

Повышение противогриппозной эффективности Осельтамивира (Тамифлю®) и Умифеновира (Арбидола®) путём сочетанного применения с Кагоцелом®

А. Ф. ПОПОВ¹, А. И. СИМАКОВА¹, К. А. ДМИТРЕНКО¹, М. Ю. ЩЕЛКАНОВ^{2,3}

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток

² Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

³ Биолого-почвенный институт Дальневосточного отделения, Владивосток

Increased Anti-influenza Efficacy of Oseltamivir (Tamiflu®) and Umifenovir (Arbidol®) by Combined Use with Kagocel®

A. F. POPOV¹, A. I. SIMAKOVA¹, K. A. DMITRENKO¹, M. YU. SHCHELKANOV²

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok

² Far Eastern Federal University, Vladivostok

³ The Biological and Soil Institute of the Far Eastern Branch, Vladivostok

Проведено открытое проспективное сравнительное исследование эффективности монотерапии гриппа противовирусным препаратом в сравнении с комбинированной терапией двух противовирусных препаратов с разным механизмом действия (в рамках зарегистрированных для препаратов показаний к их медицинскому применению) у 200 больных гриппом А (H1N1) pdm09. У всех больных клинический диагноз был подтверждён индикацией вируса в назофарингеальных смывах методом полимеразной цепной реакции с предварительной обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени. Все пациенты случайным образом были разделены на 4 группы по 50 человек, были равнозначны по срокам поступления в стационар, возрасту, полу и срокам лечения от начала заболевания. Группа 1 получала монотерапию Умифеновиром по 800 мг/сут в 4 приёма на протяжении 5 дней; группа 2 — монотерапию Осельтамивиром по 150 мг/сут в два приёма в течение 5 дней; группа 3 — Умифеновир по описанной схеме в сочетании с Кагоцелом по 72 мг/сут в 3 приёма первые 2 дня и 36 мг/сут в 3 приёма в последующие 2 дня; группа 4 — Осельтамивир по описанной схеме в сочетании с Кагоцелом по 72 мг/сут в 3 приёма первые 2 дня и 36 мг/сут в 3 приёма в последующие 2 дня. Критериями клинической эффективности противовирусной терапии были сроки нормализации температуры, уменьшения интоксикации, катаральных симптомов, частоты основных клинических проявлений и частоты развития осложнений — после окончания лечения по сравнению с состоянием до его начала. При оценке длительности симптоматики конечной точкой считали отсутствие проявлений симптомов болезни в течение 24 ч. Исследование показало, что сочетание этиотропных препаратов Осельтамивира (Тамифлю®) и Умифеновира (Арбидола®) с противовирусным средством Кагоцел® позволяет существенно повысить терапевтическую эффективность по сравнению с соответствующей монотерапией, что выражается в снижении частоты проявления основных клинических показателей, сокращении продолжительности клинических симптомов и уменьшения частоты развития осложнений. Отмечена хорошая переносимость лечения пациентами.

Ключевые слова: грипп, химиотерапия, сочетанная терапия, этиотропный препарат, индуктор интерферонов, Осельтамивир, Умифеновир, Кагоцел.

