспалительных цитокинов периферической крови при респираторных инфекциях у детей.

Материалы и методы. Обследовано 98 детей с диагнозом «ОРВИ» в возрасте от 4 до 11 лет, из которых 57 детей принимали в качестве этиотропной противовирусной терапии меглюмина акридоната в рекомендуемых возрастных дозах и составили основную группу. В качестве группы сравнения выступил 41 ребенок, получавший только симптоматическое лечение.

Результаты и обсуждение. Клинически на фоне приема меглюмина акридоната наблюдалось снижение длительности проявлений основных симптомов ОРВИ у детей, снижение риска осложнений, уменьшение воспалительных проявлений. Показано, что минимальные значения уровня интерлейкина-1, -4 и -8 характерны для здоровых детей, что подтверждает активацию цитокиновых реакций лишь в процессе проявления патологических симптомокомплексов со стороны различных органов и систем. При ОРВИ отмечено повышение всех исследуемых цитокинов, при этом при выраженном общетоксическом синдроме и катаральных явлениях отмечено доминирование роста провоспалительных цитокинов на фоне незначительно повышенного уровня противовоспалительного интерлейкина-4. В аналогичных случаях на фоне приема меглюмина акридоната отмечен сбалансированный подъем противо- и провоспалительных цитокинов с относительно быстрым регрессом клинических симптомов.

Выводы. Применение меглюмина акридоната способствует быстрому купированию основных клинических проявлений ОРВИ, сокращает продолжительность заболевания. Характер цитокиновых реакций может служить маркером неблагоприятного течения ОРВИ. Назначение низкомолекулярных индукторов интерферона балансирует подъем уровней про- и противовоспалительных цитокинов периферической крови.

Ключевые слова: клинические симптомы, осложнения, цитокины, интерлейкины, меглюмина акридоната

Благодарности. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Для цитирования: Вахитов Х.М., Ситдикова Г.Ф., Лоскутова Е.В., Вахитова Л.Ф., Сердинская И.Н. Индукторы интерферона: клиническая эффективность и регуляция воспалительных реакций при респираторных инфекциях у детей. *Медицинский совет.* 2023;17(1):225–232. <https://doi.org/10.21518/ms2023-035>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Interferon inducers: clinical efficacy and regulation of inflammatory responses in paediatric respiratory infections

Khakim M. Vakhitov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, vhakim@mail.ru
Guzel F. Sitdikova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5412-2204>, Guzel.Sitdikova@kpfu.ru
Ekaterina V. Loskutova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1818-3234>, loskutovakate@mail.ru
Lilia F. Vakhitova², <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>, vliliya@mail.ru
Inna N. Serdinskaya², <https://orcid.org/0000-0003-2297-6314>, inserz@yandex.ru

Abstract

Introduction. The study of the set of mechanisms of inflammation regulation plays an important role in shaping understanding of the local and general protective and adaptive processes in paediatric respiratory infections. The cytokine system is taken as universal, pleiotropic regulators of the cascade of inflammatory, immune and metabolic processes. Nowadays, the drugs with the potential for effecting the course of cytokine reactions are of great interest.

Aim. To evaluate the efficacy of the impact of low molecular weight interferon inducers with a wide range of biological activity on the severity of clinical symptoms and the level of pro- and anti-inflammatory cytokines of peripheral blood in paediatric respiratory infections.

Materials and methods. 98 children with ARVI aged 4 to 11 years were examined, of which 57 children received meglumine acridone acetate as etiotropic antiviral therapy at recommended age-related doses and were included in the treatment group. 41 children receiving only symptomatic treatment were included in the comparison group.

Results and discussions. Clinically, the use of meglumine acridone acetate resulted in decreased duration of the major symptoms of acute viral respiratory infections among children, reduced risk of complications, and decreased inflammatory manifestations. It was shown that the minimum levels of interleukin-1, -4 and -8 were typical for healthy children, which confirmed the activation of cytokine reactions only in the process of development of pathological symptoms from various organs and systems. An increase in all the studied cytokine levels was observed in ARVI, while the dominance in growth of pro-inflammatory cytokines with underlying slightly increased level of anti-inflammatory interleukin-4 was observed in severe general toxic syndrome and catarrhal signs. In similar cases, a balanced decrease in the levels of anti- and pro-inflammatory cytokines and a relatively rapid regression of clinical symptoms was noted during the meglumine acridone acetate therapy.

Conclusions. The use of meglumine acridone acetate contributes to the rapid relief of the major clinical symptoms of acute respiratory viral infections, and shortens the duration of the disease. The nature of cytokine reactions can serve as a marker of an unfavourable course of ARVI. The prescription of low-molecular interferon inducers balances an increase in the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines of peripheral blood.

Keywords: clinical symptoms, complications, cytokines, interleukins, meglumine acridone acetate

Acknowledgments. The work was funded by the Strategic Academic Leadership Program of the Kazan (Volga Region) Federal University (PRIORITET-2030).

