

Лечение вирусных инфекций посредством применения в комплексной терапии индукторов интерферона

М. Г. РОМАНЦОВ¹, Ф. И. ЕРШОВ², А. Л. КОВАЛЕНКО³, Д. С. СУХАНОВ¹, О. М. ЛИБЕРАНСКАЯ³

¹ ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург

² ГУН «НИИ ЭМ им. Н. Ф. Гамалеи», Москва

³ ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург

Virus Infections and Interferon Inductors in the Complex Therapy

M. G. ROMANTSOV, F. I. ERSHOV, A. L. KOVALENKO, D. S. SUKHANOV, O. M. LIBERANSKAYA

I. I. Mechnikov North-Western Medical University, St. Petersburg

N. F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow

POLYSAN Co, St. Petersburg

Представлены индукторы интерферона различных химических групп, относящиеся к противовирусным средствам, описана индукция разных типов эндогенного интерферона в сыворотке крови. Показана эффективность Циклоферона в комплексном лечении хронического гепатита С, туберкулёза на фоне ВИЧ-инфекции, арбовирусных заболеваний, гриппа и ОРВИ.

Ключевые слова: индукторы интерферона, противовирусное действие, циклоферон, цитокины, иммунный ответ.

Interferon inducers of various chemical groups, belonging to antivirals, and induction of several types of endogenous interferon in blood serum are described. Cycloferon was shown efficient in the complex treatment of chronic hepatitis C, tuberculosis in HIV-infected subjects, arbovirus diseases, influenza and acute respiratory virus infections.

Key words: interferon inducers, antiviral activity, cycloferon, cytokines, immune response.

Индукторы эндогенного интерферона (ИЭИ) — самостоятельный класс высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, способных «включать» систему интерферона (ИФН), вызывая в клетках синтез эндогенных интерферонов [1].

Интерфероны относятся к цитокинам (медиаторам иммунитета) и представлены семейством белков, обладающих противовирусной, иммуномодулирующей и другими видами активности. Представители семейства ИФН составляют важные индукторы естественного противовирусного ответа, влияющие на процесс адаптивного иммунного ответа, осуществляя распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации. Система ИФН характеризуется быстрым реагированием, являясь одной из важнейших составляющих естественного иммунитета, во многом определяя течение и исход вирусных инфекций [2].

Условием для клинического применения ИЭИ является безопасность, специфическая активность и отсутствие токсичности [1]. Из вы-

сокомолекулярных соединений следует отметить синтетические РНК — амплиген, полигуацил и полудан; из природных РНК — ларифан, ридостин. Группа ароматических углеводов представлена полифенолами природного происхождения, к которым относятся рагосин, кагоцел, саврац и гозалидон. К ароматическим соединениям, в которых активные ИЭИ встречаются наиболее часто, следует отнести флюореноны и акриданоны, производные карбоновых кислот [3, 4].

В результате целенаправленного скрининга высоко- и низкомолекулярных соединений природного и синтетического происхождения выявлены группы веществ, среди которых ИЭИ встречаются наиболее часто. Внутри этих групп обнаружены перспективные вещества, индуцирующие синтез ИФН, циркулирующий в кровотоке, пригодные для профилактики и лечения вирусных инфекций и заболеваний невирусной этиологии [2].

В табл. 1 представлена современная классификация индукторов эндогенного интерферона, включающая синтетические и природные соединения с основной интерферониндуцирующей активностью, а также иммуностропные препараты,