An open prospective comparative study of the efficacy of influenza monotherapy with antiviral drug versus combination therapy of two antiviral drugs with different mechanisms of action (within the limits of registered medical use for the drug) was performed in 200 patients with influenza A (H1N1) pdm09. In all patients, the clinical diagnosis was confirmed by the indication of the virus in nasopharyngeal washings by polymerase chain reaction with pre-reverse transcription (RT-PCR) in real time. All patients were randomly divided into 4 groups of 50 people, they were equivalent in terms of admission to hospital, age, sex, and the length of treatment from the onset of the disease. Group 1 received monotherapy with Umifenovir 800 mg/day in 4 divided doses for 5 days; Group 2 — monotherapy with Oseltamivir 150 mg/day in two doses for 5 days; Group 3 — Umifenovir according to the described scheme in combination with Kagocel 72 mg/day in 3 doses for the first 2 days and 36 mg/day in 3 doses in the following 2 days; Group 4 — Oseltamivir according to the described scheme in combination with Kagocel 72 mg/day in 3 doses for the first 2 days and 36 mg/day in 3 doses in the following 2 days. Criteria for the clinical efficacy of antiviral therapy were the time of temperature normalization, decrease of intoxication, catarrhal symptoms, frequency of the main clinical manifestations, and the frequency of complications development after the end of treatment in comparison with the state before it began. In assessing the duration of the symptomatology, the end point was the absence of symptoms of the disease within 24 hours. The study showed that the combination of etiotropic drugs Oseltamivir (Tamiflu®) and Umifenovir (Arbidol®) with the antiviral agent Kagocel® makes it possible to significantly improve the therapeutic efficacy compared with the corresponding monotherapy, which is expressed by a decrease in the frequency of manifestation of the main clinical indicators, a reduction in the duration of clinical symptoms, and a decrease in the frequency of complications. Good tolerability of treatment by patients was noted.

Keywords: influenza, chemotherapy, combined therapy, etiotropic drug, interferon inductor, Oseltamivir, Umifenovir, Kagocel.

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Попов Александр Фёдорович,
690002 Владивосток, ул. Острякова, д. 2, ТГМУ

Введение

Грипп (заболевание, этиологически связанное с представителями *Influenza virus A, B* и *C* из семейства *Orthomyxoviridae*) и другие острые респираторные инфекции вирусной этиологии являются наиболее массовыми социально-значимыми заболеваниями. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), несмотря на массовую вакцинацию против гриппа в развитых странах, только тяжёлыми формами гриппа в мире ежегодно заболевают 3—5 млн человек. Заболеваемость гриппом и другими ОРВИ в РФ оценочно составляет 20—40 млн человек в год, из них 40—60% — дети. Гриппозная инфекция играет важную роль в обострении хронических заболеваний и развитии осложнений, нередко являющихся причиной смерти больных: показано, что наличие хронических сердечно-сосудистых или лёгочных заболеваний повышает риск летального исхода при гриппе в десятки раз [1—7].

Противогриппозные препараты являются необходимым элементом системы контроля эпидемического процесса по ряду причин. Во-первых, охват населения вакцинацией не является достаточным даже в развитых странах. Во-вторых, вакцины не защищают от заражения — они снижают риск возникновения тяжёлых форм заболевания, осложнений и летального исхода, поэтому не могут полностью исключить заболеваемость гриппом. В-третьих, эпидемический процесс может вызываться различными вариантами вирусов гриппа, и штаммовый состав современных трёх- или четырёхкомпонентных вакцин, который обновляется ВОЗ дважды в год (один раз для Северного, один — для Южного полушария), не может гарантированно соответствовать актуальным эпидемическим штаммам. В-четвёртых, под действием коллективного иммунитета происходит селекция эскейп-мутантов вируса («генетический дрейф»), так что к концу эпидсезона вирусы гриппа могут заметно отличаться от своих предшественников в начале того же эпидсезона. В-пятых, в результате генетической реассортации и адаптации вируса гриппа А птичьего происхождения к клеткам млекопитающих возможно появление вирусных вариантов совершенно новых субтипов с пандемическим потенциалом, разработка вакцин против которых потребует определённого времени — не менее двух-трёх месяцев, во время которых химиотерапия будет единственным средством сдерживания распространения заболевания [1, 4, 6, 8].

