

Исследование параметров иммунной системы при профилактике острых респираторных вирусных инфекций препаратом с противовирусной и иммуностропной активностью у здоровых добровольцев

Д.м.н. Е.Г. Головачева¹, Д.м.н. О.И. Афанасьева¹, к.м.н. В.В. Попова², Д.м.н. А.А. Краснов³, А.В. Левина⁴, к.м.н. В.А. Апрятина⁴, Д.м.н. С.В. Петленко⁵

¹ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ООО «МедФорт», Санкт-Петербург

³Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

⁴АО «МБНПК «Цитомед», Санкт-Петербург

⁵ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить в рамках неспецифической иммунопрофилактики безопасность и иммуностропную эффективность длительного приема различных лекарственных форм (порошок и сироп) препарата с противовирусной и иммуностропной активностью Цитовир®-3.

Материал и методы: обследовано 40 добровольцев (средний возраст 25,9±3,6 года), получавших препарат по 12 мл 3 р/сут в течение 14 дней. На скрининге, на 7-й и 17-й дни исследования оценивались такие иммунологические показатели, как индуцированная окислительная активность гранулоцитов и моноцитов в крови; содержание в сыворотке титра общего интерферона (ИФН), выработка вирус-индуцированного ИФН-α и ИФН-β, содержание сывороточного IgA и секреторного sIgA в слюне; фагоцитарная и окислительная активность гранулоцитов и моноцитов периферической крови.

Результаты исследования: в процессе приема препарата выявлено статистически значимое увеличение количества лиц с высокими титрами вирус-индуцированного ИФН-α и ИФН-β (1/160 и 1/320). Отмечено достоверное повышение медианы стимулированной окислительной активности нейтрофильных гранулоцитов: от 275 у. е. на скрининге до 945,5 у. е. к 17-му дню (Цитовир®-3 порошок) и от 282 у. е. до 453 у. е. соответственно (Цитовир®-3, сироп). Установлено статистически значимое увеличение относительного количества гранулоцитов и моноцитов, фагоцитирующих *Escherichia coli*, при сравнении данных на скрининге и на 17-й день ($p < 0,001$).

Выводы: препарат Цитовир®-3 в двух лекарственных формах в рамках заявленных показаний к применению (профилактика и лечение гриппа и ОРВИ) оказывает положительное влияние на ряд показателей врожденной иммунологической реактивности организма. Длительный прием препарата с высоким уровнем безопасности позволяет усилить иммунорезистентность организма к инфекционным агентам, особенно в эпидемический период.

Ключевые слова: неспецифическая иммунопрофилактика, врожденный иммунитет, секреторный иммуноглобулин А, окислительная активность гранулоцитов, вирус-индуцированный интерферон -α и -β, фагоцитоз.

Для цитирования: Головачева Е.Г., Афанасьева О.И., Попова В.В. и др. Исследование параметров иммунной системы при профилактике острых респираторных вирусных инфекций препаратом с противовирусной и иммуностропной активностью у здоровых добровольцев. РМЖ. 2021;4:17–21.

ABSTRACT

Study concerning immune system parameters in the prevention of acute respiratory viral infections using a drug with antiviral and immunotropic activity in healthy subjects

E.G. Golovacheva¹, O.I. Afanasieva¹, V.V. Popova², A.A. Krasnov³, A.V. Levina⁴, V.A. Apryatina⁴, S.V. Petlenko⁵

¹Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg

²LLC MedFort, Saint Petersburg

³S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

⁴JSC MBSPC CYTOMED, Saint Petersburg

⁵S.N. Golikova Scientific and Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Saint Petersburg

Aim: to study the safety and immunotropic efficacy concerning long-term administration of various dosage forms (powder and syrup) of Cytovir®-3 with antiviral and immunotropic activity during non-specific immunoprophylaxis.

Patients and Methods: 40 subjects (average age 25.9±3.6 years) were examined who received the drug at a dose of 12 ml 3 times a day for 14 days. During screening, on the 7th and 17th days of the study, the following immunological parameters were evaluated: induced oxidant activity of granulocytes and monocytes in the blood; total interferon (IFN) titer count in the serum; production of virus-induced IFN-α and -β; serum IgA count; secretory IgA count in saliva; phagocytic and oxidative activity of granulocytes and monocytes of peripheral blood.