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. СЗМУ им. И. И. Мечникова

Таблица 1. Классификация индукторов интерферона

Химическая группа	Препарат (коммерческое название)
А. СИНТЕТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОСНОВНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ	
Флуореноны	Амиксин
Акриданоны	Циклоферон
Олигопептиды	Аллокин
Производное имидазо (4,5-С) квинолина	Имиквимод (Альдара)
Полимеры (дс-РНК)	Полудан, Полигуацил
Б. ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОСНОВНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ	
Полифенолы	Кагоцел, Мегосин, Саврац, Рагосин, Гозалидон
Полимеры (дс-РНК)	Ридостин, Ларифан
Производные флавоноидов и аминокислот	Протефлазид
В. ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ВТОРИЧНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ	
Т-миметики	Тимоген, Тактивин, Изопринозин (Гропринозин), Иммунофан
Иммуномодуляторы бактериального происхождения — эубиотики	Лактобактерин, Биоспорин
Вакциноподобные препараты	Бронхомунал, Рибомунил, ИРС-19, Уроваксом
Липополисахариды	Пирогенал, Продигиозан
Производные нуклеиновых кислот	Натрия нуклеинат
Препараты пурина и пиримидина	Метилурацил, Пентоксил
Производные бензимидазола	Дибазол
Производные индола	Арбидол
Растительные иммунокорректоры	Родиола розовая, Гексал (Экстракт эхинацеи)
Г. ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП С ВТОРИЧНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ	
Метилксантины	Теofilлин, Эуфиллин, Дипиридамол (Курантил), Кофеин
Производные изохинолина	Папаверин, Но-шпа
Производные бензофурана	Кордарон
Производные хромена	Интеркордин

обладающие вторичной интерферониндуцирующей активностью; отдельно выделены препараты разных фармакологических групп, у которых подтверждена вторичная интерферониндуцирующая активность [5].

Так, у противовирусного препарата Арбидол, специфически подавляющего вирусы гриппа А и В, выявлена интерферониндуцирующая активность. Полифенолы (Кагоцел, Саврац) подавляют репликацию вирусов, реагируют с аминогруппами пуриновых и пиридиновых соединений нуклеиновых кислот вирусов. Циклоферон способствует снижению вирусиндуцированного блокирования синтеза собственных белков, нарушает процесс «одевания» вируса в оболочку, препятствует сборке вирионов. Циклоферон обладает как прямым, так и опосредованным действием на различные звенья иммунитета. Иммуномодулирующий эффект Циклоферона заключается в стимуляции стволовых клеток костного мозга, активации макрофагов и их миграции в ткани, в завершении фагоцитоза, усилении активности цитотоксических Т-лимфоцитов посредством индукции эндогенного ИФН. Циклоферон является индуктором синтеза мРНК для ИФН- γ , ИЛ-2-6-1, являясь индуктором смешанного (Th1|Th2) типа иммунного ответа. Двухспиральные ИЭИ (Ларифан, Ридостин, Полудан) являются поликлональными стимуляторами, вызывая продукцию ИФН у широкого круга популяций клеток (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, гранулоциты), стимулируя продук-

цию ИФН. Подобно иммуномодулятору полиоксидонию Циклоферон и препараты дсРНК осуществляют свою иммуностимулирующую активность воздействием на клетки макрофагально-фагоцитарной системы, куда они проникают посредством эндоцитоза [1, 6, 7].

К наиболее востребованным интерферониндуцирующим препаратам с высокой доказательной базой относится представитель группы акриданонов Циклоферон, являющийся меглюминовой солью акридонуксусной кислоты. Препарат в дозе 4—14 мг/кг вызывает продукцию α/β , γ , λ -ИФН в период от 2 до 72 часов от момента введения, реализуя антивирусную, иммуномодулирующую активность [7].

Диапазон интерферониндуцирующих доз различается у препаратов, относящихся к разным классам соединений. Так, максимальная интерферониндуцирующая активность полинуклеотидов (Амплиген, Полигуацил) установлена при концентрации препаратов, равной 25—50 мкг/мл, а производные госсипола (Кагоцел, Саврац) осуществляют максимальную индукцию синтеза ИФН в дозе 125—150 мкг/мл. Способность индуктора вызывать синтез ИФН в той или иной ткани играет ключевую роль в распределении ИФН в организме. При введении Ларифана ИФН начинает определяться в мышцах, селезёнке и мозге животных, достигая максимума через 4—8 часов после приёма препарата. В печени, лёгких и сыворотке крови максимум накопления отмечается только через 48 часов, причём кон-

центрация ИФН в лёгких, печени, мозге и селезёнке в 4—8 раз выше уровня ИФН в сыворотке крови [3, 4, 8].

