

Использование в педиатрической практике препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b в лекарственной форме суппозитории ректальные: кому? когда? какие?

Full-text papers at core.ac.uk

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

В работе представлен обзор применяемых на практике ректальных суппозиториев, содержащих интерферон альфа-2b. Выделены особенности и различия в содержащихся вспомогательных веществах. Представлен спектр заболеваний в детской практике, при которых показано применение рекомбинантных интерферонов альфа-2b в форме ректальных суппозиториев.

Ключевые слова: суппозитории ректальные, интерферон альфа-2b, ВИФЕРОН

The use in pediatrics of recombinant interferon alfa-2b preparations in the dosage form rectal suppositories: whom? when? which ones?

M. S. Savenkova, M. P. Savenkov

Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper presents the indications and main differences of frequently used rectal suppositories containing interferon alpha-2b. The features and differences in the contained excipients are highlighted. A range of diseases in children's practice is presented, in which candles are shown VIFERON®, Kipferon®, Genferon light®

Keywords: rectal suppositories, interferon alpha-2b, VIFERON

Для цитирования: М. С. Савенкова, М. П. Савенков. Использование в педиатрической практике препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b в лекарственной форме суппозитории ректальные: кому? когда? какие? Детские инфекции. 2021; 20(1):45-49. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-45-49

For citation: M. S. Savenkova, M. P. Savenkov. The use in pediatrics of recombinant interferon alfa-2b preparations in the dosage form rectal suppositories: whom? when? which ones? Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(1):45-49. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-45-49

Информация об авторах:

Савенкова Марина Сергеевна (Marina Savenkova), д.м.н., профессор кафедры функциональной диагностики, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Главный внештатный инфекционист ТИНАО, Москва, Россия; MD, Professor of the Department of functional diagnostics of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; mpsavenkov@mail.ru, orcid.org/0000-0002-1648-8683

Савенков Михаил Петрович (M. Savenkov), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой функциональной диагностики, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; MD, Professor of the Department of functional diagnostics of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; mpsavenkov@mail.ru, orcid.org/0000-0002-3428-1459

Интерфероны (ИФН) — общее название веществ белковой природы, являющихся естественными медиаторами иммунной системы. Интерфероны относятся к классу цитокинов — небольших пептидных молекул, используемых клетками для передачи информации [1].

Различают 3 типа ИФН в зависимости от типа специфических клеточных мембранных рецепторов: ИФН I типа к ним относятся ИФН- α , ИФН- β и ИФН- ω , ИФН II типа (ИФН- γ), ИФН III типа (ИФН- λ). ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ω обладают явно выраженными противовирусными свойствами. ИФН II типа — ИФН- γ обладает слабо выраженными противовирусными свойствами, главной функцией ИФН- γ можно назвать иммуномодулирующее воздействие. ИФН III типа — ИФН- λ открыт около 20 лет назад и пока мало изучен. По свойствам наиболее близок к ИФН I типа, но экспрессия рецептора к ИФН- λ отмечается только у отдельной группы клеток и носит тканеспецифический характер [1, 2].

ИФН I типа играют ведущую роль в защите организма от вирусных инфекций. ИФН α/β вырабатываются в организме в ответ на внедрение объектов с признаками чужеродной генетической информации и начинают действовать намного раньше механизмов специфического иммунного ответа. Продукцию интерферона I типа, в частности ИФН- α можно наблюдать через 30–40 минут после внедрения вируса в клетку, при этом в периферической крови увеличение концентрации этого цитокина можно определить уже через 2–8 часов от начала вирусной атаки. ИФН- α является первым фактором противовирусного ответа, проявляющим свою активность буквально с первых минут и часов от начала инфекционного процесса [3].

