

Клиническая эффективность и антиоксидантные свойства индукторов интерферонов при лечении острых респираторных заболеваний у детей

Х.М. Вахитов[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, vhakim@mail.ru

Р.Н. Мамлеев, <https://orcid.org/0000-0001-7849-3202>, r.mamleev@mail.ru

Л.Ф. Вахитова, <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>, vliliya@mail.ru

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

Резюме

Введение. Диагностика, лечение и профилактика респираторных инфекций в практике врача-педиатра занимают одно из ведущих мест. В настоящее время большое внимание уделяется различным звеньям патогенеза вирусных заболеваний дыхательных путей. Среди них особое значение придается системе антиоксидантной защиты и цитокиновой регуляции воспаления. Важным представляется изучение влияния различных лекарственных препаратов на данные звенья патогенеза с целью повышения клинической эффективности терапевтических методик.

Цель. Оценить клиническую эффективность и влияние на процессы перекисного окисления липидов препарата Кагоцел® при лечении респираторных вирусных инфекций у детей.

Материалы и методы. Проведено наблюдательное исследование с участием 124 детей в возрасте от 6 до 15 лет с проявлениями респираторной вирусной инфекции, получавших симптоматическое лечение, из них 89 детей дополнительно принимали противовирусную терапию препаратом Кагоцел®.

Результаты. Наряду с хорошей переносимостью препарата Кагоцел® и отсутствием побочных эффектов у детей на фоне его применения показан достоверно более короткий срок регресса основных клинических симптомов острой респираторной инфекции. Отмечено, что у детей на фоне приема Кагоцела® на 3-и–5-е сутки терапии происходит повышение суммарной антиокислительной активности плазмы крови и снижение уровня малонового диальдегида по сравнению с пациентами, не принимавшими препарат, что демонстрирует антиоксидантные эффекты Кагоцела®, безусловно, положительно влияющие на характер течения процесса выздоровления.

Выводы. Показана высокая клиническая эффективность и наличие антиоксидантных эффектов у препарата Кагоцел®.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дети, индукторы интерферона, Кагоцел®, антиоксидантные свойства

Для цитирования: Вахитов Х.М., Мамлеев Р.Н., Вахитова Л.Ф. Клиническая эффективность и антиоксидантные свойства индукторов интерферонов при лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Медицинский совет.* 2023;17(12):47–52. <https://doi.org/10.21518/ms2023-150>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical efficacy and antioxidant properties of interferon inducers in the treatment of acute respiratory diseases in children

Khakim M. Vakhitov[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, vhakim@mail.ru

Raushan N. Mamleev, <https://orcid.org/0000-0001-7849-3202>, r.mamleev@mail.ru

Lilia F. Vakhitova, <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>, vliliya@mail.ru

Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Introduction. Diagnosis, treatment and prevention of respiratory infections in the practice of a pediatrician occupy one of the leading places. Currently, much attention is paid to various links in the pathogenesis of viral respiratory diseases. Among them, particular importance is attached to the system of antioxidant defense and cytokine regulation of inflammation. It is important to study the effect of various drugs on these links of pathogenesis in order to increase the clinical effectiveness of therapeutic methods.

Aim. To evaluate the clinical efficacy and impact on lipid peroxidation of Kagocel® in the treatment of respiratory viral infections in children.

Materials and methods. An observational study was conducted involving 124 children aged 6 to 15 years with manifestations of a respiratory viral infection who received symptomatic treatment, of which 89 children additionally took antiviral therapy with Kagocel®.

Results. Along with the good tolerance of Kagocel® and the absence of side effects in children on the background of its use, a significantly shorter period of regression of the main clinical symptoms of acute respiratory infection was shown. It was noted

that in children taking Kagocel® on the 3rd–5th day of therapy, there is an increase in the total antioxidant activity of blood plasma and a decrease in the level of malondialdehyde compared with patients who did not take the drug, which demonstrates the antioxidant effects of Kagocel®, which certainly have a positive effect on the character course of the healing process.