Этиотропные препараты являются основой противовирусной химиотерапии. Однако их широкое внедрение в клиническую практику чревато постепенной селекцией резистентных вирусных штаммов. Поэтому, какие бы эффективные химиотерапевтические схемы ни были доступны

в настоящее время, необходимо проводить постоянные исследования по поиску новых и оптимизации использования существующих химиопрепаратов [4, 6—12]. По мнению некоторых специалистов [5], одним из возможных способов преодоления резистентности является комбинированное применение противовирусных препаратов с различными механизмами действия. Преимущество над монотерапией в этом случае может заключаться не только в синергизме действия, но и в сложности формирования генетического барьера для возникновения резистентности, которая в этом случае требует наличия множественных мутаций в генетической структуре вируса.

Настоящее исследование посвящено сравнительной оценке терапевтической эффективности Осельтамивира (Тамифлю®) и Умифеновира (Арбидола®) при монотерапии и в комбинации с Кагоцелом®.

Материал и методы

Пациенты. Включённые в исследование пациенты, находившиеся на лечении в Краевой клинической больнице № 2 г. Владивостока в период с декабря 2013 г. по март 2016 г. Из 200 человек в возрасте от 21 до 60 лет ($26,5 \pm 4,6$ лет), 100 человек (50%) составляли мужчины ($21—60$ лет; $31,2 \pm 4,2$ лет) 100 человек (50%) — женщины ($23—60$ лет; $34,3 \pm 4,3$ лет). Больные гриппом беременные женщины в исследование не включались. У всех пациентов отсутствовала вакцинация против гриппа, имелся клинический диагноз «Грипп, среднетяжёлая форма». Наличие инфекции гриппа А было подтверждено с помощью обследования назофарингеальных смывов методом полимеразной цепной реакции с предварительной обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени. Пациенты госпитализировались в различные сроки от начала болезни: от нескольких часов до 3 суток.

Химиопрепараты. Умифеновир (Арбидол®) применяли в форме таблеток 100 мг («Фармстандарт», Россия) при монотерапии по следующей схеме: 200 мг 4 раза / сут в течение 5 сут. Осельтамивир (Тамифлю®) применяли в форме капсул 75 мг («Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд», Швейцария) при монотерапии по следующей схеме: 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 сут. Кагоцел® (не имеет МНН, только торговое наименование) применяли в форме таблеток 12 мг («Ниармедик Фарма», Россия) только в сочетании с Умифеновиром или Осельтамивиром (см. выше) по схеме: 24 мг 3 раза / сут в течение первых суток, 12 мг 3 раза в сутки в течение последующих суток.

Дизайн исследования эффективности противовирусных препаратов: проспективное открытое сравнительное. Все пациенты были после подписания формы Информированного согласия на участие в исследовании случайным образом разделены на 4 группы по 50 человек. Группа 1 (30 мужчин, 20 женщин; возраст $28,1 \pm 2,7$ лет; сроки госпитализации от начала заболевания $2,0 \pm 0,5$ сут) получила монотерапию Умифеновиром; группа 2 (23 мужчины, 27 женщин; $29,2 \pm 3,1$ лет; $2,7 \pm 0,8$ сут) — монотерапию Осельтамивиром; группа 3 (26 мужчин, 24 женщины; $23,6 \pm 2,9$ лет; сроки — $1,9 \pm 0,6$ сут.) — комбинированную терапию Умифеновиром и Кагоцелом®; группа 4 (21 мужчина, 29 женщин; $26,8 \pm 3,0$ лет; сроки — $1,7 \pm 0,6$ сут) — терапию Осельтамивиром и Кагоцелом®. Группу контроля не формировали по этическим соображениям.

Критерии клинической эффективности противовирусных препаратов: сроки нормализации температуры, уменьшение интоксикации, катаральных симптомов, частоты основных

клинических проявлений и частоты развития осложнений после окончания лечения по сравнению с состоянием до начала лечения. При оценке длительности симптомов конечной точкой считали их отсутствие в течение 24 ч.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов эмпирического (вычисление средних значений и среднеквадратических отклонений) и параметрического (*t*-критерий Стьюдента) подходов [13] с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 («StatSoft», США).