For citation: Vakhitov K.M., Sitdikova G.F., Loskutova E.V., Vakhitova L.F., Serdinskaya I.N. Interferon inducers: clinical efficacy and regulation of inflammatory responses in paediatric respiratory infections. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(1):225–232. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-035>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости детей всех возрастных групп болезни органов дыхания, и прежде всего острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), занимают ведущее место [1]. Несмотря на разную этиологию, они имеют сходные эпидемиологические, патогенетические и клинические черты [2]. Характерный для всех ОРВИ симптомокомплекс включает: лихорадку, цефалгию, выраженную астенизацию и признаки поражения дыхательных путей. В настоящее время большое значение уделяется не только клинической картине, но и патофизиологическим механизмам регуляции гомеостаза, которые осуществляются множеством биологически активных веществ, в число которых входят цитокины [3]. Патофизиологические эффекты большинства цитокинов идентичны, многие из них способны взаимодействовать с одними и теми же рецепторными комплексами, что обеспечивает их большие функциональные возможности [4]. В ответ на массивное воздействие вирусных и бактериальных агентов происходит активация системы цитокинов: стимулируется выработка провоспалительных цитокинов различными клетками, в т. ч. моноцитами и макрофагами, и одновременно происходит выброс противовоспалительных интерлейкинов, препятствующих

развитию гиперергических реакций и срыву иммунных механизмов в условиях чрезмерной антигенной нагрузки [5]. Таким образом, именно формирование адекватного баланса про- и противовоспалительной активности обеспечивает стабильность и эффективность защитных механизмов при инфекционном процессе [6]. В отечественной педиатрической практике при ОРВИ обособленно используются препараты с различными механизмами действия, одинаково эффективные как для профилактики, так и для лечения заболевания. Важным прикладным аспектом является возможность их использования в разных возрастных группах пациентов [7]. Широкое применение в терапии вирусных заболеваний получили блокаторы М2-каналов, ингибиторы нейраминидазы, а также рекомбинантные интерфероны и индукторы интерферонов [8]. Двум последним группам в педиатрической практике в последние годы отдается предпочтение в связи с наличием ряда преимуществ [9].

Интерфероны являются цитокинами с широким спектром активности, опосредующими важнейшие механизмы адаптации, и служат первой линией защиты организма от инфекционных агентов, значительно опережающей выработку других специфических и неспецифических факторов резистентности [10]. При этом они обладают контрольно-регуляторными функциями и способностью

потенцировать функцию лимфоцитов. Интерфероны синтезируются клетками организма в ответ на внедрение различных генетически чуждых агентов и, в частности, ингибируют этапы репликации вирусов, обеспечивая защиту здоровых клеток. Снижение синтеза интерферонов приводит к сдвигам кооперативных взаимодействий иммунокомпетентных клеток и нарушению иммунного гомеостаза [11]. В здоровом организме и при заболевании интерфероногенез имеет свои особенности и включает несколько этапов (индукция, продукция, действие, эффекты), представляющих собой своеобразную патогенетическую цепную реакцию [12]. Интерфероны человека делят на 3 группы в зависимости от типа клеток, которые его синтезируют: альфа, бета и гамма. При этом интерферон- α и интерферон- β проявляют выраженную противовирусную активность, а интерферону- γ присуще преимущественно иммунорегуляторное и антипролиферативное действие. Биологическая активность интерферонов достаточно высока, чтобы даже при малой концентрации сделать клетку резистентной не только к вирусной, но и к бактериальной инфекции [13]. В последние десятилетия используется множество рекомбинантных и пегилированных препаратов интерферонов с различными вариантами введения в организм (интраназально, ректально, парентерально). Средства из данной группы показали свою высокую клиническую эффективность и в большинстве случаев не имеют возрастных ограничений для применения. Однако многократное введение экзогенного интерферона в больших дозах провоцирует избыточную сенсибилизацию и усиление процессов его нейтрализации вследствие выработки в организме человека антиинтерфероновых антител [14].

Идея использования эндогенных ресурсов по синтезу интерферона способствовала введению в арсенал клиницистов лекарственных средств, стимулирующих выработку собственного интерферона – индукторов интерферонов [15].

Несмотря на то что спектр действия и механизм работы эндогенных и экзогенных интерферонов идентичны, аутологичные интерфероны имеют ряд существенных преимуществ: не аллергенны, не стимулируют образование в организме ребенка антител к интерферону, их воздействие на организм длительное, что делает их эффективными средствами профилактики [16]. Важно отметить, что потенцирование индукторами интерферонов провоспалительного потенциала нейтрофильных гранулоцитов периферической крови за счет усиления генерации ими активных форм кислорода приводит к повышению биоцидных свойств крови и определяет не только их противовирусную, но и антибактериальную активность [17, 18].

При этом синтез эндогенного интерферона в организме находится под жестким цитокиновым контролем и не достигает значений, при которых происходит повреждение клеток и тканей организма, что исключает переизбыток интерферона в периферическом кровотоке и, следовательно, угнетение синтеза аутологичных

интерферонов по принципу отрицательной обратной связи [19, с. 142–148].

Индукторы интерферонов селективно инициируют синтез интерферона только у определенных групп клеток, что безопаснее и эффективнее, чем поликлональная активация экзогенными интерферонами [20].

К индукторам интерферонов относят разнородные по составу высоко- и низкомолекулярные природные и синтетические соединения, объединенные способностью активировать выработку альфа-, бета- и гамма-классов эндогенных интерферонов в организме [21]. Показано, что они хорошо сочетаются с рекомбинантными интерферонами, иммуномодуляторами и химиотерапевтическими средствами, при этом их комбинации в ряде случаев приводят к потенцированию лечебного действия [22]. Имеются сведения о том, что совместное использование индукторов интерферонов и других противовирусных препаратов, специфически ингибирующих вирусные ферменты, обеспечивает аддитивный и даже синергидный эффект по отношению к различным группам вирусов [23].