Conclusion. Kagocel® has been shown to have high clinical efficacy and antioxidant effects.

Keywords: acute respiratory infections, children, interferon inducers, Kagocel®, antioxidant properties

For citation: Vakhitov K.M., Mamleev R.N., Vakhitova L.F. Clinical efficacy and antioxidant properties of interferon inducers in the treatment of acute respiratory diseases in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):47–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-150>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные и бактериальные респираторные инфекции занимают ведущее место в структуре детской заболеваемости. В группе детей от 0 до 14 лет их число превышает 80 тыс. зарегистрированных случаев на 100 000 детского населения [1]. Несмотря на современные научные достижения, респираторная патология в детской популяции остается сложной и многогранной проблемой, а многие механизмы ее формирования и течения полностью не раскрыты [2]. Известно, что одним из центральных звеньев, определяющих иммунорегуляторные функции организма, является система цитокинов, активирующаяся под воздействием макрофагов и опосредующая базовые реакции системы врожденного иммунитета на проникновение патогенов во внутреннюю среду организма [3]. Под их влиянием происходит вовлечение в защитную реакцию эпителиальных, эндотелиальных, дендритных клеток без обязательного их контакта с патогеном, а также «организация» эмиграции лейкоцитов из кровотока в очаг воспаления [3]. Среди цитокинов наиболее изучены интерфероны (ИФН) – низкомолекулярные белки, которые синтезируются различными клетками организма в ответ на внедрение инородных белков и нуклеиновых кислот [4, 5]. Биологическая активность ИФН настолько высока, что даже при малой концентрации они способны сделать клетку резистентной не только к вирусной, но и к бактериальной инфекции¹ [6]. Незрелость функциональной активности системы ИФН у детей во многом объясняет характерную для них высокую частоту заболеваемости острыми респираторными инфекциями, особенно в дошкольном периоде [7]. Например, по сравнению со взрослыми пациентами, у детей в возрасте от 1 мес. до 1 года способность к продукции ИФН клетками периферической крови снижена в 9 раз, а у детей в возрасте от 1 года до 3 лет – в 6 раз [8]. В настоящее время доказана способность ИФН вызывать экспрессию более 10 интерлейкинов, что позволяет относить их к активным участникам сети белков, регулирующих про- и противовоспалительные функции организма [9, 10].

В последнее десятилетие появились работы, в которых не исключается связь между системными нарушениями антиоксидантного статуса и цитокиновой регуляции, играющей определенную роль в возникновении

различных патологических состояний [11–13]. Можно предположить, что данные взаимодействия могут становиться значимым механизмом, влияющим на реакции процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые, в свою очередь, являются одним из ключевых адаптационных звеньев, определяющих резистентность макроорганизма к инфекции [14–16]. Интересным предметом обсуждения может послужить выявление антиоксидантных или регулирующих перекисные процессы свойств у противовирусных препаратов.

В настоящее время в Российской Федерации к противовирусным средствам относят большую группу иммуномодуляторов, препаратов рекомбинантных интерферонов, индукторов интерферонов, ингибиторов нейраминидазы и блокаторов M2-каналов. Одним из перспективных направлений терапии ОРВИ является применение индукторов ИФН, представляющих собой высоко- и низкомолекулярные природные и синтетические соединения, способные стимулировать образование эндогенного интерферона в организме больного. К индукторам ИФН относятся противовирусный препарат Кагоцел®, разработанный на базе ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России. Кагоцел® активирует продукцию ИФН практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках [17]. При приеме внутрь одной дозы препарата Кагоцел® повышение титра ИФН в кишечнике отмечается уже через 4 часа, а в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 часов, характеризуясь дальнейшей продолжительной (до 4–5 суток) циркуляцией в кровотоке. Высокий профиль безопасности и эффективности препарата Кагоцел® в качестве индуктора интерферонов продемонстрирован во многих экспериментальных (*in vitro*, *ex vivo*), доклинических (на животных моделях), клинических и наблюдательных (с участием пациентов разных возрастов) исследованиях [17]. Клиническая эффективность препарата была отмечена как в отношении лечения, так и предупреждения развития респираторных вирусных инфекций различной этиологии. В последних исследованиях в условиях *in vitro* была показана также высокая эффективность препарата в отношении нового пандемического штамма SARS-CoV-2 [18].