ИФН- α обладает универсальной активностью как в отношении ДНК-, так и в отношении РНК-содержащих вирусов. Однако активность ИФН заключается не в прямом вирулицидном действии на вирус, а за счет активации выработки других молекул, которые в свою очередь препятствуют проникновению вирусов в клетку,

Таблица 1. Показатели интерферонового статуса альфа-ИФН и гамма-ИФН в сыворотке крови у детей 1-ой группы (ЧБД) и 2-ой группы (ЭБД) [10]

Table 1. Indicators of interferon status of alpha-IFN and gamma-IFN in blood serum in frequently ill children of the 1st group and occasionally ill children of the 2nd group

Показатель	Вариант состояния	Группа 1 (ЧБД), n (%)	Группа 2 (ЭБД), n (%)	P ¹
альфа-ИФН (IFN-α)	Норма	29 (24,2)	15 (65,2)	0,0003
	Недостаточность I степени	53 (44,2)	5 (21,8)	0,076
	Недостаточность II степени	38 (31,6)	3 (13,0)	0,119
гамма-ИФН (IFN-γ)	Норма	2 (1,7)	5 (21,7)	0,0004
	Недостаточность I степени	101 (84,2)	17 (73,9)	0,375
	Недостаточность II степени	17 (14,2)	1 (4,2)	0,338

1 — χ^2 с поправкой Йетса

блокируют синтез нуклеиновых кислот, трансляцию вирусных белков и сборку вирионов. ИФН-α обладает опосредованными антибактериальными свойствами за счет проявляемой им иммуномодулирующей активности через стимуляцию экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I и II класса и усиление естественной цитотоксичности и активности НК-клеток, регуляцию процессов антителообразования, стимуляцию фагоцитоза [2, 3].

Первоначально для клинической практики использовались препараты ИФН-α природного происхождения, выделенные из крови человека. В дальнейшем, при освоении биотехнологии стал доступен способ получения рекомбинантного интерферона альфа путем биосинтеза в культуре модифицированного микроорганизма *Escherichia coli*, в генетический аппарат которого встроен ген, ответственный за выработку ИФН-α человека. Препараты рекомбинантного ИФН-α доступны для применения в различных лекарственных формах как для местного, так и для системного действия [5]. Среди лекарственных форм для системного применения следует особо выделить ректальные суппозитории, как наиболее удобную лекарственную форму для педиатрической практики [6].

Возможности использования ИФН-α в педиатрической практике были показаны в исследованиях, проведенных профессором В.В. Малиновской по изучению возрастных особенностей системы интерферона. Изучение системы интерферона в онтогенезе позволило установить принципиальные различия функций интерферона на разных этапах развития организма: установлено, что в различные периоды продуцируются интерфероны, отличные по структуре и биологическому действию. Доказано, что у новорожденных детей и детей первых месяцев жизни продуцируется «ранний интерферон», который обладает более низкими противовирусными и антипролиферативными свойствами. Способность к продукции ИФН-α у детей раннего возраста в несколько раз превышает таковую у взрослых, однако, из-за сниженной активности «ранний интерфе-

рон» не способен обеспечить надежную противовирусную и иммуномодулирующую активность. У детей от 1 года до 3 лет, биологические эффекты эндогенных интерферонов полноценны и соответствуют таковым у взрослых, однако способность к продукции резко снижена. Особенности развития системы интерферона объясняют высокую восприимчивость детей раннего и младшего возраста к возбудителям инфекционно-воспалительных заболеваний [8, 9].

В нашем исследовании были изучены показатели интерферонового статуса у группы часто и длительно болеющих детей (ЧБД) по сравнению с группой эпизодически болеющих детей (ЭБД) [10]. В исследовании приняли участие 143 ребенка в возрасте от 1 года до 17 лет, из них в группу ЧБД было включено 120 детей (1 группа), 23 ребенка составили группу контроля (2 группа), в которую вошли дети с эпизодическими респираторными заболеваниями в течение года (ЭБД). В таблице 1 представлены показатели значений интерферонового статуса (альфа-ИФН и гамма-ИФН в сыворотке крови) обследованных детей.

Уровень альфа-ИФН был в пределах нормы у 65,2% детей группы 2 (ЭБД), у детей из группы 1 (ЧБД) уровень альфа-ИФН в норме был только у 24,2%. В основном у детей группы ЧБД было отмечено значительное снижение альфа-ИФН в сыворотке крови (75,8% случаев). Гамма-ИФН не был в норме как в группе ЧБД, так и в группе ЭБД. Однако у 21,7% детей ЭБД данный показатель был в норме, а у группы ЧБД норма отмечена только в 1,7% случаев.

Аналогичные результаты были получены другими исследователями [11–13]. Показано, что у детей, особенно часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями имеется выраженный дефицит альфа-ИФН в сыворотке крови. Применение экзогенных препаратов рекомбинантного ИФН-α позволяет проводить коррекцию выраженных нарушений приводит к снижению частоты возникновения повторных заболеваний и степени их выраженности [11, 12].