В настоящее время в широкой клинической практике в качестве индукторов интерферона используются различные синтетические и природные соединения, а также ряд официальных лекарственных средств, при этом препаратами выбора являются низкомолекулярные интерфероны – производные акридонуксусной кислоты, обладающие высокой биологической активностью, низкой токсичностью, наряду с отсутствием аллергенных и мутагенных свойств [24].

Среди широко используемых в настоящее время индукторов интерферонов из данной группы хорошо зарекомендовали себя лекарственные формы на основе меглюмина акридонацетата – синтетического низкомолекулярного препарата с широким спектром противовирусной активности, который, нарушая репликацию вируса и присоединение вирусных ДНК или РНК к капсидам, подавляет синтез вирусиндуцированных белков [25]. Доказана эффективность меглюмина акридонацетата и при широком использовании в качестве противогриппозного препарата [26]. Низкая токсичность и отсутствие метаболического расщепления в печени позволяют использовать его также при лечении герпетических инфекций, в частности цитомегаловируса и простого герпеса 1-го и 2-го типов [27]. Меглюмина акридонацетат относится к ранним индукторам интерферона, поскольку пик его выработки приходится на период от 4 до 8 ч с момента приема, постепенно снижается к 24 ч от момента введения препарата и полностью исчезает через 48 ч [28].

В тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, интерферон, индуцируемый под влиянием меглюмина акридонацетата, сохраняется в течение 72 ч [29]. Выявлено, что меглюмина акридонацетат способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD3⁺, CD4⁺, а также количество CD16⁺ (естественных киллеров), CD8⁺, CD72⁺ (Т-лимфоцитов). Данные свойства позволяют рекомендовать препараты на основе

меглюмина акридоната в качестве эффективных средств для терапии вирусных инфекций на ранних стадиях либо в качестве средств их экстренной профилактики [30].

Меглюмина акридонат оказывает регулирующее влияние на цитокиновый статус, опосредующий каскад патогенетических изменений при развитии вирусных и бактериальных инфекций – ингибирует выработку провоспалительных интерлейкинов-1, -8 и фактора некроза опухолей и активирует синтез противовоспалительных интерлейкинов-4 и -10. Препараты на основе меглюмина акридоната способны усиливать клеточную чувствительность к другим иммуномодуляторам и индукторам интерферонов у пациентов разных возрастных групп [31]. Таким образом, их курсовое применение обоснованно при вирусных, бактериальных и аутоиммунных заболеваниях с целью модуляции функции различных звеньев иммунитета [32]. Имеются сведения, что меглюмина акридонат активен в отношении вируса клещевого боррелиоза, вируса Эпштейна – Барр, ротавирусов, а также демонстрирует эффективность при ревматических и других заболеваниях соединительной ткани, не только подавляя аутоиммунные реакции, но и оказывая противовоспалительное и обезболивающее действие путем дозозависимого специфического ингибирования внутриклеточного фермента цАМФ-фосфоэстеразы, что повышает чувствительность клетки к антигенному и митогенному влиянию [33].

Как и эндогенные интерфероны, меглюмина акридонат повышает выработку активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами, способствуя усилению их антимикробной активности [34].

Высокая заболеваемость вирусными инфекциями требует использования препаратов, обладающих лечебными, профилактическими и иммуномодулирующими свойствами по отношению к широкому спектру возбудителей вирусных и бактериальных инфекций, чему в полной мере удовлетворяют производные меглюмина акридоната [35].

В связи со способностью регулировать интерфероногенез производные меглюмина акридоната широко используются для лечения вторичных иммунодефицитных и аутоиммунных состояний, а также в качестве средства неспецифической экстренной профилактики острых респираторных заболеваний в период их эпидемического подъема [36]. Проведенные наблюдения за детьми с частыми респираторными заболеваниями показали, что применение меглюмина акридоната уменьшало частоту повторных эпизодов острых респираторных инфекций в 1,4 раза, при этом удавалось добиться достоверного сокращения сроков лечения [11].

В этой связи представляла интерес оценка клинической эффективности применения меглюмина акридоната при лечении респираторных инфекций и его влияние на уровень цитокинов периферической крови.

Цель работ – анализ динамики клинических симптомов и уровня интерлейкинов-1, -4, -8 при ОРВИ у детей на фоне приема меглюмина акридоната.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ результатов амбулаторного лечения 98 детей с ОРВИ в возрасте от 4 до 12 лет за период 2016–2018 гг. и не нуждавшихся в стационарном лечении. В исследование включались больные в 1–2-е сут. от начала заболевания, имевшие выраженные проявления катарального, респираторного и интоксикационного синдрома. Наблюдение за детьми проводилось в течение 8–12 дней от момента первого обращения. Эффективность терапии оценивалась по динамике следующих симптомов: кашель, ринит, изменение тембра голоса (осиплость), лихорадка, общая интоксикация, переносимость препарата. Динамика клинической симптоматики оценивалась врачом при осмотре пациента по 3-балльной шкале (0 баллов – симптом отсутствует, 3 – выражен максимально). Помимо клинических методов исследования, определялись уровни интерлейкинов-1, -4, -8 методом ИФА набором реагентов «Вектор БЕСТ» (Россия). Чувствительность анализа менее 1 пг/мл.