Результаты исследования

Течение гриппа во всех группах пациентов характеризовалось типичными клиническими проявлениями [3–7]. Клиника характеризовалась острым началом (100%), быстрым подъёмом температуры до субфебрильных (34,5%) или фебрильных (65,5%) значений. В острый период заболевания до начала лечения у больных регистрировали симптомы общей интоксикации: слабость (100%), головная боль (70%), миалгия (61%), снижение аппетита (54%), реже регистрировали боли в глазных яблоках (9%). С первого–второго дня болезни у большинства больных имели место катаральные симптомы: насморк (89%), кашель (72%), боли в горле (44%). Картина периферической крови в разгар болезни характеризовалась нормоцито-

зом (71%), реже отмечались лейкопения (15,5%) и лейкоцитоз (13,5%). Клинические показатели до начала лечения во всех четырёх группах пациентов были сопоставимы.

Побочных эффектов в процессе применения химиотерапии во всех группах пациентов выявлено не было. Снижение частоты клинических проявлений гриппа после окончания лечения представлено в табл. 1, продолжительность основных симптомов заболевания — в табл. 2, частота возникновения осложнений — в табл. 3.

Обсуждение результатов

Каждая стадия жизненного цикла вируса гриппа А может стать мишенью для действия противовирусных химиопрепаратов. Однако под действием селективного прессинга со стороны химиопрепарата вирусная популяция постепенно обогащается резистентными вирусными вариантами, и этот эффект проявляется на всех уровнях системной организации — от отдельной инфицированной клетки до крупных человеческих популяций [1, 2, 4–6, 9–12, 14–16]. Последний эффект является наиболее нежелательным, поскольку резко снижает возможности химиоте-

Таблица 1. Частота клинических проявлений гриппа (в %) до начала и после окончания химиотерапии*

Синдром	Симптом	Группы до начала лечения				Группы после окончания лечения			
		1-я	2-я	3-я	4-я	1-я	2-я	3-я	4-я
Температура	Субфебрильная (37,0–37,9°C)	36	32	34	36	4	—	—	—
	Фебрильная (38,0°C и выше)	64	68	66	64	—	—	—	—
Общая интоксикация	Слабость	100	100	100	100	8	2	—	2
	Головная боль	60	72	80	68	—	—	—	—
	Боль в глазных яблоках	10	14	6	6	4	2	—	4
	Миалгия	62	76	76	30	—	4	—	—
	Снижение аппетита	54	64	50	48	8	2	2	2
Симптоматика	Кашель	72	86	70	60	6	4	—	2
	Насморк	96	86	80	94	4	—	—	—
	Боль в горле	50	42	36	48	—	4	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 3: * Пациенты группы 1 получали монотерапию Умифеновиром; группы 2 — монотерапию Осельтамивиром; группы 3 — сочетанную терапию Умифеновиром и Кагоцелом®; группы 4 — сочетанную терапию Осельтамивиром и Кагоцелом®. В каждой группе было по 50 пациентов.

Таблица 2. Продолжительность клинических проявлений гриппа в зависимости от проводимой противовирусной терапии

Показатель	Продолжительность*, сут			
	группа 1	группа 2	группа 3	группа 4
Лихорадка	6,0±0,9	3,3±0,6	2,0±0,6	1,9±0,5
Общая интоксикация	5,2±0,5	4,0±0,5	3,0±0,6	2,3±0,6
Катаральный синдром	8,2±0,8	5,8±0,6	3,3±0,7	3,3±0,5

Примечание. * Формат представления данных: среднее значение ± математическое ожидание дисперсии.

Таблица 3. Частота возникновения осложнений при гриппе в зависимости от проводимой противовирусной терапии

Осложнение	Встречаемость, %			
	группа 1	группа 2	группа 3	группа 4
Пневмония	10	6	0	2
Миокардит	2	0	0	0
Синусит	8	6	2	2

рапии как инструмента контроля эпидемического процесса. В целях снижения интенсивности формирования резистентных вирусных штаммов рекомендуется использовать сочетания этиотропных химиопрепаратов с различным механизмом действия или же комбинацию этиотропного и иммуномодулирующего препарата [4–6, 14].