Таблица 2. Препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b в лекарственной форме суппозитории ректальные, зарегистрированные на территории Российской Федерации и разрешенные для применения в педиатрической практике

Table 2. Preparations of recombinant interferon alfa-2b in dosage form rectal suppositories used in pediatrics in the Russian Federation

Торговое наименование, лекарственная форма	Активное вещество	Дозировка	Номер и дата регистрационного удостоверения
ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные	Интерферон альфа-2b	150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1000 000 МЕ, 3000 000 МЕ	96/432/5 от 31.12.1996 г. Переоформлено P N000017/01 от 06.10.2010
Кипферон®, суппозитории вагинальные и ректальные	Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) Интерферон альфа-2b	0,2 г 500 000 МЕ	P N000126/01 от 28.02.2011
ГЕНФЕРОН® ЛАЙТ, суппозитории вагинальные и ректальные	Интерферон альфа-2b Таурин	125 000 МЕ, 250 000 МЕ 0,005 г	ЛСР-005614/09 от 13.07.2009

Полученные результаты подтверждают, что дети, особенно склонные к частым заболеваниям, нуждаются в коррекции ИФН-статуса и восполнении дефицита ИФН-α. Из-за особенностей развития системы интерферона у детей, применение препаратов экзогенного ИФН-α в педиатрии обосновано, а многолетняя практика применения показывает, что препараты на основе рекомбинантного ИФН-α эффективны и безопасны в терапии детей, в том числе новорожденных и недоношенных.

В настоящий момент на территории Российской Федерации зарегистрированы несколько препаратов рекомбинантного интерферона альфа для ректального применения, разрешенные для использования в педиатрии. В таблице 2 приведены данные из Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 01 января 2021 года [14].

Кроме активного вещества — человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b в состав приведенных в таблице 2 препаратов входят также и другие активные вещества: препарат Кипферон®, суппозитории вагинальные и ректальные содержит в своем составе иммуноглобулиновый комплексный препарат (КИП). В состав ГЕНФЕРОН® ЛАЙТ, суппозитории вагинальные и ректальные входит еще одно активное вещество — таурин. Однако, не только перечень активных веществ у этой группы препаратов различен, так же значительно отличается перечень вспомогательных веществ. Полный состав лекарственных препаратов приведен в таблице 3.

Как видно из данных таблицы 3, в составе лекарственных препаратов интерферона альфа-2b для ректального применения присутствуют различные вспомогательные вещества. Указанные компоненты можно разделить на несколько групп в зависимости от выполняемых ими функций и свойств — пластификаторы и эмульгаторы (полисорбат 80, парафин нефтяной твердый П-2, эмульгатор «Твердый» (Т-2), макрогол 1500), соли и кислоты (динатрия эдетат дигидрат, натрия гидрофосфата

додекагидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия хлорид, натрия гидроцитрат, лимонная кислота), высокомолекулярные соединения (декстран 60 000, макрогол 1500). Особо следует выделить антиоксиданты — аскорбиновую кислоту и ее натриевую соль натрия аскорбат, альфа-токоферола ацетат.

Наше внимание к антиоксидантам в составе препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b не случайно. В работах [15–18] показано, что в присутствии антиоксидантов возрастает специфическая активность интерферона альфа, усиливаются его иммуномодулирующее действие, что позволяет повысить эффективность иммунного ответа на патогенные микроорганизмы. Впервые о синергизме интерферона альфа-2b и антиоксидантов в терапии вирусных инфекций сообщалось в работах Малиновской В.В. По данным [17, 18], комбинация интерферона альфа-2b и антиоксидантов *in vitro* и *in vivo* имеет выраженный синергидный эффект: в присутствии антиоксидантов специфическая противовирусная активность интерферона увеличивается в несколько раз, что позволяет не только повысить эффективность терапии, но и снизить возможность проявления побочных эффектов.