Results: a statistically significant increase in the number of subjects with high titers of virus-induced IFN- α and - β (1/160 and 1/320) was revealed during the drug administration. There was a significant increase in the median of stimulated oxidative activity of neutrophilic granulocytes: from 275 c.u. (at screening) up to 945.5 c.u. e. (by the 17th day; Cytovir[®]-3 powder) and from 282 c.u. up to 453 c.u. (Cytovir[®]-3, syrup).

Conclusions: Cytovir[®]-3 in two dosage forms within the declared indications for use (prevention and treatment of influenza and ARVI), has a positive effect on a number of parameters of innate immunological reactivity of the body. Long-term drug administration with a high safety profile allows for increasing the body's immune resistance to infectious agents, especially during the epidemic period.

Keywords: nonspecific immunoprophylaxis, innate immunity, secretory IgA, granulocyte oxidative activity, virus-induced interferon- α and - β , phagocytosis.

For citation: Golovacheva E.G., Afanasieva O.I., Popova V.V. et al. Study concerning immune system parameters in the prevention of acute respiratory viral infections using a drug with antiviral and immunotropic activity in healthy subjects. *RMJ*. 2021;4:17–21.

ВВЕДЕНИЕ

На фоне неустойчивой эпидемической обстановки в мире проблеме профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) уделяется пристальное внимание. Основным методом специфической профилактики гриппа и новой коронавирусной инфекции COVID-19 является вакцинация. Тем не менее, несмотря на эффективность данного метода, сохраняются значительные проблемы, связанные именно с его специфичностью, отсутствием вакцин против большей части возбудителей ОРВИ и достаточно высоким числом отказов от вакцинации, связанных с дискуссиями о возможных осложнениях данного метода [1, 2]. Кроме того, грипп и ОРВИ остаются практически неконтролируемыми заболеваниями из-за высокой изменчивости антигенной структуры циркулирующих вирусов гриппа и гетерогенности возбудителей острых респираторных инфекций, насчитывающих более 200 видов. Новые исследования по коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, также показали механизмы подавления интерферогенеза и уклонения от иммунного ответа, как и при других ОРВИ [3, 4].

В современной научной литературе продолжается дискуссия о роли и эффективности неспецифической иммунопрофилактики при ОРВИ. Естественно, что многочисленные коллективы исследователей настойчиво ищут дополнительные пути и средства решения этой серьезной проблемы.

Комплексный препарат Цитовир[®]-3 представляет собой развитие концепции трехкомпонентной схемы профилактики и раннего патогенетического лечения гриппа и ОРВИ, предусматривающей сочетанное применение хорошо изученных фармакопейных лекарственных средств: бендазола, тимогена натрия и аскорбиновой кислоты — в течение 4 дней. Приведенная методика защищена патентом РФ № 2107498 (1998 г.). Прием препаратов по данной комбинированной схеме позволял снизить респираторную заболеваемость как взрослых, так и детей в организованных коллективах в 1,5–3 раза. Опыт проведенных доклинических и клинических исследований свидетельствует о возможности применения препарата Цитовир[®]-3 в очагах ОРВИ и гриппа для различных видов массовой профилактики [1, 4]. Вместе с тем некоторые механизмы иммунотропной активности данного препарата остаются не вполне изученными.