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

В соответствии с поставленной целью дети были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 57 детей, получавших необходимую симптоматическую терапию (назальные деконгестанты, жаропонижающие препараты и др.) совместно с меглюмина акридонатом в возрастной дозировке по схеме в 1, 2, 4, 6, 8-е сут. Во 2-ю группу вошел 41 ребенок, использовавший только симптоматические лечебные средства (табл. 1).

В исследование не включались дети младше 4 и старше 12 лет, принимавшие другие антибактериальные или противовирусные средства (кроме меглюмина акридоната), а также отказавшиеся от динамического наблюдения. Сравнимые группы были сопоставимы по срокам начала терапии, полу, возрасту, а также по исходной степени выраженности респираторного синдрома, общей интоксикации и лихорадки. Процент легких и среднетяжелых вариантов течения болезни в группах также был практически идентичен.

С учетом поставленной цели работы нами проанализирована динамика клинических симптомов ОРВИ у детей исследуемых групп (табл. 2).

Вторым этапом нашего исследования явилось изучение влияния меглюмина акридоната на характер цитокиновых реакций у детей исследуемых групп. Забор

● Таблица 1. Общая характеристика детей исследуемых групп
● Table 1. Clinical characteristics of children from the study groups

Группы	Признаки			
	Пол (мал./дев.)	Возраст (годы)	Исходная тяжесть состояния, %	
			легкая	среднетяжелая
1-я (57 детей)	25/32	7,1 ± 1,5	46	54
2-я (41 ребенок)	19/22	6,6 ± 1,6	42	58

- **Таблица 2.** Динамика клинических симптомов у детей исследуемых групп
 ● **Table 2.** Changes in clinical symptoms of children from the study groups

Симптомы	Группы					
	1-я группа			2-я группа		
	1 сут.	4 сут.	7 сут.	1 сут.	4 сут.	7 сут.
Кашель	2,6 ± 0,22	1,1 ± 0,07	0,5 ± 0,02*	2,4 ± 0,18	1,6 ± 0,07	0,9 ± 0,04
Ринит	2,3 ± 0,08	0,8 ± 0,03*	0,4 ± 0,03*	2,8 ± 0,09	1,8 ± 0,05	0,8 ± 0,02
Тембр голоса	1,6 ± 0,32	0,2 ± 0,03	0	1,5 ± 0,19	0,2 ± 0,05	0
Лихорадка	2,9 ± 0,12	0,7 ± 0,05*	0,1 ± 0,02*	2,6 ± 0,07	1,3 ± 0,08	0,2 ± 0,05
Интоксикация	2,3 ± 0,17	0,7 ± 0,03*	0,4 ± 0,03	2,5 ± 0,22	1,2 ± 0,05	0,4 ± 0,07
Совокупный показатель выраженности клинических симптомов	2,31 ± 0,16	0,64 ± 0,05*	0,22 ± 0,03*	2,29 ± 0,19	1,18 ± 0,07	0,44 ± 0,05

* $p < 0,05\%$ при сравнении значений у детей в двух группах в определенные сроки.

- **Таблица 3.** Показатели уровней интерлейкинов-1, -4, -8 у детей исследуемых групп
 ● **Table 3.** Levels of interleukins-1, -4, -8 in children from the study groups

Дни забора крови	Группы детей и исследуемые цитокины					
	1-я группа, n = 21			2-я группа, n = 16		
	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-8	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-8
1–2-е сут.	1,38 ± 0,13	17,42 ± 0,36	33,9 ± 0,31	1,74 ± 0,12	19,57 ± 0,46	38,4 ± 0,78
4–6-е сут.	2,37 ± 0,28	41,18 ± 1,56	51,3 ± 1,81	4,02 ± 0,34	26,11 ± 1,18*	59,8 ± 2,32

* $p < 0,05$ при сравнении показателей у детей двух групп.

крови проводился на 1–2-е сут. от начала появления клинических симптомов и повторно на 4–6-й день болезни. Средние значения интерлейкинов-1, -4 и -8 приведены в *табл. 3*.

Приведенные данные демонстрируют идентичные показатели исследуемых цитокинов у детей сравниваемых групп на 1–2-е сут. болезни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования динамики клинических симптомов ОРВИ у детей исследуемых групп показали у 1-й группы достоверное снижение интенсивности и длительности температурной реакции, уменьшение продолжительности симптомов интоксикации и быстрый регресс катаральных симптомов по сравнению со 2-й группой. Так, на фоне приема меглюмина акридоната выраженность клинических симптомов в совокупности достоверно снизилась уже к 4-му дню заболевания ($2,31 \pm 0,16$ до $0,64 \pm 0,05$ балла, $p < 0,05$), в то время как в группе детей, получавших только симптоматическое лечение, данный показатель к аналогичному сроку составил $1,18 \pm 0,07$ балла. К 7–8-му дню наблюдения в 1-й группе выраженность клинических симптомов оценивалась в $0,24 \pm 0,03$ балла, в то время как во 2-й группе показатель составил $0,44 \pm 0,05$ балла.