Так же необходимо отметить, что аскорбиновая кислота и альфа-токоферола ацетат это самостоятельные терапевтические агенты. Витамин С является мощным антиоксидантом, который непосредственно поглощает свободные радикалы кислорода, восстанавливает другие клеточные антиоксиданты, включая тетрагидробиоптерин и α-токоферол, и является важным сопутствующим фактором для ферментов, содержащих железо и медь [19, 20]. Альфа-токоферол ацетат относится к группе жирорастворимых витаминов, основная роль которых, улавливание и нейтрализации свободных радикалов, которые вызывают повреждение клеток и тканей человека. Хорошо известно и иммуномодулирующее действие α-токоферола [21].

Очевидно, что выбор лекарственного препарата интерферона альфа-2b человеческого рекомбинант-

Таблица 3. Состав препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b в лекарственной форме суппозитории ректальные, зарегистрированных на территории Российской Федерации и разрешенных для применения в педиатрической практике
Table 3. Composition of preparations of recombinant interferon alfa-2b in dosage form rectal suppositories approved for use in pediatrics in the Russian Federation

Торговое наименование	Состав
ВИФЕРОН®	Активное вещество: интерферон альфа-2b Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота, натрия аскорбат, альфа-токоферола ацетат, динатрия эдетат дигидрат, полисорбат-80, масло какао, жир кондитерский или заменитель какао масла
Кипферон®	Активные вещества: иммуноглобулиновый комплексный препарат (КИП), интерферон альфа-2b Вспомогательные вещества: жир специального назначения «СолПро» кондитерский, парафин нефтяной твердый П-2, эмульгатор «Твердый» (Т-2), натрия гидрофосфата додекагидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия хлорид, вода очищенная
ГЕНФЕРОН® ЛАЙТ	Активные вещества: интерферон альфа-2b, таурин Вспомогательные вещества: «твердый жир», декстран 60000, макрогол 1500, полисорбат 80, эмульгатор Т2, натрия гидроцитрат, лимонная кислота, вода очищенная

ного для педиатрической практики должен основываться не только на наличии активного вещества — интерферона альфа-2b, но высокоактивных антиоксидантов. Единственным комплексным препаратом, содержащим в своем составе не только интерферона альфа-2b, но и высокоактивные антиоксиданты является препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные.

Проведенные многочисленные исследования, в том числе рандомизированные плацебоконтролируемые исследования показали, что препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные высоко эффективен в комплексной терапии детей с гриппом и ОРВИ обширной этиологии разных возрастных групп, в том числе у детей с отягощенным преморбидным фоном [22–24, 11]. Так, доказано, что использование в схемах лечения детей с ОРВИ препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные достоверно сокращает длительность периода лихорадки, интоксикации, купирует затрудненное носовое дыхание, сокращает длительность ринореи, гиперемии слизистых оболочек небных миндалин и глотки. Отмечается более быстрый регресс продолжительности основных клинических симптомов и восстановление индуцированной продукции ИФН-α и ИФН-γ клетками крови, ускоренная элиминация возбудителей со слизистой оболочки дыхательных путей [22–25].

В работе И.Н. Захаровой с соавторами показано, что модифицированная схема применения препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные у детей II–IV групп здоровья с ОРВИ позволяет также существенно снизить внутрибольничное инфицирование и развитие осложнений. Катамнестическое наблюдение за детьми в течение 6 месяцев по окончании терапии выявило снижение последующей заболеваемости в 2,5 раза и сокращение количества повторных эпизодов ОРВИ на 27% [24].

В заключении хотелось бы отметить, что применение препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b в лекарственной форме суппозитории ректальные педиатром этиопатогенетически и иммунологически обосновано. Особенно нуждаются в препарате рекомбинант-

ного ИФН-α часто болеющие дети вследствие выраженного нарушения продукции данного цитокина, что диктует необходимость проведения заместительной терапии. При выборе препарата для детей следует отдавать предпочтение комплексным препаратам интерферона альфа-2b, содержащим высокоактивные антиоксиданты, так как их совместное использование позволяет повысить эффективность интерферона альфа-2b из-за наличия явно выраженного синергизма.