Умифеновир (Арбидол®) первоначально рассматривался как иммуностимулятор, повышающий активность фагоцитов и нормализующий абсолютные и относительные показатели иммунокомпетентных клеток [17, 18]. Именно в этом качестве Арбидол® был введен в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» Распоряжением Правительства Российской Федерации от 30.12.2009 № 2135 р. Однако в последнее десятилетие накопились экспериментальные данные о том, что Умифеновир обладает прямым ингибирующим действием на репродукцию вируса гриппа А, нарушая процесс слияния мембран вириона и эндосомы, и тем самым ингибируя проникновение нуклеопротеида в цитоплазму клетки-мишени [4, 6, 14, 19–22].

Осельтамивир (Тамифлю®) является ингибитором вирусной нейраминидазы, тетрамеры которой формируют пепломеры на поверхности вириона и основная функция которых заключается в ферментативном отщеплении терминального остатка нейраминовой кислоты от гликанов, способных выступать в качестве рецепторов для вирусного гемагглютинаина. Последнее необходимо для открепления от «ложных клеточных рецепторов» и почкования дочерних вирионов от инфицированной клетки [4, 6, 14, 23, 24].

Кагоцел — противовирусный препарат, основным механизмом действия которого является способность индуцировать в организме продукцию собственных интерферонов. Активное вещество Кагоцел — сополимер госсипола с карбоксиметилцеллюлозой (госсипол — природный полифенол, получаемый из хлопчатника), он имеет способность стимулировать продукцию интерферона-альфа и интерферона-бета, обладающих высокой противовирусной активностью [6, 15, 25–28].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что Умифеновир обладает меньшей терапевтической эффективностью в отношении вируса гриппа А по сравнению с Осельтамивиром: длительность лихорадки (см. табл. 2) и частота развития пневмоний (см. табл. 3) в группе 1 статисти-

чески достоверно превышает эти показатели для группы 2 ($p < 0,05$ и $p < 0,05$, соответственно). В период реконвалесценции в первой группе в сравнении с группой 2 чаще сохранялись такие симптомы, как субфебрильная температура, снижение аппетита, ринит ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$, соответственно).

Введение в терапевтическую схему индуктора интерферонов препарата Кагоцел® по сравнению с соответствующей монотерапией Осельтамивиром и Умифеновиром позволяет сократить длительность лихорадки (см. табл. 2) (для групп 1 и 3 $p < 0,0005$; для групп 2 и 4 $p < 0,005$), общей интоксикации (для групп 1 и 3 — $p < 0,05$; для групп 2 и 4 — $p < 0,05$) и катарального синдрома: для групп 1 и 3 — $p < 0,05$; для групп 2 и 4 — $p < 0,05$, снизить частоту возникновения пневмоний ($p < 0,05$) и синуситов ($p < 0,05$). Также применение комбинированной терапии позволило снизить частоту сохранения в период реконвалесценции таких симптомов, как слабость: для групп 1 и 3 — $p < 0,05$; для групп 2 и 4 — $p < 0,05$, снижение аппетита (для групп 1 и 3 — $p < 0,05$), кашель: для групп 1 и 3 — $p < 0,05$; для групп 2 и 4 — $p < 0,05$.

Наиболее выраженным синергичное действие Кагоцела® было отмечено при его сочетании с Умифеновиром (группа 3 в табл. 1–3). При этом, практически все показатели группы 3 оказались сопоставимы (неотличимы статистически достоверно) от аналогичных показателей группы 4 (см. табл. 1–3), получавшей комбинированную терапию Осельтамивиром и Кагоцелом®.

