

- www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24673253». – 2014. Vol. 53, № 4. P. 397–403.
10. Josephine M., Branka Horvat. [Animal models for human herpesvirus 6 infection] // *Front Microbiol.* 2013. № 4. P. 174.
11. Epstein L.G., Shinnar S., Hesdorffer D.C., Nordli D.R., Hamidullah A. [et al.]. [Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study] // *Epilepsia.* 2012. Vol. 53, № 9. P. 1481–1488.
12. Gentile I., Talamo M., Borgia G. [Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review] // *BMC Infect Dis.* 2010. doi: 10.1186/1471–2334–10–49.
13. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. [et al.]. [Characteristics and acquisition of human herpesvirus [HHV] 7 infections in relation to infection with HHV-6] // *J Infect Dis.* 2006. Vol. 193. P. 1063–1069.

## Профилактика аденовирусной инфекции в детских дошкольных учреждениях с помощью препарата рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$

Л. В. ОСИДАК, М. А. ЯНИНА, В. В. ЗАРУБАЕВ, Е. С. ГОНЧАРОВА, О. А. АЛЕКСЕЕВА

ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа МЗ России, Санкт-Петербург

Представлены результаты экспериментального (на клеточных культурах) и клинического (в детских коллективах) изучения способности рекомбинантного интерферона  $\alpha 2b$  (Гриппферона) оказывать вирусингибирующее (по отношению к аденовирусу) и профилактическое (по отношению к возбудителям ОРВИ) действие, позволяющее использовать данный препарат как средство профилактики аденовирусной (как и любой другой) инфекции в детских коллективах.

**Ключевые слова:** Гриппферон, детские коллективы, аденовирус, индекс эффективности

### Prevention of Adenovirus Infection with Recombinant Interferon $\alpha 2b$ Medication in Preschool Institutions

L. V. Osidak, M. A. Yanina, V. V. Zarubaev, E. S. Goncharova, O. A. Alexeeva

Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

This article presents the results of experimental (on cell cultures) and clinical (in children's groups) studies of recombinant interferon alpha-2b medication (Grippferon). Our aim was to examine the virus-inhibitory activity of this medication (against adenovirus) and its preventive effect (on causative agents of ARVI), which allows us to use this medication as a preventive measure against adenovirus (as well as any other) infection in children's groups.

**Key words:** Grippferon, children's groups, adenovirus, efficacy index

**Контактная информация:** Осидак Людмила Викторовна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения РВИ у детей ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ; 196237, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17; (812) 499-15-40; lvosidak@mail.ru

Osidak Lyudmila — Dr Med. Sci., Professor, leading researcher, division of respiratory viral infections in children, Research Institute of Influenza, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 196237, St. Petersburg, 15/17 Prof. Popov st.; +7(812) 499-15-40; lvosidak@mail.ru

УДК 616.98:578.831:615.37

Известно, что аденовирусная инфекция занимает одно из значимых мест среди возбудителей ОРВИ в детских и юношеских коллективах, составляя примерно 7,0–14,0% в этиологическом спектре этих заболеваний. Для возбудителя этой инфекции характерно повсеместное круглогодичное распространение с сезонным подъемом заболеваемости в зимне-весенний период с вовлечением всех возрастных групп населения. Чаще всего аденовирус вызывает вспышки в недавно сформированных детских и юношеских коллективах круглосуточного пребывания (интернаты, летние лагеря). Кроме того, вспышки с высоким риском заражения нередко возникают после коллективного посещения бассейна с ненадлежащим обеззараживанием воды или водоемов с непроточной водой.

Обладая характерной эпителиотропностью, аденовирусы вызывают воспалительную реакцию экссудативного характера с резко выраженным отеком слизистых оболочек. Наиболее типичные «точки приложения» аденовирусов — респираторный и кишечный тракты, органы зрения, но могут затрагиваться кардиоваскулярная и нервная

системы, кожный покров, почки и печень. Описан даже случай аденовирусной инфекции с шокоподобным синдромом и полиорганным поражением [1].

Как правило, большинство известных генотипов аденовируса, относящихся к 6 подгруппам (A, B, C, D, E, F), вызывают манифестные формы заболевания (табл. 1).