Цель исследования: изучить безопасность, переносимость и иммунотропную активность (фармакодинамику) у здоровых лиц, получавших пролонгированный курс (14 дней) различных лекарственных форм препарата Цитовир[®]-3.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на основании разрешения Минздрава России и после экспертизы совета по этике при Минздраве России. В соответствии с дизайном, предполагавшим открытое исследование иммунологических параметров на фоне приема двух лекарственных форм препарата Цитовир[®]-3 в форме порошка для приготовления раствора и сиропа, обследовано 40 добровольцев мужского пола, средний возраст которых составил 25,9±3,6 года. Все добровольцы, включенные в исследование (для каждой лекарственной формы препарата по 20 человек), были совершеннолетними здоровыми мужчинами без жалоб на момент выполнения процедур скрининга, не имеющими хронических заболеваний и не принимающими какие-либо препараты сопутствующей терапии. Согласно критериям включения все показатели, характеризующие состояние основных витальных функций всех прошедших скрининг добровольцев, находились в пределах нормальных значений. При анализе данных клинического и биохимического исследований крови, общего анализа мочи на этапе скрининга не было зарегистрировано ни одного клинически значимого случая отклонения показателей от референсных значений. Общая продолжительность участия в исследовании для одного добровольца составила 18 дней: скрининг — 2 дня, прием препарата — 14 дней, заключительное обследование (период наблюдения) — 2 дня. Добровольцы получали препарат Цитовир[®]-3 по одинаковой схеме: по 12 мл готового раствора или сиропа за 30 мин до еды 3 р/день.

Согласно протоколу клиническое исследование имело следующие реперные точки. В каждой группе на скрининге, на 7-й и 17-й дни исследования оценивались иммунологические показатели, влияющие на резистентность организма к возбудителям респираторных инфекций: индуцированная окислительная активность гранулоцитов и моноцитов периферической крови по величине флуоресценции и фагоцитарная активность (фагоцитарный индекс) гранулоцитов и моноцитов периферической крови с помощью лазерной проточной цитофлуориметрии. В эти же сроки оценивали содержание в сыворотке общего интерферона (ИФН) и выработку клетками индуцированного вирусом болезни Ньюкасла ИФН- α и ИФН- β биологическим методом (результат представлен в титрах, равных международным единицам (МЕ) активности ИФН в 1 мл сыворотки крови (МЕ/мл)) [5]. Содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне и сывороточного IgA определяли методом ИФА. Помимо иммунологических параметров ежедневно оценивались безопасность и переносимость лекарственного препарата по абсолютному/относительному количеству и степени тяжести нежелательных явлений (НЯ) у добровольцев.

Регистрировались НЯ, объективно зафиксированные врачом-исследователем, а также субъективно отмеченные самим добровольцем. В первом случае НЯ выявлялись по клиническим показателям витальных функций в рамках стандартного физикального осмотра, а также по лабораторным и инструментальным параметрам (клиническое и биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, ЭКГ) в 1, 7 и 17-й дни исследования. Кроме того, определяли маркеры гепатитов В и С, ВИЧ и сифилиса в 1-й день исследования.

Для проведения *статистического анализа* был использован пакет статистических программ Statistica 12.0 for Windows. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$. Данные, распределение которых соответствовало нормальному, были представлены в виде средних арифметических значений с указанием стандартных квадратических отклонений. Данные, распределение которых отличалось от нормального (для оценки отличия распределения от нормального был использован критерий Лиллиефорса), были представлены в виде медианы и квартильных интервалов. В связи с небольшим объемом выборки для оценки динамики показателей между визитами в большинстве случаев использовались непараметрические критерии. Оценка динамики показателей проводилась с использованием критерия Уилкоксона и критерия МакНемара. При необходимости применялась поправка Бонферрони на множественность сравнения. Достоверность различий между показателями зависимых групп для параметрических данных с нормальным распределением оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента для связанных групп [6]. С целью контроля валидности полученных данных формирование баз и их статистическая обработка проводились параллельно специалистами по биостатистике в двух независимых центрах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нежелательных явлений в ходе клинического исследования зарегистрировано не было. Клинически значимых негативных отклонений клинических и лабораторных показателей не зафиксировано. Выбывших участников на этапе клинического исследования не было. Все добровольцы завершили исследование в плановом порядке согласно протоколу.

На фоне приема различных лекарственных форм препарата Цитовир®-3 не отмечено существенного изменения уровня IgA в крови добровольцев (медианные значения показателя в 2, 7, 17-й дни исследования соответственно: 1,835 г/л, 1,505 г/л, 1,465 г/л при приеме препарата в форме порошка и 1,415 г/л, 1,315 г/л, 1,335 г/л — в форме сиропа).