Целью настоящей работы явилась оценка клинической эффективности препарата Кагоцел® при лечении детей с респираторными вирусными инфекциями и его влияния на состояние перекисного гомеостаза пациентов.

¹ Шитикова О.Г. Иммунотропные эффекты иммобилизованного интерферона альфа-2b и механизм его действия: автореф. дис. ... к-та мед. наук. Томск. 2016, 24 с. Режим доступа: <https://www.disserscat.com/content/immunotropnye-effekty-immobilizirovannogo-interferona-alfa-2b-i-mekhanizm-ego-deistviya-eksp>.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательное пострегистрационное исследование эффективности и безопасности применения препарата Кагоцел® для лечения детей с ОРВИ проведено на базе педиатрического отделения Клиники медицинского университета г. Казани за период 2016–2018 гг.

В исследовании приняли участие 124 ребенка в возрасте от 6 до 15 лет включительно, поступивших в стационар с клиническими признаками респираторной вирусной инфекции, которые были разделены на 2 группы в соответствии с назначенной до участия в исследовании терапией. В 1-ю группу вошли 89 детей, получавших дополнительно к симптоматической терапии в качестве противовирусного лечения препарат Кагоцел® по указанной в инструкции к медицинскому применению схеме (дозировка зависит от возраста): детям в возрасте 6 лет и старше рекомендуется принимать в первые 2 дня по 1 табл. 3 р/сут, в последующие 2 дня – по 1 табл. 2 р/сут (всего на курс 10 таблеток). 2-ю группу составили 35 детей, получавших только симптоматическое лечение (жаропонижающие средства, спазмолитики и назальные деконгестанты).

Дети исследуемых групп при поступлении в стационар были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести состояния ($p > 0,05$) (табл. 1).

27% больных были госпитализированы в первый день болезни, 31% – на второй день и 42% – на третий и более день от начала заболевания. Клиническое обследование проводилось по единой программе в соответствии с рутинной клинической практикой и включало в себя: сбор жалоб, объективную оценку состояния больного и результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования в динамике. Учет основных клинических симптомов (кашель, ринит, лихорадка) проводился до начала терапии (0 день, при поступлении), затем на 3-й и 5-й дни и, при необходимости, на 10-й день от начала заболевания. Тяжесть состояния оценивалась по совокупности основных клинических симптомов. Дети с легким течением ОРВИ после верификации диагноза проходили лечение амбулаторно.

Биохимическое исследование крови включало: определение уровня С-реактивного белка (СРБ), малонового диальдегида (МДА) и антиокислительной активности плазмы крови (АОА). При необходимости верификации обструктивного синдрома оценивалась функция внешнего дыхания, а для исключения очаговых процессов проводилась рентгенография органов грудной клетки.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «Microsoft Excel 2010»,

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

Группы	Признаки			
	Пол (мал./дев.)	Возраст (годы)	Исходная тяжесть состояния, %	
			Легкая	Среднетяжелая
1-я (89 детей)	56/33	8,7 ± 1,6	37	63
2-я (35 детей)	19/16	8,2 ± 1,6	46	54

пакета программ «STATISTICA for Windows», версия 6.0. и SPSS 9.0. Сравнение данных проводилось на основе t-критерия Стьюдента, результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными критериями оценки клинической эффективности проводимой терапии ОРВИ были выраженность и сроки купирования основных клинических симптомов (кашель, ринит, лихорадка) на фоне приема симптоматической терапии (2-я группа) и добавления к ней противовирусного препарата Кагоцел® (1-я группа), а также оценка и сравнение динамики результатов лабораторных и инструментальных методов между группами.