Так, представители подгрупп B (генотипы 3, 7, 21, 35), C (генотипы 1, 2, 5, 6), D (8, 9) и E (4 генотип) вызывают острое поражение верхних отделов респираторного тракта, подгрупп A и F — желудочно-кишечного тракта, однако эти же подгруппы вирусов (B, C и A) нередко являются причиной развития тяжелых пневмоний, бронхитов и бронхиолитов у больных с хроническими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями, в т.ч. у ВИЧ-инфицированных. Известно также, что все 4 представителя подгруппы C в 50–90% случаев являются причиной длительной бессимптомной персистенции в лимфоидных образованиях носоглотки и кишечного тракта ребенка [2, 3]. Представители подгруппы D (8, 9, 19, 37), B (3 и 7), C (5) и E (4) вызывают поражение глаз: конъюнктивит, керато-

**Таблица 1.** Основные клинические синдромы, вызываемые аденовирусами

Подгруппа	Генотипы	Ведущий синдром	Прочие возможные синдромы
A	12, 18, 31	Поражение ЖКТ	ОРВИ Возможно участие в канцерогенезе
B	3, 7, 14, 16, 21, 35	Поражение носоглотки	Поражение нижних отделов респираторного тракта, глаз
	11	Острый геморрагический цистит	
C	1, 2, 5, 6	Поражение носоглотки, гортани, трахеи Латентная персистенция	Поражение бронхов, бронхиол, альвеол. Мезентериальный аденит и кишечная инвагинация
D	8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–49, 51	Фарингоконъюнктивальная лихорадка, поражение глаз	ОРВИ
E	4	Поражение респираторного тракта	Поражение глаз
F	40, 41	Поражение ЖКТ	ОРВИ

**Таблица 2.** Противовирусная активность препарата «Гриппферон» в отношении аденовируса человека

Концентрация IFN, МЕ/мл	Титр вируса в присутствии препарата, IgCTD <sub>50</sub>	Снижение титра вируса по сравнению с контролем, IgCTD <sub>50</sub>	Инфекционность вирусного потомства при разведении вируса, IgCTD <sub>50</sub>		Снижение инфекционного титра по сравнению с контролем при разведении вируса, IgCTD <sub>50</sub>	
			1:10	1:100	1:10	1:100
2000	0	2.7	0	0	4.5	3.5
1000	0	2.7	1.5	0	3.0	3.5
500	0.3	2.4	2.0	1.5	2.5	2.0
250	1.0	1.7	2.5	1.5	2.0	2.0
125	2.0	0.7	3.5	1.5	1.0	2.0
63	2.3	0.4	3.5	2.0	1.0	1.5
32	2.7	0	3.5	3.0	1.0	0.5
16	2.7	0	4.0	3.5	0.5	0
0	2.7	0	4.5	3.5	0	0

конъюнктивит, в том числе эпидемический кератоконъюнктивит [4]. Аденовирусы (генотипы 40–41 подгруппы F) являются вторыми после ротавирусов возбудителями вирусной диареи, вызывая 5–15% случаев гастроэнтеритов у детей раннего возраста, требующих стационарного лечения [5]. Больные значительно чаще, чем при других вирусных гастроэнтеритах, отмечали боль в животе, обусловленную реакцией мезентериальных лимфоузлов. Зачастую желудочно-кишечные (ЖКТ) проявления развиваются на фоне уже имевшихся до этого симптомов поражения респираторного тракта или фарингоконъюнктивальной лихорадки. Мезентериальный аденит и кишечная инвагинация ассоциируются с 1, 2, 3, 5, 6 генотипами аденовируса, что подтверждается их обнаружением в образцах стула и тканей мезентериальных лимфоузлов примерно у 40% детей с кишечной инвагинацией. У пациентов с иммуносупрессией, новорожденных и больных с хроническим поражением сердечно-сосудистой и легоч-

ной систем аденовирусы могут вызывать тяжелые полиорганные процессы [6].

По нашим данным, наиболее частыми возбудителями вспышек ОРВИ в детских и юношеских коллективах являются 4 и 7 генотипы вирусов [7].