При анализе изменений содержания sIgA в слюне от скрининга к 17-му дню исследования отмечен статистически значимый ($p=0,012$) рост данного показателя (скрининг — 23,6 мкг/мл; 7-й день — 47,8 мкг/мл; 17-й день — 54,9 мкг/мл) в процессе приема исследуемого препарата в форме порошка. На фоне приема препарата в виде сиропа к 7-му дню отмечено незначительное снижение, а в дальнейшем рост уровня sIgA в слюне — на 18,4% к 17-му дню. Однозначно трактовать разнонаправленные изменения у здоровых добровольцев достаточно сложно, так как изменения уровня sIgA могут быть обусловлены различными экзо- и эндогенными факторами (состоянием органов ротовой полости, но-

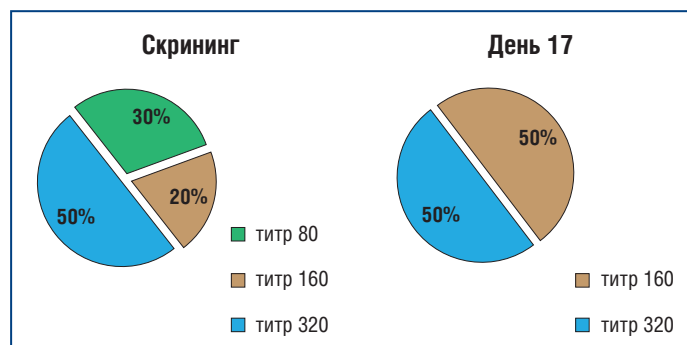


Рис. 1. Количество добровольцев с различными титрами вирус-индуцированного ИФН- α и ИФН- β до и после приема препарата Цитовир®-3

соглотки; хроническими воспалительными заболеваниями; изменением пейзажа микрофлоры при формировании нового коллектива добровольцев; уровнем аллергизации и т. д.). Критическая оценка статистической значимости вышеописанных внутригрупповых различий в полученных результатах и их трактовка проводились с учетом пересечения межквартильных диапазонов выборок на всех визитах [7, 8].

В начале исследования титр вирус-индуцированного ИФН- α и ИФН- β 1/80 был у каждого третьего волонтера, что ниже нормы (128–640 МЕ/мл) [5]. Оценка динамики уровня вирус-индуцированного ИФН- α и ИФН- β от дня скрининга к 17-му дню показала статистически значимое ($\chi^2=6,0$; $p=0,015$) увеличение количества лиц с титрами 1/160 по сравнению с исходными данными с 20% до 50%. Данный факт явился непосредственным положительным результатом применения исследуемой схемы препарата Цитовир®-3 в двух лекарственных формах и может быть отнесен к категории клинически значимых (рис. 1).

При этом базальный (спонтанный) уровень *in vitro* не стимулированной секреции ИФН- α и ИФН- β и общего ИФН в сыворотке крови у всех участников находился в пределах нормальных титров 1/10–1/20. Таким образом, анализ полученных результатов показал, что исследуемый препарат не оказывает прямого стимулирующего влияния на уровень выработки общего ИФН.

Применение различных лекарственных форм препарата Цитовир®-3 практически не влияло на уровень стимулированной окислительной активности моноцитов, который сохранялся стабильным на протяжении всего клинического исследования (медианные значения показателя в 2, 7 и 17-й дни исследования соответственно: 58,5 у. е., 59,5 у. е., 59,5 у. е. при приеме препарата в форме порошка и 93,5 у. е., 64,0 у. е., 77,0 у. е. — в форме сиропа).

Однако применение различных лекарственных форм препарата Цитовир®-3 показало достоверное повышение медианы стимулированной окислительной активности нейтрофильных гранулоцитов в течение исследования: от 275 у. е. до начала приема препарата (скрининг) до 945,5 у. е. к 17-му дню (порошок) и от 282 у. е. до 453 у. е. соответственно (сироп), что свидетельствует об усилении потенциальной способности нейтрофильных гранулоцитов к дезинтеграции антигенов и повышении резистентности к инфекционным заболеваниям (рис. 2) [9, 10].