Выраженность клинических симптомов оценивалась врачом по 4-балльной шкале на 1-е, 3-и и 5-е сутки исследования (0 баллов – симптом отсутствует, 1 – слабая выраженность симптома, 2 – умеренная выраженность симптома, 3 – симптом выражен максимально) (табл. 2).

Результаты полученных данных показали, что на фоне приема препарата Кагоцел® купирование основных проявлений острой респираторной вирусной инфекции на 5-й день от начала лечения происходит у 87% детей (суммарный показатель выраженности клинических симптомов снизился в среднем с 8,0 до 1,1 балла), в то время как в группе детей, не получавших Кагоцел®, к 5-му дню от начала лечения клинические проявления ОРВИ исчезали только у 69% детей (при этом суммарный показатель выраженности клинических симптомов снизился в среднем с 7,8 до 1,9 балла) (рис.). Таким образом, было отмечено, что Кагоцел® помогает снижать выраженность симптомов ОРВИ, а также сокращать длительность заболевания.

Данные различия достоверны и свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата Кагоцел® в терапии ОРВИ у детей, что позволяет его рекомендовать в качестве этиотропного противовирусного средства. Важно отметить, что у детей 1-й группы отмечена скорейшая положительная динамика не только вышеперечисленных симптомов (сокращения сроков и выраженности лихорадки в 3 раза, кашля в 2 раза, $p < 0,05$), но и таких субъективных жалоб, как першение в горле, головная боль и т. д.

- **Таблица 2.** Динамика выраженности клинических симптомов у детей исследуемых групп в баллах

- **Table 2.** Changes in clinical symptom severity scores in children of the study groups

Симптомы	1-я группа Кагоцел®			2-я группа Симптоматическая терапия		
	1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.	1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.
Кашель	2,7 ± 0,11	1,9 ± 0,06	0,4 ± 0,01*	2,4 ± 0,17	2,0 ± 0,03	0,8 ± 0,02
Ринит	2,4 ± 0,13	0,9 ± 0,03	0,6 ± 0,07	2,8 ± 0,12	1,4 ± 0,02	0,8 ± 0,02
Лихорадка	2,9 ± 0,09	1,1 ± 0,04	0,1 ± 0,01*	2,6 ± 0,08	1,4 ± 0,05	0,3 ± 0,01

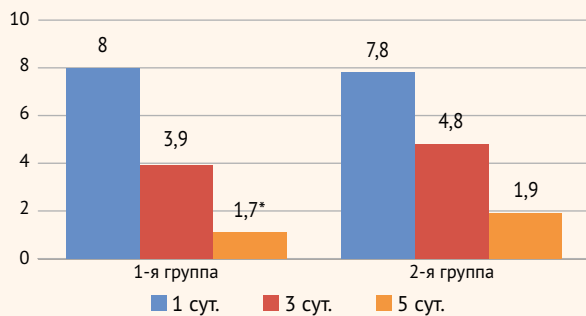
Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении значений у детей в различных группах в определенные сроки.

Анализ полученных данных выявил, что исходные лабораторные показатели в группах 1 и 2 статистически значимых отличий не имели, при этом у около 44% наблюдавшихся детей в общем анализе крови наблюдался лейкоцитоз, у 39% – лейкопения. В 42% случаев в лейкоформуле отмечен относительный лимфоцитоз, в 29% – нейтрофильный сдвиг, что в целом отражает течение респираторной инфекции, а значения гемограммы (уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов) у большинства детей обеих групп находились в пределах возрастной нормы. Оценка динамики лабораторных показателей через 5 дней от начала лечения выявила тенденцию к нормализации уровня лейкоцитов и показателей лейкоформулы периферической крови у детей, получавших Кагоцел®, в 87% случаев, в то время как в группе сравнения данное значение составило лишь 74% ($p > 0,05$). Не исключено, что данная тенденция в группе Кагоцел® связана с регулирующей ролью индукторов интерферонов на фагоцитирующие клетки, которые участвуют в клеточном иммунном ответе: распознают зараженные вирусом клетки и убивают их, прерывая цикл размножения вируса.