Одним из способов лечения и профилактики аденовирусной инфекции детей в настоящее время является применение рекомбинантных интерферонов I типа (IFN  $\alpha$  и  $\beta$ ), обладающих прямым противовирусным действием: блокирование транскрипции и предотвращение распространения вирусов, а также активация функций NK-клеток, вызывающих лизис клеток, инфицированных вирусом [8–10]. Кроме того, IFN I типа обладают иммунорегуляторными свойствами, активируя защитные реакции, направленные на выполнение одной цели — элиминацию вируса [11].

**Целью** работы была оценка вирусингибирующих свойств препарата рекомбинантного IFN  $\alpha 2b$

**Таблица 3.** Противовирусное действие препарата «Гриппферон» в отношении аденовируса по данным иммуноферментного анализа

Концентрация препарата, МЕ/мл	Показатели оптической плотности ( $\times 1000$ ) при разведении вируса						Титр вируса, Ig TID	Снижение титра вируса, IgTID
	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>		
2000	309	342	357	352	325	330	0	5,0
1000	408	379	365	372	349	364	1,0	4,0
500	448	449	378	366	348	284	2,0	3,0
250	447	470	418	373	351	386	3,0	2,0
125	514	484	441	378	317	320	3,0	2,0
63	412	492	480	373	341	338	3,0	2,0
32	501	530	445	448	356	346	4,0	1,0
16	476	571	440	430	389	376	5,0	0,0
0 (контроль вируса)	515	517	458	417	402	369	5,0	0
Контроль клеток	190							

«Гриппферон®» в отношении аденовируса человека *in vivo*, а также профилактической эффективности в детских дошкольных учреждениях (ДДУ).

### Материалы и методы исследования

Препарат «Гриппферон» (биотехнологическая компания «ФИРН-М», Россия) выпускается по 10 мл во флаконах с капельницей для интраназального использования или в виде спрея. В 1 мл препарата содержится не менее 10 000 МЕ IFN  $\alpha 2b$  и наполнитель, состоящий из трилона-В, поливинилпирролидона и полиэтиленоксида. Применение препарата с лечебной (2 капли 3–4 раза в день интраназально в течение 5–7 дней) и профилактической (2 капли 2 раза в день интраназально  $\geq 10$  дней) целями разрешено детям любого возраста.

Была осуществлена оценка вирусингибирующих свойств препарата «Гриппферон» в отношении аденовируса человека на клеточной культуре МА-104, а также исследована его профилактическая эффективность в детских дошкольных учреждениях, о которой судили по показателям заболеваемости детей в сравниваемых (получивших препарат и контрольных) группах детей. Показателями эффективности были: Индекс эпидемической эффективности (ИЭЭ) и Коэффициент эпидемической эффективности/защищенности (КЭЭ) препарата. ИЭЭ показывал, во сколько раз заболеваемость детей, получивших препарат, была меньше заболеваемости в контрольных группах; КЭЭ показывал какой процент лиц, получивших препарат, защищен от заболевания.

$KЭЭ = (b - a) \times 100 : b$ , где *a* — заболеваемость детей, получивших препарат, *b* — в группе контроля.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 6.0) в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики. Критерием статистической достоверности получаемых

выводов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

При исследовании способности препарата «Гриппферон» оказывать ингибирующее действие по отношению к аденовирусу клеточную культуру заражали серийными десятикратными разведениями вируса от 10<sup>-1</sup> до 10<sup>-4</sup>, инкубировали в термостате при 37,5°C в течение 1–1,5 часов (период адсорбции вируса), затем в пробирки вносили препарат в двукратных разведениях, начиная с 1:5 (2000 МЕ/мл препарата), и инкубировали в термостате до проявления цитопатогенного действия (ЦПД) в контрольных пробирках. Инфекционность вирусного потомства оценивали по титру вируса, выращенного в присутствии препарата и в контроле (табл. 2).

Противовирусную активность препаратов определяли по разнице титров вируса в опыте и контроле, которую выражали в IgCTD<sub>50</sub>. Было показано, что препарат «Гриппферон» подавлял как прямую репликацию аденовируса в культуре, так и снижал инфекционность вирусного потомства. Этот эффект сохранялся до концентраций препарата 63 и 16 МЕ/мл соответственно. В использованных концентрациях препарат оказался нетоксичным для клеток МА-104. Химиотерапевтический индекс (ХИ) препарата (отношение максимальной переносимой его концентрации к минимальной действующей концентрации) составил минимум 32, что является относительно высоким показателем для лекарственных препаратов.