Данные о способности ИЭИ индуцировать синтез ИФН в органах и тканях позволяют судить о перспективах их клинического применения. Из известных сегодня индукторов наиболее активную продукцию ИФН вызывает Циклоферон, индуцирующий в организме животных до 1 000 000 ЕД/мл и в культурах клеток лимфоцитов человека до 1280—2560 ЕД/мл ИФН. Активными индукторами ИФН оказался и растительный полифенол (Рагосин), вызывающий продукцию ИФН в концентрации 1280 ЕД/мл, а также Ларифан (до 8000 ЕД/мл) [5].

Иммунный ответ на антиген, передающийся воздушным путём, зависит от комплексного взаимодействия факторов естественного (врождённого) и адаптивного (приобретённого) иммунитета, от клеток слизистой оболочки (дендритные, эпителиальные) верхних дыхательных путей, антигенов, Т- и В-лимфоцитов и неспецифических факторов защиты верхних дыхательных путей. Вирусы гриппа уничтожаются в течение нескольких часов механизмами естественного иммунитета, который не требует длительного периода индукции (слизь, интерферон, комплемент, антигенпредставляющие клетки, натуральные киллеры). Если вирус гриппа избегает этих ранних защитных механизмов, то он обнаруживается и уничтожается адаптивными механизмами, где Т- и В-лимфоциты и их продукты функционируют как антигенспецифические эффекторы (цитотоксические Т-клетки, антитела) [9].

Однако не все индукторы способны защищать организм от вируса гриппа в одинаковой степени, образующийся ИФН не успеваеет защитить организм от быстро развивающейся («острой») инфекции. Сегодня очевидной становится проблема качественно новых подходов к профилактике и лечению гриппа и ОРВИ, ибо вакцинация против гриппа не может защитить от возбудителей ОРВИ. Поэтому весьма актуальны препараты, способствующие быстрой индукции ИФН, в частности Циклоферон (индукция ИФН начинается через 2 часа после приёма препарата) может быть применен с лечебной и профилактической целью как препарат «скорой помощи». Уже через 2 часа после применения концентрация ИФН обнаруживается в крови, а через 4—6 часов — в тканях лёгких, что обуславливает его эффективность против респираторных заболеваний и гриппа [5, 8, 10].

Фармакологические эффекты Циклоферона осуществляются за счёт его сродства к рецепторам альвеолярных макрофагов, вызывая интенсивную продукцию ИФН в лёгких, активацию естественного и коррекцию адаптивного иммунитета. Прямое воздействие Меглума акридоната, к ко-

торому больные ОРВИ и гриппом чувствительны в 73% случаев, связано с подавлением репликации вируса, что делает его препаратом выбора, при респираторных инфекциях и гриппе.

Сезон эпидемического подъёма респираторной заболеваемости 2009—2010 гг. характеризовался наличием смешанной (вирусно-вирусной) микстинфекции, циркулировали вирусы гриппа А — H1N1/09 и H3N2 у 14 и 4% наблюдаемых, парагриппа, адено- и РС-вируса (соответственно в 11 и 4% случаев). Циклоферон обеспечивал минимизацию синдрома интоксикации, катарального синдрома, нормализовал температурную реакцию на 4-е сутки приёма препарата без использования антибактериальных средств, снижалась частота случаев и продолжительность ОРВИ и гриппа. Показано выраженное цитопротекторное действие на слизистую оболочку полости носа, снижалась деструкция нейтрофилов, плоского цилиндрического эпителия, лимфоцитов. Содержание sIgA в ротоглоточной жидкости увеличилось в 4,5 раза, сохраняясь на высоком (410,62 мг/л) уровне спустя 1 месяц, уровень лизоцима увеличился после приёма Циклоферона на 24,2%. У больных группы сравнения указанных изменений не наблюдалось [11—15].

Циклоферон, как и некоторые другие индукторы, имеет сродство к рецепторам клеток Купфера и стимулирует синтез ИФН в печени, в связи с чем эффективен против вирусных гепатитов [8]. В ближайшие годы прогнозируют повсеместное распространение гепатотропных вирусных инфекций и неуклонный рост числа больных хроническим гепатитом. У 7—16% больных формируется цирроз печени при естественном течении HCV-инфекции через 8—16 лет, в 1,3% случаев развивается гепатоцеллюлярная карцинома, а 3,7% случаев больные погибают вследствие прогрессирующего поражения печени. В исходе хронического гепатита С у большинства больных развивается цирроз печени, а 15% больных погибает [11].