Результаты динамического исследования уровня СРБ, МДА и суммарной АОА приведены в *табл. 3*. Исходные

● **Рисунок.** Суммарный показатель выраженности клинических симптомов

● **Figure.** Total clinical symptom severity score



Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении значений у детей в различных группах в определенных сроки.

● **Таблица 3.** Динамика уровня С-реактивного белка, малонового диальдегида и суммарной антиокислительной активности в плазме крови у детей исследуемых групп

● **Table 3.** Changes in the level of C-reactive protein, malonyldialdehyde and total plasma antioxidant activity in children of the study groups

Группы	СРБ, мг/л	МДА, мкмоль/л	АОА, %
Исходные данные 1-й и 2-й групп	22,49 ± 1,41**	5,47 ± 0,17**	7,93 ± 0,21**
5-й день лечения 1-й группы	14,2 ± 1,88**	3,64 ± 0,11**	9,96 ± 0,14*
5-й день лечения 2-й группы	19,1 ± 0,83**	4,27 ± 0,14	9,01 ± 0,18
Здоровые дети	4,8 ± 0,17	2,35 ± 0,21	11,39 ± 0,89

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными. ** $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми детьми.

средние величины уровня СРБ, МДА и АОА были сравнимы в обеих группах.

В результате исследования было обнаружено, что исходные величины СРБ у больных детей более чем в 5 раз превышали показатели здоровых детей. Данный факт свидетельствует о высоком уровне воспалительной активности и остроте течения вирусной инфекции при поступлении в стационар. За время наблюдения четкая тенденция к снижению СРБ отмечена у детей, получавших Кагоцел®, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Средние значения МДА в дебюте заболевания также значимо превышали контрольные значения, что свидетельствует о значительной активации процессов липопероксидации в данный период. На фоне приема препарата Кагоцел® отмечено достоверное снижение уровня МДА на 5-й день терапии до $3,64 \pm 0,11$ мкмоль/л ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения аналогичный показатель снизился лишь до $4,27 \pm 0,14$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что нормализация липопероксидации происходит медленно при излечении практически от любой инфекции. В связи с этим именно ускорение этого процесса нами рассматривалось как проявление антиоксидантных свойств Кагоцела®. Результаты проведенного исследования не позволяют однозначно трактовать повышение антирадикальной активности как следствие прямого противовирусного или антиоксидантного свойства препарата, однако обнаружение данного эффекта значительно расширяют наши представления о широте терапевтических эффектов данного препарата. Не исключено, что увеличенная выработка ИФН на фоне приема Кагоцела® приводит к ингибированию перекисных процессов опосредованно, через регуляцию про- и противовоспалительных реакций, таким образом оказывая антиоксидантный эффект.

Важно отметить, что исходно на фоне максимальных значений МДА нами фиксировались и предельно низкие уровни АОА – показателя, отражающего возможности компенсации перекисного стресса. Наблюдение в динамике выявило, что у детей 1-й группы к 5-му дню лечения показатели МДА достоверно снижались на фоне роста АОА ($p < 0,05$). Данный факт также свидетельствует о наличии антиоксидантных свойств у Кагоцела® и его способности нормализовать процессы перекисного окисления липидов в организме больного ребенка. В группе же сравнения к 5-му дню терапии была отмечена тенденция к снижению уровня МДА и росту АОА ($p > 0,05$). Полученные лабораторные данные демонстрируют проявление антиоксидантных свойств у Кагоцела®, которые, возможно, потенцируют основное действие препарата или являются одной из его составляющих. Важно отметить хорошую переносимость препарата Кагоцел®, удобство дозирования и отсутствие неблагоприятных побочных реакций при его использовании.

Результаты нашего исследования подтверждают, что препарат Кагоцел® обладает выраженными терапевтическими эффектами, определяющими не только положительную клиническую динамику течения ОРВИ,

но и стабилизацию целого каскада патофизиологических механизмов респираторной патологии и, в частности, системы липопероксидации. Не исключено, что стабилизирующая роль Кагоцела® на регуляцию клеточного и тканевого гомеостаза при вирусной инфекции может быть одной из составляющих ключевых звеньев нормализации клинической симптоматики.