Полученные данные подтверждались при помощи иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител к вирусному белку (табл. 3). Было доказано существенное дозозависимое снижение продукции вирусного белка под действием препарата.

Экстренная профилактика ОРВИ в организованных ДДУ Санкт-Петербурга при помощи препарата

**Таблица 4.** Характеристика детей при изучении профилактической эффективности препарата «Гриппферон»

Признак		Наблюдаемые группы детей (абс./%),	
		Гриппферон, n = 218	Контроль, n = 178
Возраст	до 1 года	66/30,3	62/34,8
	1—2 года	120/55,0	96/53,9
	3—6 лет	32/14,7	20/11,2
Пол	Мальчики	118/54,1	107/60,1
	Девочки	110/45,9	71/39,9
Фоновое состояние	ЧБД	154/70,6	106/59,5
	Хронические инфекции	55/25,3	38/21,3
	Аллергопатология	42/19,3	34/19,1
	Патология беременности	84/38,5	72/40,4
	Родовая травма, врожденные пороки ЦНС, сердца	68/31,2	45/25,3

**Таблица 5.** Заболеваемость детей в течение 1 года, предшествующего наблюдениям

Препарат	Число детей	Число случаев ОРЗ до начала наблюдений абс./%		
		за 1 месяц	за 6 месяцев	за 1 год
Гриппферон	218	42/19,3	208/95,4	397/182,1
Контроль	178	27/15,2	135/75,8	252/206,6

«Гриппферон» осуществлялась во время локальных вспышек (6), этиология которых определялась при помощи ПЦР в режиме реального времени. В трех случаях вспышки были обусловлены аденовирусом, в двух — сочетанием аденовируса с вирусом гриппа типа А (H3N2) и аденовируса с парагриппом, и лишь одна вспышка была вызвана сочетанием вирусов гриппа А (H3N2) и парагриппа. При возникновении заболевания у ребенка профилактическая схема введения препаратов заменялась на лечебную.

При изучении профилактической эффективности препарата под наблюдением было 396 детей в возрасте 1—6 лет, в том числе 218 детей получали «Гриппферон» по профилактической схеме, 178 — вошли в состав контрольных групп (табл. 4).

Наблюдавшиеся дети преимущественно были первых двух лет жизни, число мальчиков преобладало над числом девочек. У большинства детей сравниваемых групп имел место отягощенный фон: хронические инфекции, в том числе и ЛОР-органов, патология беременности у матери. А у детей — перинатальная патология и пороки раз-

вития, проявления дермато- или респираторного аллергоза.

Заболеваемость детей ОРЗ в течение 1 года, предшествующего наблюдениям, зарегистрированная в медицинских документах детей, в сравниваемых группах была аналогичной (табл. 5).

Как показали результаты наблюдения, влияние профилактического приема препарата было различным в зависимости от этиологии вспышки и от времени начала приема препарата (табл. 6). Если дети начинали получать препарат хотя бы за несколько дней до начала вспышки, всегда ИЭЭ был выше 2,1, а КЭЭ — выше 57,2. При этом различия в заболеваемости по группам сравнения всегда были статистически значимыми, в том числе и во время вспышек, обусловленных аденовирусом (моно, микст).

За весь период наблюдения среди детей, получавших «Гриппферон», ни разу не заболело 129 детей (59,2%), в контроле — 30 детей (16,8%), различия были также статистически значимыми, а 4 человека в контрольных группах болели дважды.

**Таблица 6.** Результаты изучения профилактической эффективности препарата «Гриппферон»

Этиология вспышки		Число вспышек данной этиологии	Препарат	Число детей	Заболело во время вспышки, абс./%	Индекс	Коэффициент
						эффективности	
Грипп Н3N2 + ПГ		1	Гриппферон	63	27/42,8*	2,5	60,8
			Контроль	43	47/109,3		
Адено +	ПГ	1	Гриппферон	19	6/31,6*	2,8	64,6
			Контроль	19	17/89,4		
	Грипп Н3N2	1	Гриппферон	47	16/34,0*	2,3	57,2
			Контроль	44	35/79,5		
Адено		3	Гриппферон	10	2/20,0*	2,7	63,3
			Контроль	11	6/54,5		
			Гриппферон	73	36/49,3*	1,6	36,6
			Контроль	54	42/77,8		
			Гриппферон	6	2/33,3*	2,1	53,4
			Контроль	7	5/71,4		
Всего		6	Гриппферон	218	89/40,8*	2,1	52,2
			Контроль	178	152/85,4		