Хронический гепатит С является малосимптомной инфекцией, протекает с умеренно выраженным цитолитическим синдромом и высоким или умеренным уровнем вiremии, у больных диагностируется II—III степень иммунных расстройств. Обнадёживающей и адекватной перспективой лечения больных хроническим гепатитом С является комбинация препаратов, подавляющих репликацию вируса, с индукторами интерферона. Оценивая результаты исследований по влиянию режимов противовирусной терапии с включением Циклоферона у больных хроническим гепатитом С генотипа 1b, не ответившим на ранее проводимую терапию, установлен клинический эффект, проявившийся полным ответом у 38,4% больных (по результатам PCR и активнос-

Таблица 2. Влияние Циклоферона на HCV

Условия обработки пробы культуральной жидкости из HCV-инфицированных культур клеток МТ4	Титры HCV (lg) на день наблюдения за инфицированными культурами клеток	
	4-й день	7-й день
Циклоферон	1,5	6,0
Контроль (без обработки)	3,6	11,5

ти АлАТ), устойчивый вирусологический ответ в течение 18 месяцев наблюдения у 30,7%, биохимический — у 41% пациентов. У больных, получавших трёхкомпонентную терапию (Рибавирин+Интераль+Циклоферон) к 48-й неделе лечения уже у 68% больных РНК HCV не определялся, а у больных, не получавших Циклоферон, отсутствие вируса регистрировалось только у 27,2% больных. Фармакоэкономический анализ у получавших трёхкомпонентную терапию показал, что соотношение затраты/эффективность составило 25,9 против 32,8 у не получавших Циклоферон. Благодаря синергизму препаратов обеспечивается лучший фармакотерапевтический эффект, а трёхкомпонентная терапия является перспективным способом лечения [16—18].

Лечение детей с генотипом HCV 1b с применением комбинации препаратов (Интераль+Циклоферон) дало весьма обнадеживающие результаты — исчезновение РНК через 6 месяцев от начала лечения у 62,5% больных. Отмечено влияние препаратов на иммунную систему больных детей [20]. Положительный клинический эффект препаратов сопровождался активацией синтеза IL-1 и ИФН- γ с существенным сдвигом баланса цитокинов Th1/Th2 в сторону Th1. Циклоферон снижал уровень TNF- α , повышал концентрацию ИФН- γ , а курс Интераля и Циклоферона способствовал снижению исходно высоких уровней TNF- α и ИЛ-1 [19]. Меглумина акридоацетат существенно снижал титры HCV [15]. В инфицированных вирусом клетках в культуре МТ4 ингибируется активность ИФН, ИЛ-2,4,6, заметно (до 11,5 lg) нарастают титры вируса. Обработка инфицированных клеток Циклофероном восстанавливает активность мРНК цитокинов на фоне выраженной ингибиции вируса. При вирусном ответе определённую роль играет ИЛ-4, который подавляется HCV, но ингибиция преодолевается Циклофероном, что играет важную роль в подавлении инфекционной активности.

Можно полагать, что Циклоферон весьма перспективен при его использовании для снижения инфекционной активности HCV, поскольку препарат в 1,9—2,4 раза снижает активность вируса (табл. 2).

ВИЧ-инфекция, оказывая значительное влияние на течение туберкулёза, снижает иммунный ответ, что приводит к увеличению числа случаев повторного заражения и развития туберкулёза, приводящего к смерти. С другой стороны, тубер-

кулёз у больных ВИЧ/СПИДом выступает в качестве оппортунистической инфекции, знаменуя собой терминальную стадию основного заболевания. Увеличивается число больных ВИЧ/СПИДом + туберкулёз, нуждающихся в назначении зарубежных, не всегда доступных для применения, дорогостоящих антиретровирусных и противотуберкулёзных препаратов. В связи с этим возникает необходимость использования эффективных отечественных препаратов. Применение препаратов интерферонового ряда (Интераль, Ингарон) и индуктора интерферона (Циклоферон) показано больным с уровнем CD4+ выше 350 кл/мкл — для предотвращения перехода ВИЧ-инфекции в стадию СПИДа. Иммунокорректирующее действие Циклоферона у пациентов с иммунным резервом способствует относительно быстрой ликвидации симптомов туберкулёзной интоксикации и уменьшению респираторных проявлений [21, 22].