ВЫВОДЫ

В результате проведенного наблюдательного исследования установлено, что:

■ применение Кагоцела® для терапии ОРВИ у детей старше 6 лет было клинически эффективным, что выразилось в сокращении и выраженности основных клинических симптомов ОРВИ (лихорадки в 3 раза ($p < 0,05$), кашель в 2 раза ($p < 0,05$)), а также стабилизации лабораторных показателей в сравнении с детьми, получавшими только симптоматическую терапию;

■ препарат Кагоцел® проявлял антиоксидантные свойства: на фоне приема препарата происходило достоверное снижение конечного продукта перекисного окисления липидов малонового диальдегида ($p < 0,05$) и рост суммарной антиокислительной активности плазмы ($p < 0,05$) крови по сравнению с исходными показателями.

Таким образом, выявленные антиоксидантные свойства потенцируют основное противовирусное действие препарата Кагоцел® и являются одним из ключевых адаптационных звеньев, определяющих резистентность организма пациента к инфекции на фоне приема препарата.

Полученные данные позволяют подтвердить целесообразность включения препарата Кагоцел® в качестве этиотропного лечения ОРВИ у детей старше 6 лет как с первых дней заболевания, так и при позднем начале лечения (на 3-и–4-е сутки с момента начала ОРВИ). 

Поступила / Received 10.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 25.04.2023