Таким образом, сочетание этиотропных препаратов Осельтамивира (Тамифлю®) и Умифеновира (Арбидола®) с Кагоцелом® позволяет существенно повысить терапевтическую эффективность по сравнению с соответствующей монотерапией, что выражается в снижении частоты основных клинических показателей, сокращении продолжительности клинических симптомов и уменьшении частоты развития осложнений.

Следует отметить хорошую переносимость проводимой терапии больными. Не были зарегистрированы нежелательные явления, со стороны лабораторных показателей негативные изменения также не отмечены.

Источники финансирования работы: ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС»

ЛИТЕРАТУРА

1. Малеев В.В. «Новые» респираторные инфекции. Инфекционные болезни 2005; 3 (4): 5–7. / Maleev V.V. «Novye» respiratornye infekcii. Infekcionnye bolezni 2005; 3 (4): 5–7. [in Russian]
2. Щелканов М.Ю., Федякина И.Т., Прошина Е.С., Пономаренко Р.А., Львов Д.Н., Чумаков В.М. и др. Таксономическая структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы. Вестник РАМН 2011; 5: 12–19. / Shhelkanov M.Ju., Fedjakina I.T., Proshina E.S., Ponomarenko R.A., Lvov D.N., Chumakov V.M. i dr. Taksonomicheskaja struktura Orthomyxoviridae: sovremennoe sosto-

janie i blizhajshie perspektivy. Vestnik RAMN 2011; 5: 12–19. [in Russian]

3. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Лаврищева В.В., Самохвалов Е.И. и др. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжёлых форм заболевания. Тер архив 2011; 83 (9): 48–53. / Kolobuhina L.V., Merkulova L.N., Shhelkanov M.Ju., Burceva E.I., Lavrishheva V.V., Samohvalov E.I. i dr. Pandemicheskij gripp v Rossii: otlichitel'nye osobennosti klinicheskogo techenija i otsutstvie rannej jetiotropnoj terapii kak faktor riska razvitija tjazholyh form zabolevanija. Ter arhiv 2011; 83 (9): 48–53. [in Russian]

4. Шелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Грипп: история, клиника, патогенез. Леч врач 2011; 10: 33–38. / *Shhelkanov M.Ju., Kolobuhina L.V., L'vov D.K.* Gripp: istorija, klinika, patogenez. Lech vrach 2011; 10: 33–38. [in Russian]
5. Малеев В.В., Селькова Е.П., Простяков И.В., Осипова И.А. Фармако-эпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/2011 гг. Инфекц бол 2012; 10 (3): 15–23. / *Maleev V.V., Sel'kova E.P., Prostjakov I.V., Osipova I.A.* Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie techenija gripa i drugih ORVI v sezone 2010/2011 gg. Infekc bol 2012; 10 (3): 15–23. [in Russian]
6. Львов Д.К., ред. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА; 2013. / *L'vov D.K., red.* Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnye infekcii cheloveka i zhivotnyh. M.: MIA; 2013. [in Russian]
7. Попов А.Ф., Симакова А.И., Дмитренко К.А. Клиника гриппа, вызванная разными серотипами вируса. Эпидемиол инфекц бол 2015; 6: 39–43. / *Popov A.F., Simakova A.I., Dmitrenko K.A.* Klinika gripa, vyzvannaja raznymi serotipami virusa. Jependiol infekc bol 2015; 6: 39–43. [in Russian]
8. Шелканов М.Ю., Львов Д.К. Генотипическая структура рода Influenza A virus. Вестник РАМН 2011; 5: 19–23. / *Shhelkanov M.Ju., L'vov D.K.* Genotipicheskaja struktura roda Influenza A virus. Vestnik RAMN 2011; 5: 19–23. / *Shhelkanov M.Ju., L'vov D.K.* Genotipicheskaja struktura roda Influenza A virus. Vestnik RAMN 2011; 5: 19–23. [in Russian]
9. Шибнев В.А., Гараев Т.М., Финогенова М.П., Шевченко Е.С., Бурцева Е.И. Новые производные адамантана, способные преодолеть резистентность вируса гриппа А (H1N1) pdm09 и А (H3N2) к «ремантидину». Бюлл экспер биол мед 2012; 153 (2): 200–202. / *Shibnev V.A., Garaev T.M., Finogenova M.P., Shevchenko E.S., Burceva E.I.* Novye proizvodnye adamantana, sposobnye preodolet' rezistentnost' virusa gripa A (H1N1) pdm09 i A (H3N2) k «remantadinu». Bjull jekspier biol med 2012; 153 (2): 200–202. [in Russian]
10. Шелканов М.Ю., Шибнев В.А., Финогенова М.П., Федякина И.Т., Гараев Т.М., Маркова Н.В., Кирилов И.М. Противовирусная активность производных адамантана в отношении вируса гриппа А (H1N1) pdm2009 на модели *in vivo*. Вопр вирусол 2014; 59 (2): 37–40. / *Shhelkanov M.Ju., Shibnev V.A., Finogenova M.P., Fedjakina I.T., Garaev T.M., Markova N.V., Kirilov I.M.* Protivovirusnaja aktivnost' proizvodnyh adamantana v otnoshenii virusa gripa A (H1N1) pdm2009 na modeli *in vivo*. Voпр virusol 2014; 59 (2): 37–40. [in Russian]
11. Li T.C., Chan M.C., Lee N. Clinical Implications of Antiviral Resistance in Influenza. Viruses 2015; 7 (9): 4929–4944.
12. Naesens L., Stevaert A., Vanderlinden E. Antiviral therapies on the horizon for influenza. Curr Opin Pharmacol 2016; 30: 106–115.
13. Феллер В. Введение в теорию вероятностей и её приложения. В 2-х т. М.: Мир; 1984. / *Feller V.* Vvedenie v teoriju verojatnostej i ejo prilozhenija. V 2-h t. M.: Mir; 1984. [in Russian]
14. Зарубаев В.В., Анфимов П.М., Штро А.А., Гаршинина А.В., Мелешкина И.А., Мелешкина И.А. и др. Вопр вирусол 2012; 57 (6): 30–36. / *Zarubaev V.V., Anfimov P.M., Shtro A.A., Garshinina A.V., Meleshkina I.A., Meleshkina I.A. i dr.* Voпр virusol 2012; 57 (6): 30–36. [in Russian]
15. Шелканов М.Ю., Попов А.Ф., Симакова А.И., Зенин И.В., Прошина Е.С., Кириллов И.М. и др. Патогенез гриппа: механизмы модуляции белками возбудителя. Журн инфектол 2015; 7 (2): 31–46. / *Shhelkanov M.Ju., Popov A.F., Simakova A.I., Zenin I.V., Proshina E.S., Kirillov I.M. i dr.* Patogenez gripa: mehanizmy moduljacii belkami vzbuditelja. Zhurn infektol 2015; 7 (2): 31–46. [in Russian]
16. Tanner E.J., Kirkegaard K.A., Weinberger L.S. Exploiting genetic interference for antiviral therapy. PLoS Genet 2016; 12 (5): e1005986.