Мозговая ткань синтезирует ИФН в ответ на заражение вирусами, способными размножаться в ЦНС. Клетками-продуцентами являются клетки нейроглии, выстилающие стенки желудочков мозга, а концентрация ИФН в мозге при системном введении индуктора определяется его возможностью проникать через гематоэнцефалический барьер.

Циклоферон в комбинации с Рибавирином при арбовирусных инфекциях уменьшают число случаев тяжёлых форм заболевания, минимизируют синдром интоксикации, наблюдается раннее разрешение геморрагического синдрома, сокращение частоты осложнений за счёт стимуляции неспецифических механизмов, активирующих метаболическую активность фагоцитов, позволяя в комплексной терапии арбовирусных инфекций повышать эффективность терапии [7, 23, 24].

Интерферониндуцирующая активность любого индуктора *in vivo* определяется сродством конкретного препарата к рецепторам той или иной популяции иммунцитов. В ответ на конкретный индуктор в синтезе ИФН могут принимать участие различные клетки иммунной системы, но некоторые индукторы обладают уникальной способностью «включать» продукцию ИФН только в определённых популяциях клеток, что является преимуществом перед поликлональной стимуляцией иммунцитов интерфероном. Универсальными продуцентами ИФН являются лейкоциты периферической крови. В ответ на индукцию они синтезируют 2 или более

пики ИФН, что свидетельствует об участии различных популяций лимфоцитов в его продукции. Гранулоциты, выделенные из лейкоцитарной массы периферической крови, синтезируют один пик продукции ИФН. Универсальными продуцентами ИФН в организме являются лимфоидные ткани. Иммуноциты начинают отвечать синтезом ИФН через разные промежутки времени вне зависимости от применённого к ним стимула. Деление общего пула лимфоцитов на субпопуляции Т- и В-лимфоцитов с помощью иммуноглобулина специфически связывающего В-клетки, позволило установить, что синтез «позднего» ИФН осуществляют в основном Т-лимфоциты. Так, «поздний» ИФН, образующийся в культурах лимфоцитов при воздействии высокомолекулярных индукторов растительного происхождения (Гозалидон, Саврац) и низкомолекулярного индуктора ИФН Амиксина, синтезируют Т-клетки. Наоборот, В-лимфоциты в ответ на индукцию Циклофероном, осуществляют продукцию «раннего» ИФН. Поэтому скорость накопления ИФН в организме определяется степенью участия той или иной популяции иммуноцитов в продукции ИФН в ответ на применённый индуктор. Циклоферон реализует свои интерферониндуцирующие способности, в основном, стимулируя продукцию ИФН в культурах В-лимфоцитов, в меньшей степени — в Т-лимфоцитах. Двухспиральные ИЭИ (Полудан, Амплиген, Ларифан, Ридостин) являются поликлональными стимуляторами, способны вызывать синтез ИФН в клетках мононуклеарно-фагоцитарной системы. Наиболее активный синтез ИФН в ответ на введение двухспиральных РНК осуществляют Т-клетки, которые продуцируют интерфероны только в присутствии макрофагов [1, 3, 5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорян С. С. Индукторы интерферона: итоги и перспективы. Интерферону — 50 лет / Юбилейный сборник, посвящённый открытию интерферонов / Под ред. Ф. И. Ершова. М.: 2007; 66—71.
2. Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н. Основные итоги изучения системы интерферона к 2011 г. Интерферон 2011: сборник научных статей. М.: 2012; 14—34.
3. Тазулахова Э. Б. Индукция и продукция интерферонов. Система интерферона в норме и патологии / Ф. И. Ершов. М.: 1996; 71—87.
4. Соколова Т. М. Иммунное узнавание вирусных нуклеиновых кислот приводит к индукции интерферонов и воспалительных цитокинов. М.; Сборник научных статей. 2011; 52—62.
5. Ершов Ф. И., Тазулахова Э. Б. От чего зависят эффекты индукторов интерферона? Интерферон 2011: сборник научных статей. М.: 2012; 80—106.
6. Романцов М. Г., Ершов Ф. И. Иммунный ответ при вирусных инфекциях. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: 2009; 134—142.
7. Баженова Е. Д. Циклоферон: механизм действия, функции и применение в клинике. Экспер клин фармакол 2012; 7: 40—44.
8. Индукторы интерферона как противовирусные препараты этиотропного действия / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: 2005; 211—220.
9. Степанова Л. А. Иммунный ответ на гриппозную инфекцию. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / Под редакцией О. И. Киселева, Л. М. Цыбаловой, В. И. Покровского. М.: 2012; 82—108.
10. Деева Э. Г., Киселев О. И. Противовирусные препараты: интерфероны и индукторы интерферонов. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / Под ред. О. И. Киселева, Л. М. Цыбаловой, В. И. Покровского. М.: 2012; 338—345.
11. Юшук Н. Д., Бокова Н. О., Знойко О. О. Оптимизация диагностических подходов в тактике ведения больных гриппом. Леч врач 2012; 10: 64—67.
12. Петрова А. Г. Лечение острых респираторных заболеваний и гриппа. Поликлиника 2012; 58—59.
13. Лазуткина Е. Л., Лазаренко Л. Л., Ландышев Ю. С. Эффективность применения индуктора интерферона в период обострения бронхиальной астмы на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Нов хир 2012; 43: 23—27.
14. Ершов Ф. И., Коваленко А. Л., Романцов М. Г. Вопросы лечения гриппа и ОРВИ у детей. Экспер клин фармакол 2011; 6: 41—45.
15. Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н., Мезенцева М. В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях. Цитокины и воспаление. 2004; 1: 3—6.
16. Вирусные гепатиты. Антивирусные средства в педиатрии / Ф. И. Ершов, М. Г. Романцов. М.: 2005; 179—194.