Литература/ References:

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб., 2008. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. SPb., 2008. (In Russ.)]
2. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. Вопросы вирусологии. 2018. 63(1):10–17. [Ershov F.I., Narovlyansky A.N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons. Voprosy Virusologii. 2018. 63(1): 10–17. (In Russ.)]
3. Нестерова И.В. Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как. Лечащий врач. 2017. 9:66–77. [Nesterova I.V. Interferon alpha preparations in clinical practice: when and how. Lechashchiy Vrach. 2017. 9: 66-77. (In Russ.)]
4. Хмелевской В.И., Провоторов В.Я., Киселёва В.В., Девянин О.А. Альфа-интерферон в клинической практике. Архив внутренней медицины. 2014; 5(19): 34–40. [Khmelevskoy V.I., Provotorov V.Ya., Kiseleva V.V., Devyanin O.A. Alpha interferon in clinical practice. Archive of Internal Medicine. 2014; 5 (19): 34–40. (In Russ.)]
5. Наровлянский А.Н., Ершов Ф.И., Гинцбург А.Л. Интерфероны: перспективы направления исследований. Иммунология. 2013; 3:168–172. [Narovlyansky A.N., Ershov F.I., Gintsburg A.L. Interferons: Prospects for Research Directions. Immunology. 2013; 3: 168–172. (In Russ.)]
6. Синева Т.Д. Актуальные проблемы педиатрии: особенности применения лекарственных препаратов в педиатрической практике. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути решения. 2011. 6(1):317–319. [Sineva T.D. Actual problems of pediatrics: features of the use of drugs in pediatric practice. Zdorov'ye — Osnova Chelovecheskogo Potentsiala: problemy i puti resheniya. 2011. 6(1): 317–319. (In Russ.)]
7. Малиновская В.В. Онтогенез системы интерферона и принципы применения интерферона в практической педиатрической практике. Современные аспекты применения интерферонов и