Выявленный статистически значимый прирост стимулированной окислительной активности нейтрофильных гранулоцитов (скрининг / день 7, $p=0,000449$; скрининг / день 17, $p=0,000089$; день 7 / день 17, $p=0,000089$) у здоровых добровольцев свидетельствует о наличии у комплек-

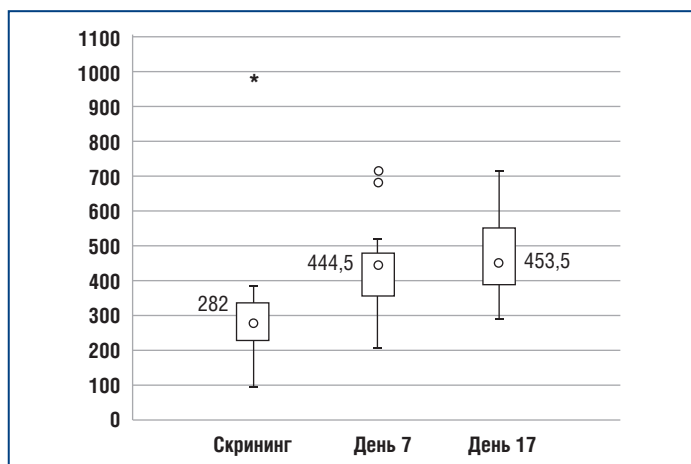


Рис. 2. Распределение параметров интенсивности флуоресценции окислительной ферментативной активности (условные единицы) нейтрофильных гранулоцитов в процессе приема препарата Цитовир®-3 (сироп) (представлены: медианы, 25% и 75% квантили, ° — выбросы значений показателя, * — экстремальные выбросы)

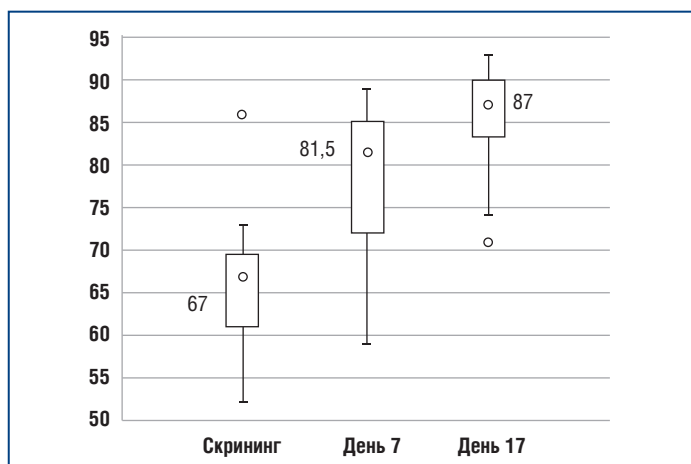


Рис. 3. Распределение количества фагоцитирующих моноцитов (%) в процессе приема препарата Цитовир®-3, сироп (представлены: медианы, 25% и 75% квантили, ° — выбросы значений показателя)

са Цитовир®-3 иммуномодулирующей активности, заключающейся в потенцировании метаболических параметров клеток врожденного иммунитета, которые не изменяют иммунный гомеостаз здоровых людей, но могут быть реализованы при взаимодействии организма с патогенами (вирусами, бактериями, грибами, простейшими) [9–12].

Результаты оценки параметров распределения относительного количества моноцитов, фагоцитирующих стандартную культуру бактерий *Escherichia coli* (фагоцитарный индекс), на скрининге, на 7-й и 17-й дни показали, что динамика изменения данного показателя на фоне приема исследуемого препарата носила линейный характер и была отнесена к категории положительных (при сравнении данных 2-го и 7-го дней: $Z=3,379$, $p<0,001$; при сравнении данных скрининга и 17-го дня: $t=-9,46$, $p<0,001$), так как повышение данного показателя характеризует усиление иммунорезистентности организма к инфекционным агентам (рис. 3) [11, 12].

Следует отметить, что динамика данного показателя на фоне пролонгированного курса приема исследуемого препарата Цитовир®-3 характеризуется линейным ростом со статистически значимым увеличением при сравнении

данных, полученных на скрининге и в 7-й день, а также на скрининге и в 17-й день исследования.