Результаты второй части исследования по изучению влияния меглюмина акридоната на характер цитокиновых реакций у детей исследуемых групп продемонстрировали: на 4–6-е сут. уровни всех цитокинов

показывали умеренный рост своих значений. На наш взгляд, важным аспектом дальнейших изменений явился относительно сбалансированный рост провоспалительных интерлейкинов-1, -8 и противовоспалительного интерлейкина-4 в первой группе. У детей второй группы аналогичной динамики роста интерлейкина-4 не отмечено. Данный факт, на наш взгляд, показывает, что использование меглюмина акридоната способствует сбалансированному росту уровня про- и противовоспалительных цитокинов, что позволяет избежать развития воспалительных реакций с деструктивным эффектом. Не исключено, что относительно быстрый регресс клинических симптомов ОРВИ в первой группе связан с тем, что повышение уровня ИЛ-4, имея контррегуляторный характер по отношению к ИЛ-1 и ИЛ-8, выступает в качестве фактора, стабилизирующего течение заболевания. Важно отметить, что положительная клиническая динамика и динамика цитокинемии достигнута на фоне приема меглюмина акридоната, что свидетельствует о том, что низкомолекулярные индукторы интерферона обладают широким спектром биологической активности, позволяющей их использовать при респираторных инфекциях у детей.

ВЫВОДЫ

Таким образом, показана целесообразность включения меглюмина акридоната в комплекс лечения ОРВИ у детей с целью уменьшения воспалительных проявлений, снижения риска развития осложнений,

уменьшения выраженности клинической симптоматики и продолжительности болезни. Важно отметить высокий профиль безопасности препарата: за время наблюдения побочных эффектов и аллергических реакций выявлено не было. Установленная динамика цитокинемии со сбалансированным повышением ИЛ-1, -4 и -8 на фоне приема меглюмина акридонатацетата имеет компенсаторный характер и направлена на стабилизацию провоспалительных реакций с целью ограничения воспаления и говорит о преобладании Th2-типа иммунного

ответа. Регулирующая роль низкомолекулярных индукторов интерферона на процессы воспаления подтверждает возможность их использования для регуляции и других адаптационных реакций, опосредованных цитокинами. Указанные данные, наряду с хорошей переносимостью препарата, позволяют рекомендовать его применение в педиатрии.



Поступила / Received 23.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2023