- других иммуномодуляторов. 1990: 70–71.
[Malinovskaya V.V. Ontogenesis of the interferon system and the principles of using interferon in practical pediatric practice. *Modern aspects of the use of interferons and other immunomodulators*. 1990: 70–71. (In Russ.)]
8. Малиновская В.В., Ершов Ф.И. Итоги и перспективы применения препаратов интерферона в инфекционной педиатрической практике. Вестник Академии медицинских наук СССР. 1990; 7: 32–35.
[Malinovskaya V.V., Ershov F.I. Results and prospects for the use of interferon preparations in infectious pediatric practice. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR*. 1990; 7: 32–35. (In Russ.)]
 9. Малиновская В.В., Коровина Н.А., Паршина О.В., Чеботарева Т.А., Гусева Т.С. Современные возможности использования интерферонов в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей. Лечащий врач. 2011; 8: 116–119.
[Malinovskaya V.V., Korovina N.A., Parshina O.V., Chebotareva T.A., Guseva T.S. Modern possibilities of using interferons in the complex therapy of acute respiratory infections in children. *Lechashchiy Vrach*. 2011; 8: 116–119. (In Russ.)]
 10. Савенкова М.С., Караштина О.В., Шабат М.Б., Красева Г.Н., Абрамова Н.А., Красева Т.Е. Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферона у часто болеющих детей. Детские инфекции. 2016. 15(2):45–51.
[Savenkova M.S., Karashtina O.V., Shabat M.B., Kraseva G.N., Abramova N.A., Kraseva T.E. Interferon status and choice of interferon inducers in frequently ill children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2016. 15(2):45–51. (In Russ.)]
doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-2-45-51
 11. Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Хоперскова А.П., Малиновская В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С. Рекуррентные инфекции органов дыхания у детей и программы иммунореабилитации. Детские инфекции. 2014. 3:61–64.
[Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Khoperskova A.P., Malinovskaya V.V., Koltsov V.D., Bragina G.S. Recurrent respiratory infections in children and immunorehabilitation programs. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2014. 3:61–64. (In Russ.)]
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2014-13-3-61-64>
 12. Малиновская В.В., Тимина В.П., Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А. Иммунопатогенез острых респираторных инфекций, тактика рационального выбора этиотропной и иммуномодулирующей терапии у детей. Детские инфекции. 2013. 4:14–19.
[Malinovskaya V.V., Timina V.P., Mazankova L.N., Chebotareva T.A. Immunopathogenesis of acute respiratory infections, tactics of rational choice of etiotropic and immunomodulatory therapy in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2013. 4:14–19. (In Russ.)]
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2013-12-4-14-19>
 13. Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В., и др. Эффективность виферонотерапии у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией. Рос. Вестн. Перинатол. и Педиат. 2015. 2:78–85.
[Okolyshcheva N.V., Kisteneva L.B., Vyzhlova E.N., Malinovskaya V.V., et al. The effectiveness of viferon therapy in young children with acute respiratory viral infection. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015. 2: 78–85. (In Russ.)]
 14. Государственный реестр лекарственных средств.
<https://grls.rosminzdrav.ru>
[State register of medicines.
<https://grls.rosminzdrav.ru> (In Russ.)]
 15. Васильев А.Н. Оценка влияния антиоксидантов на специфическую противовирусную активность интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного в отношении вируса простого герпеса в культуре клеток. Антибиотики и химиотерапия. 2010. 7:20–25.
[Vasiliev A.N. Evaluation of the effect of antioxidants on the specific antiviral activity of human recombinant interferon alpha-2b against herpes simplex virus in cell culture. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2010. 7:20–25. (In Russ.)]
 16. Васильев А.Н., Дерябин П.Г., Галегов Г.А. Протвовирусная активность антиоксидантов и их комбинаций с интерфероном альфа-2b человеческим рекомбинантным в отношении вируса гриппа птиц А/Н5N1. Цитокины и воспаление. 2011. 10(2): 32–36.
[Vasiliev A.N., Deryabin P.G., Galegov G.A. Protvoviral activity of antioxidants and their combinations with human recombinant interferon alpha-2b against avian influenza virus A/H5N1. *Cytokines and Inflammation*. 2011. 10(2):32–36. (In Russ.)]
 17. Темичева Е.В., Малиновская В.В., Манахова Л.С. и др. Вопросы вирусологии. 1986. 1:12–18.
[Temicheva E.V., Malinovskaya V.V., Manakhova L.S. and other *Voprosy Virusologii*. 1986.1:12–18. (In Russ.)]
 18. Темичева Е.В. Интерфероновый статус при рецидивирующем герпесе гениталий и коррекция его нарушений: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 1989.
[Temicheva E.V. Interferon status in recurrent genital herpes and correction of its violations: Abstract of the thesis. ... Ph.D. M., 1989. (In Russ.)]
 19. May J.M., Harrison F.E. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid Redox Signal*. 2013. 19(17):2068–2083.
 20. Paul E. Marik Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis.. *Focus on Ascorbic Acid Nutrients*. 2018. 10:1762.
 21. Lee GY, Han SN. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*. 2018 Nov 1;10(11):1614.
 22. Руженцова Т.А., Левицкая Д.С. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: результаты метаанализа. Лечащий врач. 2020. 3:52–57.
[Ruzhentsova T.A., Levitskaya D.S. Treatment of acute respiratory viral infections and influenza in children: results of a meta-analysis. *Lechashchiy Vrach*. 2020. 3: 52–57. (In Russ.)]
 23. Заячникова Т.Е., Толокольникова Е.В., Красильникова А.С., Семенов Т.А., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Клинико-лабораторная эффективность человеческого рекомбинантного интерферона-а-2b в составе комплексной терапии врожденной пневмонии у недоношенных детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019. 9(4):58–66.
[Zayachnikova T.E., Tolokolnikova E.V., Krasilnikova A.S., Semenenko T.A., Shuvalov A.N., Malinovskaya V.V. Clinical and laboratory efficacy of human recombinant interferon-a-2b in the complex therapy of congenital pneumonia in premature infants. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni*. 2019. 9(4): 58–66. (In Russ.)]
 24. Захарова И.Н., Торшхоева Л.Б., Заплатников А.Л. и др. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011; 56(3):49–54.
[Zakharova I.N., Torshkoeva L.B., Zaplatnikov A.L. et al. Modified interferon therapy of acute respiratory infections in young children: pathogenetic rationale and effectiveness. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2011; 56(3):49–54. (In Russ.)]
 25. Бокова Т.А. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции у детей: место препаратов интерферона в патогенетической терапии. Лечащий врач. 2017. 5:58–60.
[Bokova T.A. Influenza and acute respiratory viral infections in children: the place of interferon preparations in pathogenetic therapy. *Lechashchiy Vrach*. 2017.5: 58–60. (In Russ.)]

Статья поступила 12.05.2020

Конфликт интересов: Автор подтвердил отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The author confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.