Несмотря на то, что во всех реперных точках исследования средние значения относительного количества гранулоцитов, фагоцитирующих *E. coli*, находились в пределах референсного интервала (что является свидетельством сохранения благоприятного профиля безопасности исследуемого препарата), отмечался вместе с тем статистически значимый рост этого показателя при сравнении данных в день скрининга и в 17-й день исследования — 93,5% и 97,5% соответственно ($Z=3,621$, $p<0,001$). Сходные результаты получены и при использовании порошка для приготовления сиропа, что характеризует стабильную воспроизводимость изученных параметров как клеточного, так и гуморального врожденного иммунитета независимо от лекарственной формы препарата.

Увеличение фагоцитарной и ферментативной активности гранулоцитов и моноцитов имеет большую клиническую значимость, которая заключается в повышении микробицидной активности клеток врожденного иммунитета, способствующего предотвращению манифестации респираторных инфекций и уменьшению количества бактериальных осложнений гриппа, ОРВИ и COVID-19, что показано и другими авторами [13–15].

Выводы

В ходе оценки полученных лабораторных данных было выявлено, что препарат Цитовир®-3 в двух лекарственных формах (сироп и порошок для приготовления раствора) в рамках заявленных показаний к применению (профилактика и лечение гриппа и ОРВИ) оказывает положительное влияние на ряд показателей иммунологической реактивности организма.

1. Отмечено влияние на параметры врожденного клеточного иммунитета (прирост стимулированной окислительной ферментативной активности нейтрофильных гранулоцитов и увеличение количества фагоцитирующих моноцитов и нейтрофилов), это позволяет усилить врожденную иммунорезистентность организма к инфекционным агентам, что особенно важно в эпидемический период.
2. Выявленное повышение содержания sIgA в слюне на фоне приема препарата свидетельствует об усилении иммунореактивности организма и служит подтверждением наличия у исследуемого лекарственного средства профилактического действия.
3. Исследуемый препарат оказывает положительное влияние на выработку вирус-индуцированного ИФН- α и ИФН- β преимущественно у лиц с исходно низкими значениями данного показателя, что говорит о повышении функциональной активности ИФН-продуцирующих клеток и противовирусной активности препарата.
4. Длительный прием препарата в обеих лекарственных формах показал высокий уровень безопасности, так как ни один из исследованных параметров не имел значимых отклонений от нормы.

Исследование проведено при поддержке АО «Медико-биологический научно-производственный комплекс «Цитомед» и имеет статус официально одобренного и зарегистрированного в реестре Минздрава России.

Конфликт интересов

Левина А.В., Апрытина В.А. являются сотрудниками компании.

Участие авторов

Головачева Е.Г. — написание и редактирование текста публикации, утверждение и ответственность за окончательный вариант статьи.

Афанасьева О.И. — редактирование текста статьи.

Попова В.В. — проведение исследования.

Краснов А.А. — написание дизайна и проведение исследования, статистическая обработка клинических данных, редактирование статьи.

Левина А.В. — научное консультирование.

Апрытина В.А. — научное консультирование.

Петленко С.В. — написание дизайна исследования, экспертная оценка и контроль его выполнения, научное редактирование статьи.

Литература

- Смирнов В.С. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. СПб.: АЙСИНГ; 2012. [Smirnov V.S. Prevention and treatment of influenza and acute respiratory viral infections. St. Petersburg: AISING; 2012 (in Russ.).]
- Дуда А.К., Коцюбайло Л.П. Современная иммуотропная терапия больных коронавирусными инфекциями. Актуальная инфектология. 2016;3(12):33–37. [Duda A.K., Kotsyubailo L.P. Modern immunotropic therapy of patients with coronavirus infections. Actual Infectology. 2016;3(12):33–37 (in Ukrainian).]
- Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe COVID-19 patients. Science. 2020;369(6504):718–724. DOI: 10.1101/2020.04.19.20068015.
- Ерофеева М.К., Позднякова М.Г., Головачева Е.Г. Сравнительная клиническая эффективность лекарственных средств неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ у детей в период сезонного подъема заболеваемости. Журнал инфектологии. 2020;12(2):63–70. [Erofeeva M.K., Pozdnyakova M.G., Golovacheva E.G. Comparative clinical effectiveness of medicines for non-specific prevention of influenza and ARVI in children during the seasonal rise in morbidity. Journal of Infectology. 2020;12(2):63–70 (in Russ.).]