\* — различия показателей статистически значимы по отношению к контролю

При сравнении клинической симптоматики оказалось, что среди получивших Гриппферон заболевания имели легкую степень тяжести, протекая в виде ринита и ринофарингита, без интоксикации и осложнений, отмечавшихся в 6,6% случаев у детей контрольных групп (табл. 7). В 38,2% случаев у них температура тела была нормальной (в группе сравнения — в 12,5%), у остальных субфебрильной (в группе сравнения — в 13,2% случаев отмечалось повышение  $t$  тела  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  на фоне плаксивости, снижения аппетита и других симптомов интоксикации, различия статистически значимы). Число конъюнктивитов, развившихся у пациентов обеих групп, было также более редким у получивших рекомбинантный интерферон. Следует отметить также статистически значимую разницу продолжительности выявленных симптомов ОРВИ, которая оказалась короче у получивших препарат, чем в группе сравнения.

Вместе с тем, следует отметить, что средства профилактики, в том числе и Гриппферон, не предотвращают развития ОРВИ в случае их применения в продромальном периоде инфекций, особенно обусловленных аденовирусом (табл. 8).

Первые единичные случаи заболеваний у детей были зарегистрированы за 4 дня до начала наблюдений, в течение которых заболело 6,3% коллектива (8,2% списочного состава групп, дети которых начали получать препарат и 3,7% состава контрольных групп). Несмотря на начало приема препарата, заболевания продолжали регистрироваться. Максимальное их число было зафиксировано в первые сутки от начала наблюдений (в 34,2% спи-

сочного состава среди получивших препарат), практически заболели почти все дети, входящие в состав двух групп из 5, взятых под наблюдение. В остальных группах в последующие дни заболеваемость была невысокой, а к 5 дню — заболевания среди получивших препарат прекратились, в отличие от контрольных групп, где продолжали регистрироваться ОРВИ с пиком заболеваемости на 6—10 день наблюдения (заболело 74,0% списочного состава этих групп).

В целом, не заболевшие аденовирусной инфекцией во время этой вспышки на фоне приема Гриппферона составили 39,7%, в контрольной группе — 22,2%,  $p < 0,05$ . Кроме того, прием препарата способствовал более легкому течению заболевания, в 36,7% случаев имела место легкая форма заболевания без повышения температуры тела.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения рекомбинантного интерферона «Гриппферон» с целью профилактики ОРВИ, в том числе и аденовирусной этиологии у детей раннего возраста, независимо от преморбидного фона пациентов.

### Выводы

1. Экспериментально была доказана противовирусная активность Гриппферона в отношении аденовируса человека. Ингибирование вирусной репродукции показано при учете ЦПД в культуре клеток и подтверждено при помощи иммуноферментного анализа.

2. Профилактическое применение отечественного препарата «Гриппферон» способствует предотвраще-

**Таблица 7.** Клиническая симптоматика ОРВИ у заболевших на фоне препарата «Гриппферон»

Признак		Наблюдаемые группы детей			
		Гриппферон, n = 218		Контроль, n = 178	
		абс./%	Продолжительность в днях, (M ± m)	абс./%	Продолжительность в днях, (M ± m)
Не заболели		129/59,2*		30/16,8	
Т тела	Число ОРВИ	89/40,8*	3,4 ± 0,7*	152/83,2	6,1 ± 0,6
	< 37,0 °С	34/38,2*	2,5 ± 0,6*	19/12,5	4,4 ± 1,1
	37,0–37,9 °С	32/14,7*		113/74,3	
	≥ 38,0 °С	0		20/13,2	
Нозологические формы	Ринит	89/100,0*	2,6 ± 0,12*	152/100,0	5,0 ± 0,15
	Фарингит	54/60,7*	4,6 ± 0,7*	126/82,9	6,1 ± 0,6
	Конъюнктивит	15/16,8*	2,6 ± 0,1*	38/25,0	5,5 ± 0,1
	Отит	0		10/6,6	