Принята в печать / Accepted 14.02.2023

Список литературы / References

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Таточенко В.К. и др. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(2):100–108. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724>.
2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Lobzin Yu.V., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. Acute Respiratory Viral Infection in Children: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(2):100–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724>.
3. Сафиуллин Т.Р., Вахитов Х.М., Еремеева О.Н., Лоскутова Е.В., Воронцова И.А., Ибрагимова Ж.Р., Самойлова Н.В. Этиология заболеваний органов дыхания у детей: современные возможности диагностики. *Вятский медицинский вестник*. 2018;2(2):57–65. Режим доступа: <https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv/issue/view/28/no2-58-2018>.
4. Safiullin T.R., Vahitov H.M., Ereemeeva O.N., Loskutova E.V., Vorontsova I.A., Ibragimova Zh.R., Samoilova N.V. Etiology of respiratory diseases in children: modern diagnostic capabilities. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2018;2(2):57–65. (In Russ.) Available at: <https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv/issue/view/28/no2-58-2018>.
5. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(1):84–95. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-84-95>.
6. Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1):84–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-84-95>.
7. Миromanova H.A., Miromanov A.M. Особенности продукции цитокинов у детей при различных вариантах течения гриппа. *Фундаментальные исследования*. 2014;10(6):1160–1165. Режим доступа: <https://s.fundamental-research.ru/pdf/2014/10-6/36008.pdf>.
8. Miromanova N.A., Miromanov A.M. Features of cytokine production in children with different variants of influenza. *Fundamental Research*. 2014;10(6):1160–1165. (In Russ.) Available at: <https://s.fundamental-research.ru/pdf/2014/10-6/36008.pdf>.
9. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Булатов В.П., Ослопов В.Н., Газиев А.Р., Вахитова Л.Ф. Мембранные и метаболические механизмы в патогенезе заболеваний органов дыхания у детей. 2-е изд., исправ. и доп. Казань: МеДДоК; 2018. 144 с. Режим доступа: <http://e-lib.kazangmu.ru/files/bibl/DOC/249361.pdf>.
10. Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Bulatov V.P., Oslopov V.N., Gaziev A.R., Vakhitova L.F. Membrane and metabolic mechanisms in the pathogenesis of respiratory diseases in children. 2nd ed. Kazan: MeDDoK; 2018. 144 p. (In Russ.) Available at: <http://e-lib.kazangmu.ru/files/bibl/DOC/249361.pdf>.
11. Раймиев К.В. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2018;10(3):19–27. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810319-27>.
12. Raymuyev K.V. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(3):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810319-27>.
13. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А., Романцов М.Г., Перминова Т.А., Кузнецов В.И., Наркайтис Л.С. Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(3–4):28–36. Режим доступа: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/74?locale=ru_RU.
14. Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Soboleva L.A., Romantsov M.G., Perminova T.A., Kuznetsov V.I., Narkaitis L.S. The Use of Interferon Inducers in an Infectious Disease Clinic. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2018;63(3–4):28–36. (In Russ.) Available at: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/74?locale=ru_RU.
15. Горелов А.В., Алимова И.Л., Феклисова Л.В., Целипанова Е.Е., Михайлова Е.В., Шведова Н.М. и др. Препараты интерферона в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у новорожденных и детей первых месяцев жизни. *Лечащий врач*. 2015. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/01/15436133>.
16. Gorelov A.V., Alimova I.L., Feklisova L.V., Tselipanova E.E., Mikhaylova E.V., Shvedova N.M. et al. Interferon preparations in therapy of acute respiratory viral infections and flu in newborns and infants. *Lechaschi Vrach*. 2015. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/01/15436133>.
17. Селькова Е.П., Гаращенко Т.И., Гаращенко М.В. Элиминационная терапия слизистых оболочек верхних дыхательных путей в профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(2):82–85. Режим доступа: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/727?locale=ru_RU.
18. Sel'kova E., Garaschenko T., Garaschenko M. Elimination therapy of upper respiratory tract mucous tissues as a mean of prophylaxis of influenza and other acute viral respiratory tract infections in children. *Current Pediatrics*. 2006;5(2):82–84. (In Russ.) Available at: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/727?locale=ru_RU.
19. Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Гирин А.А., Короид Н.В., Гарина Е.А. Современные возможности и принципы рациональной терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):129–133. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.923>.
20. Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Girina A.A., Koroid N.V., Garina E.A. Modern possibilities and principles of rational treatment of influenza and other acute respiratory infections in children. *Current Pediatrics*. 2014;13(1):129–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.923>.
21. Кирилина С.А. Стандарты диагностики и лечения гриппа и ОРВИ. Циклоферон – опыт клинического использования. *Практика педиатра*. 2018;1(1):24–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32619879>.
22. Kirilina S.A. Standards for the diagnosis and treatment of influenza and ARVI. Cycloferon: experience of clinical use. *Paediatric Practice*. 2018;1(1):24–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32619879>.
23. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. *Вопросы вирусологии*. 2015;60(2):5–10. Режим доступа: <https://virusjour.crie.ru/jour/article/view/317>.
24. Ershov F.I., Narovlyansky A.N. Usage of interferon inducers during viral infections. *Voprosy Virusologii*. 2015;60(2):5–10. (In Russ.) Available at: <https://virusjour.crie.ru/jour/article/view/317>.
25. Суровенко Т.Н., Присеко Л.Г. Применение препаратов интерферона и его индукторов в амбулаторной педиатрической практике. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;4(4):79–83. <https://doi.org/10.17238/Pml1609-1175.2018.4.79-83>.
26. Surovenko T.N., Priseko L.G. The use of interferon and its inducers in outpatient pediatric practice. *Pacific Medical Journal*. 2018;4(4):79–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/Pml1609-1175.2018.4.79-83>.
27. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 368 с.
28. Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inducers (from molecules to drugs). Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 368 p.
29. Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. *Клиническая медицина*. 2015;4(4):16–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunomodulatory-v-terapii-i-profilaktike-herpesvirusnyh-infektsiy>.
30. Isakov V.A., Isakov D.V. Immunomodulators in the treatment and prevention of herpes virus infections. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2015;4(4):16–24. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunomodulatory-v-terapii-i-profilaktike-herpesvirusnyh-infektsiy>.
31. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А., Романцов М.Г., Перминова Т.А., Кузнецов В.И., Наркайтис Л.И. Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(3–4):28–36. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-induktorov-interferona-v-klinike-infektsionnyh-bolezney>.

- Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Soboleva L.A., Romantsov M.G., Perminova T.A., Kuznetsov V.I., Narkaitis L.S. The Use of Interferon Inducers in an Infectious Disease Clinic. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2018;63(3-4):28-36. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-induktorov-interferona-v-klinike-infektsionnyh-bolezney>.
17. Маринич В.В., Мизерницкий Ю.Л. Использование индукторов интерферонотенеза в профилактике респираторных заболеваний у спортсменов. *Здоровье для всех*. 2018;(2):18-26. Режим доступа: <https://ojs.polessu.by/ZdV/article/view/1159/996>.
Marinich V.V., Mizernitskiy Yu.L. Using inducers of interferon as prophylaxis of respiratory diseases in athletes. *Health for All*. 2018;(2):18-26. (In Russ.) Available at: <https://ojs.polessu.by/ZdV/article/view/1159/996>.
18. Дьякова С.Э. Оптимизация терапии (частых) острых респираторных инфекций у детей: от теории к практике. *Практика педиатра*. 2016;(11-12):10-13. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12768>.
Dyakova S.E. Optimization of the treatment of (frequent) acute respiratory infections in children: from theory to practice. *Paediatrician Practice*. 2016;(11-12):10-13. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12768>.
19. Хаитов Р.М., Атуллаханова Р.И., Шульженко А.Е. (ред.). *Иммунотерапия*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 768 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/hr/book/ISBN9785970443781.html>.
Khaitov R.M., Atullakhanova R.I., Shulzhenko A.E. (eds.). *Immunotherapy*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 768 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/hr/book/ISBN9785970443781.html>.
20. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Вахитова Л.Ф., Закирова А.М., Ризванова Ф.Ф. и др. Индукторы интерферона в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(3):103-108. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-38-103-108>.
Vakhitov H.M., Pikuza O.I., Vakhitova L.F., Zakirova A.M., Rizvanova F.F. Interferon inducers in prevention and treatment of respiratory infections in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(3):103-108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108>.
21. Оспельникова Т.П., Левицкая Д.С., Колодяжная Л.В., Шитова А.Д., Осипцов В.Н., Арифиллина Л.Р. и др. Биологическая активность интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Вопросы вирусологии*. 2022;67(2):142-152. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-99>.
Ospelnikova T.P., Levitskaya D.S., Kolodyazhnaya L.V., Shitova A.D., Osipov V.N., Arifullina L.R. et al. Biological activity of interferons in the novel coronavirus infection COVID-19. *Voprosy Virusologii*. 2022;67(2):142-152. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0507-4088-99>.
22. Кареткина Г.Н. Грипп и другие острые респираторные инфекции: современные принципы и практика лечения. *Медицинский совет*. 2017;(5):54-57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-54-57>.
Karetkina G.N. Influenza and other acute respiratory infections: current principles and treatment practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(5):54-57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-54-57>.
23. Ющук Н.Д., Хадарцев О.С. Профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций с учетом особенностей их эпидемического процесса (материалы для подготовки лекции). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018;7(2):44-51. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12004>.
Yushchuk N.D., Khadartsev O.S. Prevention of influenza and acute respiratory viral infections and their epidemic process characteristics (lecture preparation materials). *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):44-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12004>.
24. Григорян С.С., Петров А.Ю., Исаева Е.И., Музыкин М.А., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Индукция интерферонов 1-, 2- и 3-го типов солями акридонуксусной кислоты. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014;59:9-10. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/induktsiya-interferonov-1-2-i-3-go-tipov-solyami-akridonuksusnoy-kisloty>.
Grigoryan S.S., Petrov A.Yu., Isayeva E.I., Muzykin M.A., Kovalenko A.L., Romantsov M.G. Induction of Type 1, 2 and 3 Interferons by Acridone Acetates. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2014;59:9-10. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/induktsiya-interferonov-1-2-i-3-go-tipov-solyami-akridonuksusnoy-kisloty>.
25. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Поляков В.К., Барыльник Ю.Б., Лиско О.Б., Мишагин Н.И. Дериваты акридонуксусной кислоты в практике педиатра. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(2):110-116. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-110-116>.
Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Polyakov V.K., Barylnik Yu.B., Lisko O.B., Mishagin N.I. Derivatives of acridone acetic acid in pediatric practice. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(2):110-116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-110-116>.
26. Алимбарова Л.М. Применение Циклоферона при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ (клинический обзор). *Практическая медицина*. 2014;7(83):168-171. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-tsikloferona-pri-lechenii-i-profilaktike-grippa-i-orvi-klinicheskiy-obzor>.
Alimbarova L.M. Application of Cycloferon for treatment and prevention of influenza and ARVI (clinical review). *Practical Medicine*. 2014;7(83):168-171. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-tsikloferona-pri-lechenii-i-profilaktike-grippa-i-orvi-klinicheskiy-obzor>.
- (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-tsikloferona-pri-lechenii-i-profilaktike-grippa-i-orvi-klinicheskiy-obzor>.
27. Хмилевская С.А., Зайцева И.А. Индукторы интерферона в терапии больных дошкольного возраста с реактивацией Эпштейна – Барр вирусной инфекцией. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016;79(6):24-29. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2016-79-6-24-29>.
Khmilevskaya S.A., Zaytseva I.A. Using Interferon Inducers in Therapy of Pre-School-Age Patients with Reactivated Epstein – Barr Virus Infection. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2016;79(6):24-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2016-79-6-24-29>.
28. Харитонова Л.А., Исрафилова О.Е. Опыт применения циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(3):98-104. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-98-104>.
Kharitonova L.A., Israfilova O.E. Experience of cycloferon therapy in the complex therapy of recurrent respiratory infections in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(3):98-104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-98-104>.
29. Пикуза О.И., Вахитов Х.М., Закирова А.М., Генералова Е.В. Перспективы использования индукторов интерферона (циклоферона) в педиатрической практике. *Практика педиатра*. 2015;(11-12):11-15. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8796>.
Pikuza O.I., Vakhitov Kh.M., Zakirova A.M., Generalova E.V. Prospects for the use of interferon (cycloferon) inducers in pediatric practice. *Paediatrician Practice*. 2015;(11-12):11-15. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8796>.
30. Думова С.В. Возможности использования циклоферона в педиатрии. *Практика педиатра*. 2017;(4):3-6. Режим доступа: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatra_arhiv_zhurnal_2017_god/sentyabr_-_oktyabr_2017/13646.
Dumova S.V. Potential use of cycloferon in paediatrics. *Paediatrician Practice*. 2017;(4):3-6. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatra_arhiv_zhurnal_2017_god/sentyabr_-_oktyabr_2017/13646.
31. Харитонова Л.А., Исрафилова О.Е. Опыт применения циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(3):98-104. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-98-104>.
Kharitonova L.A., Israfilova O.E. Experience of cycloferon therapy in the complex therapy of recurrent respiratory infections in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(3):98-104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-98-104>.
32. Мазина Н.К., Мазин П.В., Коваленко А.Л. Клиническая эффективность циклоферона при ВИЧ- и герпесных инфекциях у детей и взрослых. Систематический обзор и результаты мета-анализа. *Медицинские новости Грузии*. 2018;(9):121-129. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45561388>.
Mazina N.K., Mazin P.V., Kovalenko A.L. Clinical efficiency of cycloferon in children and adults with hiv and/or herpes infection: systematic review and meta-analysis. *Georgian Medical News*. 2018;(9):121-129. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45561388>.
33. Черникова А.А., Гордеев А.В., Бениова С.Н. Иммунотерапия иксодового клещевого боррелиоза у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(3):120-123. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-121-124>.
Chernikova A.A., Gordeets A.V., Beniova S.N. Immunotherapy of ixodes tick borreliosis in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(3):120-124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-121-124>.
34. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Синтетические индукторы интерферона в лечении и профилактике острых воспалительных заболеваний дыхательных путей. *Поликлиника*. 2015;(3):117-120. Режим доступа: <http://poliklin.ru/imagearticle/201503/117-120.pdf>.
Shabanov P.D., Mokrenko E.V. Synthetic interferon inducers in the treatment and prevention of acute respiratory tract inflammatory diseases. *Poliklinika*. 2015;(3):117-120. (In Russ.) Available at: <http://poliklin.ru/imagearticle/201503/117-120.pdf>.
35. Мазина Н.К., Шешунов И.В., Мазин В.П., Коваленко А.Л., Заплутанов В.А. Клиническая эффективность иммуномодулятора циклоферона (таблетки) при вирусных инфекциях органов дыхания. Систематический обзор и мета-анализ. *Терапевтический архив*. 2017;89(11):83-91. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891183-91>.
Mazina N.K., Sheshunov I.V., Mazin V.P., Kovalenko A.L., Zaplutanov V.A. Clinical efficacy of the immunomodulatory agent cycloferon (tablets) in viral respiratory infections: Results of a systematic review and meta-analysis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(11):84-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891183-91>.
36. Романцов М.Г. Циклоферон – современное средство профилактики респираторных заболеваний у детей. *Поликлиника*. 2015;(1):83-84. Режим доступа: [http://poliklin.ru/imagearticle/20155\(1\)/83.pdf](http://poliklin.ru/imagearticle/20155(1)/83.pdf).
Romantsov M.G. Cycloferon: modern medicine for the prevention of paediatric respiratory diseases. *Poliklinika*. 2015;(1):83-84. (In Russ.) Available at: [http://poliklin.ru/imagearticle/20155\(1\)/83.pdf](http://poliklin.ru/imagearticle/20155(1)/83.pdf).