- Киселев О.И., Мазуров В.И., Малиновская В.В. и др. Определение интерферонов статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии: пособие для врачей. Под ред. О.И. Киселева. СПб.; 2002. [Kiselev O.I., Mazurov V.I., Malinovskaya V.V. et al. Determination of interferon status as a method for assessing immunoreactivity in various forms of pathology: a guide for physicians. Ed. O.I. Kiseleva. StP.; 2002 (in Russ.).]
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA package. M.: MediaSphere; 2002 (in Russ.).]
- Varadhachary A., Chatterjee D., Garza J. et al. Salivary anti-SARS-CoV-2 IgA as an accessible biomarker of mucosal immunity against COVID-19. medRxiv. 2020:2020.08.07.20170258. DOI: 10.1101/2020.08.07.20170258. Preprint.
- Смирнов В.С. Цитовир-3 повышает активность гуморальных факторов системы врожденного иммунитета. Российский аллергологический журнал. 2012;1(1):293–294. [Smirnov V.S. Cytovir-3 increases the activity of humoral factors of the innate immune system. Russian Allergological Journal. 2012;1(1):293–294 (in Russ.).]
- Gordon S. Targeting a monocyte subset to reduce inflammation. Circ. Res. 2012;110(11):1546–1548. DOI: 10.1161/RES.0b013e31825ec26d.
- Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Невважай Т.А. и др. Лекция 3. Особенности структуры, функции и метаболизма моноцитов крови и мононуклеарно-фагоцитирующей системы тканей. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;4(2):290–292 (in Russ.). [Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Nevvazhay T.A. et al. Lecture 3. Features of the structure, function and metabolism of blood monocytes and the mononuclear-phagocytic system of tissues. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2015;4(2):290–292 (in Russ.).]
- Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017;1(68):4–18. [Andriukov B.G., Somova L.M., Drobot E.I., Matosova E.V. Protective strategies of neutrophil granulocytes against pathogenic bacteria. Health. Medical ecology. The science. 2017;1(68):4–18 (in Russ.).]
- Cooper G.E., Pounce Z.C., Wallington J.C. et al. Viral Inhibition of Bacterial Phagocytosis by Human Macrophages: Redundant Role of CD36. PLoS One. 2016;11(10):0163889.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Цитовир-3

«ЦИТОВИР-3» – комплексный препарат, предназначенный для профилактики и раннего патогенетического лечения гриппа и других ОРВИ. Препарат применяется с 2001 года.

Реклама

БЕРЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ и ГРИППА ДЛЯ ВСЕЙ СЕМЬИ



Капсулы 12 - 24 - 48
взрослым и детям от 6 лет
сироп и порошок
детям от 1 года

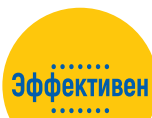
курс приема **4 дня**

Стандартная курсовая схема приема ЦИТОВИРА-3

Назначение	Показание	Доза
Лечение гриппа и ОРВИ	• Появление первых симптомов заболевания: недомогание, першение в горле, насморк, кашель	по одной капсуле 3 раза в день 4 дня
Профилактика гриппа и ОРВИ	• При непосредственном контакте с больным гриппом и другими ОРВИ	по одной капсуле 3 раза в день 4 дня
	• В период эпидемического подъема заболеваемости гриппом и другими ОРВИ	по одной капсуле 1 раз в день 12 дней

Профилактические курсы, при необходимости, повторяют через 3 недели (до нормализации эпидемической обстановки).

ПОЧЕМУ ЦИТОВИР-3?



Эффект от курсового применения сохраняется в течение месяца



со всеми средствами симптоматической терапии гриппа и ОРВИ



детям от 1 года – порошок и сироп, детям после 6 лет и взрослым – капсулы