Принята в печать / Accepted 28.04.2023

Список литературы / References

- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. 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>. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Lobzin Yu.V., Tatchenko 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>.
- Сафуллин 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(58):57–65. Режим доступа: <file:///Users/Start/Downloads/28-28-PB.pdf>. Safullin T.R., Vahitov H.M., Eremeeva 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(58):57–65. (In Russ.) Available at: <file:///Users/Start/Downloads/28-28-PB.pdf>.
- 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>. Simbirteev 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>.
- Василевский И.В., Лавриненко А.В. Клинико-фармакологическое обоснование применения интерферонов в клинической практике. *Здравоохранение*. 2016;7(7):51–63. Режим доступа: <https://www.zdrav.by/farmakologiya/kliniko-farmakologicheskoe-obosnovanie-primeneniya-interferonov-v-klinicheskoy-praktike/>. Vasilevsky I.V., Lavrinenko A.V. Clinico-pharmacological rationale for the use of interferons in clinical practice. *Healthcare*. 2016;7(7):51–63. (In Russ.) Available at: <https://www.zdrav.by/farmakologiya/kliniko-farmakologicheskoe-obosnovanie-primeneniya-interferonov-v-klinicheskoy-praktike/>.
- Соколова Т.М., Ершов Ф.И. Обзор РНК-интерференция и система интерферона. *Цитокины и воспаление*. 2011;10(4):11–20. Режим доступа: <https://www.citokines.ru/2011/4/Art2.php>. Sokolova T.M., Ershov F.I. RNA-interference and the system of interferon. *Citokiny i Vospalenie*. 2011;10(4):11–20. (In Russ.) Available at: <https://www.citokines.ru/2011/4/Art2.php>.
- 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>. Shulyakov 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>.
- Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Индукторы интерферона: особенности индукции, регуляция продукции и фармакологическая активность. В: Анухтин А.Ф., Анищенко В.В., Бальян В.А., Белов В.В., Быков А.В., Гайнуллина Ю.И. и др. (ред.) *Основные проблемы в современной медицине: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Волгоград, 10 октября 2015 г.* Волгоград: Инновационный центр развития образования и науки; 2015. Выпуск II, с. 236–239. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24315155>. Ershov F.I., Romantsov M.G. Interferon inducers: features of induction, production regulation and pharmacological activity. In: Apukhtin A.F., Anishchenko V.V., Balyazin V.A., Belov V.V., Bykov A.V., Gainullina Yu.I. et al. (eds) *The major challenges to modern medicine: collection of research papers following the results of the international research-to-practice conference*. Volgograd, October 10, 2015, Volgograd: Centre for Innovations in Education and Science; 2015. Issue II, p. 236–239. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24315155>.
- Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешисян Е.С., Парфенов В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С. и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(3):12–21. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21>. Kushnareva M.V., Vinogradova T.V., Keshishian E.S., Parfenov V.V., Koltsov V.D., Bragina G.S. et al. Specific features of the immune status and interferon system of infants. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(3):12–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21>.
- Милованов А.П., Фокина Т.В. Определяющее значение конституциональных интерферонов в онтогенезе человека и животных. *Архив патологии*. 2018;80(6):68–72. <https://doi.org/10.17116/1027-4065-2018-80-6-68-72>. Milovanov A.P., Fokina T.V. The decisive importance of constitutional interferons in human and animal ontogenesis. *Arkhiv Patologii*. 2018;80(6):68–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/1027-4065-2018-80-6-68-72>.
- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Линькова Н.С., Проняева В.Е. Влияние пептидных биорегуляторов и цитокинов на продолжительность жизни и возрастные изменения системы гемостаза (обзор литературы и собственных результатов). *Успехи физиологических наук*. 2013;44(1):39–54. Режим доступа: <https://www.libnauka.ru/journal/uspehi-fiziologicheskikh-nauk/vypusk-1-2013-uspehi-fiziologicheskikh-nauk/vliyanie-peptidnykh-bioregulyatorov-i-tsitokinov-na-prodolzhitelnost-zhizni-i-voznrastnye-izmeneniya-sistemy-gemostaza-obzor-literatury-i-sobstvennykh-rezultatov-uspehi-fiziologicheskikh-nauk/>. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Linkova N.S., Pronyeva V.E. Effect of peptide bioregulators and cytokines on life span and age-related changes of hemostasis. *Uspehi Fiziologicheskikh Nauk*. 2013;44(1):39–54. (In Russ.) Available at: <https://www.libnauka.ru/journal/uspehi-fiziologicheskikh-nauk/vypusk-1-2013-uspehi-fiziologicheskikh-nauk/vliyanie-peptidnykh-bioregulyatorov-i-tsitokinov-na-prodolzhitelnost-zhizni-i-voznrastnye-izmeneniya-sistemy-gemostaza-obzor-literatury-i-sobstvennykh-rezultatov-uspehi-fiziologicheskikh-nauk/>.
- Гаджиев Д.Н., Аллахвердиев В.А., Гаджиев Н.Д. Особенности нарушений в системе цитокинов и перекисного окисления липидов при острых гастроудоденальных язвенных кровотечениях. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(5):686–691. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-686>. Gadzhiev D.N., Allahverdiev V.A., Gadzhiev N.D. Features of disorders of the system of cytokines and lipid peroxidation in acute ulcerative gastroduodenal hemorrhages. *Kazan Medical Journal*. 2017;98(5):686–691. (In Russ.) <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-686>.
- Колтаков И.А., Артюхов В.Г., Шилов С.В., Дельцова О.А., Нгиханга С.М. Исследование структурно-функционального состояния нейтрофилов