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Вахитов Х.М.**

Концепция и дизайн исследования – **Вахитов Х.М., Ситдикова Г.Ф.**

Написание текста – **Лоскутова Е.В., Вахитова Л.Ф., Сердинская И.Н.**

Сбор и обработка материала – **Лоскутова Е.В., Вахитова Л.Ф., Сердинская И.Н.**

Обзор литературы – **Лоскутова Е.В., Вахитова Л.Ф., Сердинская И.Н.**

Анализ материала – **Вахитов Х.М., Лоскутова Е.В., Вахитова Л.Ф., Ситдикова Г.Ф.**

Статистическая обработка – **Вахитов Х.М.**

Редактирование – **Вахитов Х.М., Ситдикова Г.Ф.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Вахитов Х.М., Ситдикова Г.Ф.**

Information about the authors:

The concept of the article – **Khakim M. Vakhitov**

The concept and design of the study – **Khakim M. Vakhitov, Guzel F. Sitdikova**

Writing the text – **Ekaterina V. Loskutova, Lilia F. Vakhitova, Inna N. Serdinskaya**

Collection and processing of material – **Ekaterina V. Loskutova, Lilia F. Vakhitova, Inna N. Serdinskaya**

Literature review – **Ekaterina V. Loskutova, Lilia F. Vakhitova, Inna N. Serdinskaya**

Analysis of the material – **Khakim M. Vakhitov, Ekaterina V. Loskutova, Lilia F. Vakhitova, Guzel F. Sitdikova**

Statistical processing – **Khakim M. Vakhitov**

Editing – **Khakim M. Vakhitov, Guzel F. Sitdikova**

Approval of the final version of the article – **Khakim M. Vakhitov, Guzel F. Sitdikova**

Информация об авторах:

Вахитов Хаким Муратович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; vhakim@mail.ru

Ситдикова Гузель Фаритовна, д.б.н., профессор, заведующая кафедрой физиологии человека и животных, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; Guzel.Sitdikova@kpfu.ru

Лоскутова Екатерина Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; loskutovakate@mail.ru

Вахитова Лилия Фаукатовна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; vliliya@mail.ru

Сердинская Инна Николаевна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; inserz@yandex.ru

Information about the authors:

Khakim M. Vakhitov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; vhakim@mail.ru

Guzel F. Sitdikova, Dr. Sci. (Biol.) Professor, Head of Department of Human and Animal Physiology, Kazan Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; Guzel.Sitdikova@kpfu.ru

Ekaterina V. Loskutova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; loskutovakate@mail.ru

Lilia F. Vakhitova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; vliliya@mail.ru

Inna N. Serdinskaya, Intern of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; inserz@yandex.ru