\* — различия показателей статистически значимы по отношению к группе сравнения

**Таблица 8.** Профилактическая эффективность препарата «Гриппферон» во время вспышки аденовирусной инфекции в Доме ребенка

Препарат	Число детей	Заболеваемость по дням (абс./%)							Без повышения t° (абс./%)
		До приема	На фоне препарата						
			Всего	1	2–3	4–5	6–10	не заболело	
Гриппферон	73	$\frac{6}{8,2}$	$\frac{30}{41,1}$	$\frac{25}{34,2}$	$\frac{3}{4,1}$	$\frac{2}{2,8}$	0	$\frac{37}{39,7}$	$\frac{11}{36,7}$
Контроль	54	$\frac{2}{3,7}$	$\frac{40}{74,0}$	$\frac{4}{7,4}$	$\frac{4}{7,4}$	$\frac{3}{5,6}$	$\frac{29}{53,7}$	$\frac{12}{22,2}$	0
p < 0,05			+					+	+

нию заболеваемости аденовирусной инфекцией, как и другими ОРВИ, в детских коллективах.

3. Использование изученного препарата более эффективно при начале проведения мероприятий до появления первых симптомов аденовирусной инфекции в коллективе.

### Литература/ References:

1. K. Bojang, MDS. Walters. [Toxic shock-like syndrome caused by adenovirus infection] // *Archives of Disease in Childhood: short reports*. 1992. P. 1112–1114.
2. Garnett C.T., Talekar G., Mahr J.A. [Latent Species C Adenoviruses in Human Tonsil Tissues] // *Journal of Virology*. Mar. 2009. P. 2417–2428.
3. Jin A. Lee, Nam Hee Kim, Sun Jung Kim. [Rapid Identification of Human Adenovirus Types 3 and 7 from Respiratory Specimens via Multiplex Type-Specific PCR] // *Journal of Clinical Microbiology*. Nov. 2005. P. 5509–5514.
4. Andria M. Pihos. [Epidemic keratoconjunctivitis: A review of current concepts in management] // *Journal of Optometry*. V. 6, Issue 2, April–June 2013. P. 69–74.
5. G. Cukor, Human R.N. Blacklow. [Viral Gastroenteritis] // *Microbiological Reviews*. June 1984. P. 157–179.
6. Tram T.N. et al. [Fatal Disseminated Adenovirus Infections in Immunocompromised Patients] // *American Journal of Clinical Pathology*. 2003/120:575-583.
7. Янина М.А., Комиссаров А.Б., Осидак Л.В., Львов Н.И. Определение генотипов аденовируса в образцах, полученных от боль-

ных ОРВИ / Молекулярная диагностика: Сб. трудов. — Изд. МБА. — 2014. Т.1. 336 с.

Yanina M.A., Komissarov A.B., Osidak L.V., Lvov N.I. [Detection of adenoviral genotypes in specimens from patients with ARVI] / *Molecular diagnostic: Collection of research papers*. — pub. MBA. 2014. V.1. p. 336. (In Russ.)

8. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М «ГЭОТАР-Медиа», 2005. 368 с. Ershov F.I., Kiselev O.I. [Interferons and immune modulation (from molecule to remedy)]. — М.: «ГЕОТАР -Медиа», 2005. — 368 p. (In Russ.)
9. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: Практическое руководство для врачей / под редакцией Л.В. Осидак, 3-ое издание, дополненное. — С.-Пб.: ИнформМед, 2014. 255 с. [Acute respiratory infections in children and adolescents]: Practice guidelines for physicians. Under the editorship of L.V. Osidak. — S-Pb.: Inform.Med, 2014. p. 255. (In Russ.)
10. Goodbourn S., Didcock L., Randall R.E. [Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures] // *J. Gen. Virol.* 2000. 81:2341-2364.
11. Головачева Е.Г. Концептуально-диагностические закономерности иммунного ответа при гриппе. Иммунокоррекция в терапии и вакцинопрофилактике: Автореф. дисс. ... д.м.н. — СПб, 2015. Golovacheva E.G. [Conceptually-diagnostic trends of immune response in case on influenza. Immunocorrection in therapy and vaccine prophylaxis]: Review ... DMS. — S-Pb., 2015. (In Russ.)