- крови человека в условиях воздействия $\alpha 2b$ интерферона. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, биология, фармация*. 2015;(3):59–63. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=vvmcd&ysclid=lhitox0igu536931171>.
- Koltakov I.A., Artyukhov V.G., Shilov S.V., Deltsova O.A., Nghihangva S.M. Study of structural and functional state of human neutrophils under the impact of human interferon A_{2b} . *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry, Biology, Pharmacy*. 2015;(3):59–63. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=vvmcd&ysclid=lhitox0igu536931171>.
13. Borovskaya T.G. Preclinical and Clinical Evidence of Safety of Antiviral Drug with Immunomodulatory Activity. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2018;19(3):271–276. Available at: https://www.researchgate.net/publication/328635126_Preclinical_and_Clinical_Evidence_of_Safety_of_Antiviral_Drug_with_Immunomodulatory_Activity.
14. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Сулейманова З.Я., Закирова А.М., Ахметвалеева Ю.Н. Каскад метаболических нарушений при патологии органов дыхания у детей. *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(3):56–60. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(3\).56-60](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(3).56-60).
Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Suleymanova Z.Ya., Zakirova A.M., Akhmetvaleeva Ju.N. Cascade of metabolic disorders in respiratory organ disorders in children. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny*. 2017;10(3):56–60. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(3\).56-60](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(3).56-60).
15. Лоскутова Е.В., Воронцова И.А., Вахитов Х.М., Сафиуллин Т.Р. Роль дестабилизации процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе гипоксии у недоношенных новорождённых. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(5):803–808. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-803>.
- Loskutova E.V., Vorontsova I.A., Vakhitov K.M., Safiullin T.R. Role of lipid peroxidation and antioxidant defense destabilization in the pathogenesis of hypoxia in premature infants. *Kazan Medical Journal*. 2017;98(5):803–808. (In Russ.) <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-803>.
16. 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*. Казань: МедДок; 2018. 144 с. Режим доступа: <https://e-lib.kazangmu.ru/files/bibl/DOC/249361.pdf>.
Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Bulatov V.P., Osloпов V.N., Gaziev A.R., Vakhitova L.F. *Membrane and metabolic mechanisms in the pathogenesis of respiratory diseases in children*. Kazan: MedDok; 2018. 144 p. (In Russ.) Available at: <https://e-lib.kazangmu.ru/files/bibl/DOC/249361.pdf>.
17. Солугуб 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;89(8):113–119. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017898113-119>.
Sologub T.V., Tsvetkov V.V. Kagocel in the therapy of influenza and acute respiratory viral infections: Data analysis and systematization from the results of preclinical and clinical trials. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(8):113–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2017898113-119>.
18. Логинова С.Я., Щукина В.Н., Савенко С.В., Борисевич С.В. Противовирусная активность препарата Кагоцел® in vitro в отношении вируса SARS-CoV-2. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(3–4):3–6. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-3-4-3-6>.
Loginova S.Y., Shchukina V.N., Savenko S.V., Borisevich S.V. Antiviral Activity of Kagocel® in vitro Against Virus SARS-CoV-2. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2020;65(3–4):3–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-3-4-3-6>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Х.М. Вахитов, Р.Н. Мамлеев**
 Концепция и дизайн исследования – **Х.М. Вахитов, Р.Н. Мамлеев**
 Написание текста – **Х.М. Вахитов, Р.Н. Мамлеев, Л.Ф. Вахитова**
 Сбор и обработка материала – **Р.Н. Мамлеев, Л.Ф. Вахитова**
 Обзор литературы – **Л.Ф. Вахитова**
 Анализ материала – **Р.Н. Мамлеев, Л.Ф. Вахитова**
 Статистическая обработка – **Р.Н. Мамлеев**
 Редактирование – **Х.М. Вахитов, Р.Н. Мамлеев**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Х.М. Вахитов, Р.Н. Мамлеев**

Authors' contribution:

The concept of the article – **Khakim M. Vakhitov, Raushan N. Mamleev**
 The concept and design of the study – **Raushan N. Mamleev, Khakim M. Vakhitov**
 Text development – **Khakim M. Vakhitov, Raushan N. Mamleev, Lilia F. Vakhitova**
 Collection and processing of material – **Raushan N. Mamleev, Lilia F. Vakhitova**
 Literature review – **Lilia F. Vakhitova**
 Analysis of the material – **Raushan N. Mamleev, Lilia F. Vakhitova**
 Statistical processing – **Raushan N. Mamleev**
 Editing – **Khakim M. Vakhitov, Raushan N. Mamleev**
 Approval of the final version of the article – **Raushan N. Mamleev, Khakim M. Vakhitov**

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
Мамлеев Раушан Нурович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; r.mamleev@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

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
Raushan N. Mamleev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; r.mamleev@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