Заключение

Ведущая роль в борьбе с патогенами принадлежит системе интерферона. Это не только первая линия защиты организма от вирусных инфекций, препятствующая проникновению инфекционного начала внутрь клетки и размножению патогена, но и пусковой механизм цитотоксического ответа и адаптивного иммунитета. Для успешного лечения как острых, так и хронических заболеваний Циклоферон следует применять как можно раньше, при средних «вирусных нагрузках» (200—500 копий), усиливая их эффект препаратами направленного этиотропного действия, и иммуномодуляторами, обеспечивая наиболее оптимальный фармакотерапевтический эффект.

17. Сологуб Т. В., Шульдjakов А. А., Горячева Л. Г. Эффективность использования циклоферона в терапии хронического гепатита В. Антибиотики и химиотер 2011; 9: 37—41.
18. Романцов М. Г., Сологуб Т. В., Горячева Л. Г. Патогенетически обоснованная, с оценкой качества жизни, расчётом риска исхода заболевания, терапия больных вирусным гепатитом С. Антибиотики и химиотер 2010; 3—4: 45—54.
19. Горячева Л. Г. НВ-НС-вирусная инфекция у детей, инфицированных в раннем возрасте. Автореф. дисс. ... д. м. н. Санкт-Петербург. 2005.
20. Васильева Д. К., Горячева Л. Г., Монахова Н. Е. Особенности иммунного ответа детей с хроническим гепатитом С, получавших этиотропную и патогенетическую терапию. Экспер клин фармакол 2011; 12: 33—35.
21. Иванов А. К., Пантелеев А. М., Суханов Д. С. Применение циклоферона в комплексном лечении больных туберкулёзом, инфицированных ВИЧ и вирусными гепатитами. Клин мед 2010; 5: 71—76.
22. Иванов А. К., Сологуб Т. В., Пантелеев А. М. Комплексное лечение больных туберкулёзом, инфицированных ВИЧ, с применением циклоферона. Экспер клин фармакол 2010; 1.
23. Черенов И. В., Галимзянов Х. М., Сологуб Т. В. Оценка эффективности противовирусных средств в терапии крымской геморрагической лихорадки. Клин мед 2012; 4: 59—62.
24. Шерышева Ю. В., Галимзянов Х. М., Коваленко А. Л. Оценка безопасности и фармакологической эффективности применения циклоферона при лечении астраханской риккетсиозной лихорадки. Антибиотики и химиотер 2012; 1: 26—31.