17. Глушков Р.Г., Гуськова Т.А., Крылова Л.Ю., Николаева И.С. Механизмы иммуномодулирующего действия арбидола. Вестник РАМН 1999; 3: 36–40. / *Glushkov R.G., Gus'kova T.A., Krylova L.Ju., Nikolaeva I.S.* Mehanizmy immunomodulirujushhego dejstvija arbidola. Vestnik RAMN 1999; 3: 36–40. [in Russian]
18. Семенов Т.А., Селькова Е.П., Готвянская Т.П., Гайдаренко А.Д., Полежаева Н.А., Евсеева Л.Ф., Николаева О.Г. Показатели иммунного статуса при специфической и неспецифической профилактики гриппа у лиц пожилого возраста. ЖМЭИ 2005; 6: 24–28. / *Semenov T.A., Sel'kova E.P., Gotvjanskaja T.P., Gajdarenko A.D., Polezhaeva N.A., Evseeva L.F., Nikolaeva O.G.* Pokazateli immunnogo statusa pri specificheskoj i nespecificheskoj profilaktike gripa u lic pozhilogo vozrasta. ZhMJEI 2005; 6: 24–28. [in Russian]
19. Boriskin Y., Leneva I., Pecheur E., Polyak S. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. Current Med Chem 2008; 15: 997–1005.
20. Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. Antiviral Res 2009; 81 (2): 132–140.
21. Teissier E., Zandomeneghi G., Loquet A., Lavillette D., Lavergne J.P., Montserret R. et al. Mechanism of inhibition of enveloped virus membrane fusion by the antiviral drug arbidol. PLoS One 2011; 6 (1): e15874.
22. Blaising J., Levy P.L., Polyak S.J., Stanifer M., Boulant S., Pecheur E.I. Arbidol inhibits viral entry by interfering with clathrin-dependent trafficking. Antiviral Res 2013; 100 (1): 215–219.
23. Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Шелканов М.Ю. Осельтамивир (Тамифлу™): возможность высокоэффективного лечения гриппа. Русс мед журн 2008; 16 (2): 69–73. / *Burceva E.I., Kolobuhina L.V., Merkulova L.N., Shhelkanov M.Ju.* Osel'tamivir (Tamiflu™): vozmozhnost' vysokoeffektivnogo lechenija gripa. Russ med zhurn 2008; 16 (2): 69–73. [in Russian]
24. Jefferson T., Jones M.A., Doshi P., Del Mar C.B., Hama R., Thompson M.J. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014; 4: CD008965.
25. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Вирусы гриппа и система интерферона. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: Медицина; 2005. / *Ershov F.I., Kiselev O.I.* Virusy gripa i sistema interferona. Interferony i ih induktory (ot molekul do lekarstv). M.: Medicina; 2005. [in Russian]
26. Вартанян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. Дет инфекц 2011; 10 (1): 36–41. / *Vartanjan R.V., Sergeeva E.M., Cheshik S.G.* Ocenka terapevticheskoj jeffektivnosti preparata Kagocel® u detej mladshego i doskol'nogo vozrasta s ostrymi respiratornymi virusnymi infekcijami. Det infekc 2011; 10 (1): 36–41. [in Russian]
27. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А., Шелканов М.Ю., Исаева Е.И., Шестакова О.М. и др. Применение местной интерферонотерапии в комплексном лечении гриппа, осложнённого ангиной / В сб.: Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., ред. Интерферон-2011. М.: 2012; 174–181. / *Kolobuhina L.V., Merkulova L.N., Malyshev N.A., Shhelkanov M.Ju., Isaeva E.I., Shestakova O.M. i dr.* Primenenie mestnoj interferonoterapii v kompleksnom lechenii gripa, oslozhnjonnogo anginoj / V sb.: Ershov F.I., Narovljanskij A.N., red. Interferon-2011. M.: 2012; 174–181. [in Russian]
28. Berry C.M. Understanding Interferon Subtype Therapy for Viral Infections: Harnessing the Power of the Innate Immune System. Cytokine Growth Factor Rev 2016; 31: 83–90.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Попов Александр Фёдорович — д.м.н., профессор; профессор кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, Владивосток

Симакова Анна Ивановна — д.м.н., доцент; заведующая кафедрой инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, Владивосток

Дмитренко Ксения Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, Владивосток

Шелканов Михаил Юрьевич — д.б.н., доцент; заведующий лабораторией экологии микроорганизмов Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия; заведующий лабораторией вирусологии Биолого-почвенного института Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток