

Противовирусная активность препарата Кагоцел® *in vitro* в отношении вируса SARS-CoV-2

С. Я. ЛОГИНОВА, В. Н. ЩУКИНА, С. В. САВЕНКО, *С. В. БОРИСЕВИЧ

ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России», Сергиев Посад

Antiviral Activity of Kagocel® *in vitro* Against Virus SARS-CoV-2

S. YA. LOGINOVA, V. N. SHCHUKINA, S. V. SAVENKO, *S. V. BORISEVICH

48 TSNII Ministry of Defence of the Russian Federation, *Sergiyev Posad*

Изучена противовирусная активность лекарственного препарата Кагоцел®, имеющего высокий профиль безопасности и доказанную эффективность для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ в качестве индуктора интерферонов, в отношении нового пандемического штамма SARS-CoV-2 в экспериментах *in vitro* в культуре клеток Vero C1008. Результаты исследования выявили, что при внесении субстанции Кагоцел® в культуру клеток за 1 ч до инфицирования и через 1 ч после в концентрации 5000 мкг/мл отмечалось подавление цитопатической активности вируса на 100%. Также было установлено, что Кагоцел® эффективно подавляет репродукцию вируса SARS-CoV-2, вариант В, в культуре клеток Vero C1008 в дозе 5000 мкг/мл на 1,75 lg, при этом коэффициент ингибирования по подавлению репродукции вируса составил 97,83%.

Ключевые слова: Кагоцел®; COVID-19; SARS-CoV-2; Vero; *in vitro*; противовирусная активность.

The antiviral activity of the drug Kagocel®, which has a high safety profile and proven efficacy for the prevention and treatment of influenza and AVRI as an interferon inducer, was studied against a new pandemic strain of SARS-CoV-2 *in vitro* in Vero C1008 cell culture. The results of the study revealed that at the addition of the substance Kagocel® at the concentration of 5000 µg/ml into the cell culture 1 h before the virus infection and 1 h after, there was 100% inhibition of the cytopathic activity of the virus. It was also found that Kagocel at the dose of 5000 µg/ml effectively suppressed the reproduction of the SARS-CoV-2 virus, variant B, in Vero C1008 cell culture by 1.75 lg, the inhibition coefficient was 97.83 %.

Keywords: Kagocel®; COVID-19; SARS-CoV-2; Vero; *in vitro*; antiviral activity.

Введение

Вирусное заболевание COVID-19, которому ВОЗ присвоил категорию пандемии, уже вошла в историю как чрезвычайная ситуация мирового масштаба и привлекла к себе внимание специалистов здравоохранения и населения во всём мире [1, 2].

Значительный рост числа новых случаев инфицирования этим вирусом демонстрирует актуальность поиска лекарственных препаратов, эффективных в отношении данного возбудителя. Поиск новых лекарственных средств для проведения терапии нового заболевания является долгим и дорогостоящим процессом с высокой частотой выбывания потенциальных препаратов [3, 4]. Скорость разработки новых лекарственных средств в условиях глобальной пандемии неприемлема. В связи с этим, в сегодняшней ситуации, когда по объективным причинам, современное медицинское сообщество не может предложить эффективный алгоритм профилактики и лечения коронавирусной инфекции, который бы обладал

достаточной доказательной базой, необходимо использовать комбинации лекарственных противовирусных препаратов, уже многократно доказавших свою безопасность и эффективность на штаммах ОРВИ, в т. ч. штаммах коронавирусов. Особое внимание следует уделить индукторам интерферонов [5, 6].

Лекарственный препарат Кагоцел® (таблетки 12 мг, Регистрационное удостоверение: Р N002027/01 от 09.01.2003 г.) относится к противовирусным препаратам с ИФН-индуцирующей активностью. В результате проведённых экспериментов *in vitro* и *in vivo* [7–9] была доказана интерферон-индуцирующая, иммуномодулирующая и противовирусная активности препарата Кагоцел® в профилактике и лечении гриппа и ОРВИ [5], в семейство которых входят и коронавирусы. Результаты проведённых регистрационных и пострегистрационных клинических и наблюдательных исследований показали, что применение препарата Кагоцел® как средства лечения и профилактики ОРВИ и гриппа приводило к выработке интерферонов, что позволяло эффективно проводить терапию ОРВИ вне зависимости от того, каким видом вирусов было вызвано заболевание [10–17], что указывает на возможность

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: e-mail: 48cnii@mil.ru

применения препарата Кагоцел® для лечения и профилактики разнообразных острых респираторных вирусных инфекций, к которым относятся и коронавирусы.

Цель работы — экспериментальное изучение токсичности и противовирусной активности фармацевтической субстанции Кагоцел® *in vitro* в отношении коронавируса SARS-CoV-2 (COVID-19).

Материал и методы

Культура клеток и среды. Эксперименты проводили на постоянной культуре клеток почки африканской зелёной мартышки — Vero C1008. В качестве ростовой и поддерживающей применяли среду Игла (MEM) на солевом растворе Хенкса, содержащую, соответственно, 7,5% и 2% фетальной телячьей сыворотки.

Вирус. В работе использовали вирус SARS-CoV-2, вариант В, полученный в 2020 г. из ФГБУ ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора и хранившийся в Специализированной коллекции ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. Биологическая активность полученного вирусного препарата составляла 7,4 lg БОЕ/мл и 6,5 lg ЦПД₅₀/мл, посторонняя микрофлора отсутствовала.

Исследуемый препарат. Препарат Кагоцел®, субстанция-порошок аморфный, серия 1670918 от 27.09.2018, годен до 09.2022, был предоставлен ГК «НИАРМЕДИК». Стартовый раствор препарата для оценки токсичности для культуры клеток Vero C1008 (10 мг/мл) готовили следующим образом: 10 мг субстанции Кагоцел® растворяли в 9 мл поддерживающей среды в течение 2 ч, pH доводили до 7 раствором 1 М HCl, а затем поддерживающей средой до объёма 10 мл. Фильтровали через насадки шприцевые Minisart® High Flow, диаметр пор 0,22 мкм, «Sartorius Stedim Biotech», кат. № 16541-K. Далее готовили разведения двукратным шагом на поддерживающей среде.

Оценка биологических свойств возбудителя SARS-CoV-2. Биологическую активность оценивали титрованием вирусосодержащей суспензии в культуре клеток Vero C1008 по цитопатическому действию вируса.

Оцениваемые параметры. Оценка противовирусной эффективности экспериментальных субстанций осуществлена в соответствии с рекомендациями ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [18].

Коэффициент ингибирования (КИ, %) рассчитывался по формуле:

$$КИ = ((A_{\text{контр}} - A_{\text{оп}}) / A_{\text{контр}}) \times 100\%, \text{ где:}$$

$A_{\text{контр}}$ — биологическая активность вируса, определённая в клетках без внесения химиопрепарата, ЦПД;

$A_{\text{оп}}$ — биологическая активность вируса, определённая в клетках с внесением химиопрепарата, ЦПД.

Основным критерием оценки эффективности препаратов *in vitro* является коэффициент ингибирования цитопатогенного действия вируса (КИ, %).

Схема внесения исследуемых препаратов. Рибавирин® и Интерферон альфа-2b вносили через 1 ч после инфицирования клеток. Субстанцию Кагоцел® в различных концентрациях добавляли к монослою Vero C1008 два раза: за 1 ч до инфицирования клеток и через 1 ч после. Для этого ростовую среду удаляли с монослоя, вносили исследуемые образцы в концентрации 5 мг/мл и далее, разведённые 2-кратным шагом, через 1 ч инокулят удаляли, трижды промывали поддерживающей средой. После этого вносили вирус SARS-CoV-2, инкубировали в течение 60 мин при

температуре 37±0,5°C, затем инокулят удаляли, промывали, вносили свежую среду, содержащую исследуемые образцы в концентрации 5 мг/мл и далее, разведённые 2-кратным шагом. Инкубировали при температуре 37±0,5°C в течение 48 ч.

Культуру клеток инфицировали в дозах 10 ЦПД₅₀ или 100 ЦПД₅₀. Влияние на цитопатогенность вируса оценивали через 24 и 48 ч после инфицирования. Для каждой исследуемой концентрации препарата Кагоцел® использовали по 4 пробирки с монослоем клеток, в трёх независимых опытах (всего пробирок — 12).

Анализ данных. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

Результаты исследования

Результаты изучения токсичности субстанции препарата Кагоцел® для культуры клеток почки африканской зелёной мартышки Vero C1008 выявили, что данное соединение в концентрации 10000 мкг/мл не вызывает деструкцию монослоя и разрушение клеток. Максимальная переносимая концентрация (МПК) для субстанции препарата Кагоцел® составила более 10000 мкг/мл (табл. 1). Следовательно, максимальная стартовая концентрация (1/2 МПК) препарата Кагоцел® для оценки противовирусной активности составила ≥ 5 мг/мл. Кагоцел® является крайне малотоксичным соединением.

Изучение противовирусной активности субстанции Кагоцел® проводили в культуре клеток Vero C1008, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вариант В, по показателю коэффициента ингибирования цитопатической активности вируса и репродукции вируса.

Через 24 ч инкубирования после инфицирования клеток (в дозе 10 ЦПД₅₀) при внесении препарата Кагоцел® в диапазоне концентраций 156 мкг/мл — 5000 мкг/мл цитопатический эффект вируса не был выявлен. В контрольной группе клеток деструкцию монослоя наблюдали в 50% случаях, поэтому КИ составило более 50%. Даже при 10-кратном увеличении дозы инфицирования (доза 100 ЦПД₅₀) препарат Кагоцел® в диапазоне концентраций 625—5000 мкг/мл полностью подавлял цитопатическую активность вируса SARS-CoV-2, вариант В (КИ в данном случае составил 75%). Ингибирование цитопатической активности вируса в концентрациях 156—313 мкг/мл при этом составило 67 % (табл. 2). В этих же условиях референс-препараты в используемых концентрациях полностью подавляли цитопатическую активность вируса как при инфицировании в дозе 10 ЦПД₅₀, так и в дозе 100 ЦПД₅₀ (см. табл. 2).

Через 48 ч инкубирования после инфицирования клеток в дозе 10 ЦПД₅₀ при внесении пре-

Таблица 1. Результаты оценки токсичности субстанции препарата Кагоцел® для культуры клеток Vero C1008

Препарат	Токсическая концентрация препарата, ЦПД ₅₀ , мг/мл	МПК, мг/мл $X \pm \sigma_x$	1/2МПК, мг/мл $X \pm \sigma_x$
Кагоцел®	> 10,0	> 10,0±0,0	> 5,0±0,0
Контроль среды	отсутствует	—	—

Таблица 2. Результаты оценки противовирусной активности препарата Кагоцел® в отношении вируса SARS-CoV-2, вариант В, в культуре клеток Vero C1008

Название	Препарат	24 ч после инфицирования				48 ч после инфицирования				
		Концентрация, мкг/мл	10 ЦПД ₅₀		100 ЦПД ₅₀		10 ЦПД ₅₀		100 ЦПД ₅₀	
			Частота ЦПД	КИ, %	Частота ЦПД	КИ, %	Частота ЦПД	КИ, %	Частота ЦПД	КИ, %
Кагоцел	5000	0/12	>50	0/12	>75	0/12	100	12/12	0	
	2500	0/12	>50	0/12	>75	3/12	75	12/12	0	
	1250	0/12	>50	0/12	>75	12/12	0	12/12	0	
	625	0/12	>50	0/12	>75	12/12	0	12/12	0	
	312	0/12	>50	3/12	67	12/12	0	12/12	0	
	156	0/12	>50	3/12	67	12/12	0	12/12	0	
Рибавирин®	100	0/12	>50	0/12	>75	0/12	100	1/12	91,7	
Интерферон альфа-2b	10**	0/12	>50	0/12	>75	0/12	100	0/12	100	
Вирусный контроль	—	6/12	—	9/12	—	12/12	—	12/12	—	
Контроль среды	—	0/12	—	0/12	—	0/12	—	0/12	—	

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — концентрация интерферона альфа-2b в МЕ/мл.

Таблица 3. Результаты оценки противовирусной активности препарата Кагоцел® в отношении вируса SARS-CoV-2, вариант В, в культуре клеток Vero C1008, по подавлению репродукции вируса

Название	Препарат	Концентрация, мкг/мл	Накопление вируса, Ig БОЕ/мл, $\chi \pm \sigma_x$	Подавление репродукции вируса, Δ , lg	Коэффициент ингибирования (КИ), %
	2500	6,40±0,15	0,80	80,00	
	1250	6,99±0,05	0,21	37,37	
	625	7,20±0,04	0	0	
	313	7,20±0,04	0	0	
	156	7,20±0,04	0	0	
Рибавирин®	100	5,03±0,15	2,17	99,31	
Интерферон альфа-2b	10**	0	7,20	100	
Контроль инфицирующей дозы	—	7,20±0,04	—	—	
Контроль среды	—	—	—	—	

парата Кагоцел® в концентрации 5000 мкг/мл цитопатический эффект вируса не был выявлен (КИ равен 100%), в концентрации 2500 мкг/мл — подавление цитопатической активности вируса составило 75%, а диапазоне концентраций 156–1250 мкг/мл препарат не оказывал защитного действия на клеточную культуру. При высокой дозе инфицирования, равной 100 ЦПД₅₀, препарат Кагоцел® не влиял на цитопатическую активность вируса SARS-CoV-2, вариант В, во всем диапазоне изученных концентраций (см. табл. 2). При этом интерферон альфа-2b подавлял цитопатическое действие вируса на 100% как при 10 ЦПД₅₀, так и при 100 ЦПД₅₀, в отличие от альфа-2b Рибавирина. Данный препарат полностью защищал монослой только при дозе инфицирования 10 ЦПД₅₀, а при 100 ЦПД₅₀ его протективные свойства начинали снижаться, и КИ составил только 91,7%.

Снижение противовирусной активности Кагоцела на сроке 48 ч инкубации, по сравнению со сроком 24 ч, может говорить об особенностях механизма его действия и метаболизма в клетке. Не все препараты имеют такую кинетику противовирусного действия в отношении инфекции SARS-CoV-2. Например, хлорохин фосфат и гидроксихлорохин более активны при их инкубировании с клетками Vero в течение 48 ч, по сравнению с 24 часами инкубации [19]. Теоретически, разный

способ действия различных препаратов может оказывать синергидное действие при их комбинированном применении и повышать таким образом эффект лечения.

Также было проведено изучение влияния исследуемой субстанции Кагоцел® на репродукцию вируса SARS-CoV-2, вариант В, в культуре клеток Vero C1008 при дозе инфицирования 10 ЦПД₅₀. Учёт результатов через 48 ч после инфицирования. Результаты представлены в табл. 3.

Следовательно, Кагоцел® эффективно подавляет цитопатическую активность вируса SARS-CoV-2, вариант В, в культуре клеток Vero C1008 в диапазоне концентраций 2500–5000 мкг/мл.

Дополнительно, по результатам, учтённым через 48 ч после инфицирования, была проведена оценка 50% ингибирующей концентрации препарата Кагоцел® в отношении вируса SARS-CoV-2, вариант В, в культуре клеток Vero C1008 (табл. 4).

Из табл. 4 следует, что при дозе инфицирования 10 ЦПД₅₀ оба метода определения противовирусной активности (по ЦПД и по подавлению репродукции вируса) позволяют определить 50% ингибирующую концентрацию Кагоцела, причём получаемые значения практически идентичны и колеблются около среднего значения 2288,5 мкг/мл. Хотя в рамках данной работы не выявлена токсическая концентрация Кагоцела, в связи с чем макси-

Таблица 4. Результаты оценки эффективной дозы препарата Кагоцел® в отношении вируса SARS-CoV-2, вариант В, в культуре клеток Vero C1008

Препарат	50% ингибирующая концентрация (ЕД ₅₀), мкг/мл (по Першину)		
	по подавлению ЦПД		по подавлению репродукции
	при инфицировании в дозе		при инфицировании в дозе
	10 ЦПД ₅₀	100 ЦПД ₅₀	10 ЦПД ₅₀
Кагоцел®	2344	Защита отсутствует	2231

мально переносимая концентрация для культуры Vero C1008 не была установлена, очевидно, что химиотерапевтический индекс для Кагоцела будет достаточно высоким.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бузова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. Архив внутренней медицины. — 2020. — Т. 10. — № 2. — С. 87–93. / Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya. et al. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10 (2): 87–93. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93
2. Li Guangdi, Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nature Reviews Drug Discovery 2020; 19: 149–150. doi: 10.1038/d41573-020-00016-0.
3. Lythgoe M.P. et al. Why drugs fail in clinical trials in pulmonary arterial hypertension, and strategies to succeed in the future. Pharmacology and Therapeutics 2016; 164: 195–203. doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.012
4. Lythgoe M.P., Middleton P. Ongoing clinical trials for the management of the COVID-19 pandemic. Trends in Pharmacological Sciences 2020; https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.03.006.
5. Сологуб Т.В., Цветков В.В. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований. Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89. — № 8. — С. 113–119 / Sologub T.V., Tsvetkov V.V. Kagocel in the therapy of influenza and acute respiratory viral infections: Data analysis and systematization from the results of preclinical and clinical trials Therapeutic archive 2017; 89 (8): 113–119 [in Russian].
6. Borovskaya T. G. Preclinical and clinical evidence of safety of antiviral drug with immunomodulatory activity. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research 2018; 3 (19): 271–276.
7. Федякина И.Т., Коноплева М.В., Прошина Е.С., Линник Е.В., Никитина Н.И. Противовирусное действие субстанции «Кагоцел» *in vitro* в отношении вирусов гриппа H1N1, H1N1pdm09 и H3N2. Вопросы Вирусологии. — 2019. Т. 64. — № 3. С. 125–131. doi: http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-4-125-131. / Fediakina I.T., Konopleva M.V., Proshina E.S., Linnik E.V., Nikitina N.I. Antiviral effect of «Kagocel» substance *in vitro* on influenza viruses H1N1, H1N1pdm09 and H3N2. Problems of Virology 2019; 64 (3): 125–131. doi: 10.18821/0507-4088-2019-64-3-125-131
8. Зарубаев В.В., Гаршинина А.В., Слита А.В., Беляевская С.В., Лаврентьева И. Н. Противовирусная активность Кагоцела на модели летальной гриппозной инфекции. Антибиотики и химиотерапия. — 2020. — Т. 65. — № 1–2. — С. 3–7. / Zarubaev V. V., Garshinina A. V., Slita A. V., Belyaevskaya S. V., Lavrentieva I. N. Antiviral Activity of Kagocel® on the Model of Experimental Lethal Influenza Infection. Antibiotiki i khimioter 2020; 65 (1–2): 3–7. [in Russian].
9. Галегов Г.А., Наровлянский А.Н., Сарымсаков А.А., Мезенцева М.В., Полонский В.О., Гомес Л.А., Нестеренко В.Г., Еришов Ф.И. Действие препарата «Кагоцел» на — репродукцию вируса герпеса. Вопросы вирусологии. — 2002. — Т. 47. — № 4. — С. 42–44. / Galegov G.A., Narovlianskii A.N., Sarymsakov A.A., Mezentseva M.V., Polonskii V.O., Gomes L.A., Nesterenko V.G., Ershov F.I. The effect of Kagocel on herpes virus reproduction. Problems of Virology 2002; 47 (4): 42–44. [in Russian]
10. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Бевза С.Л., Еришов Ф.И., Нестеренко В.Г., Сергеева Э.М. и др. Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей. Детские инфекции. — 2008. — № 4. — С. 28–35 / Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Bevza S.L., Ershov F.I., Nesterenko V.G., Sergeeva E.M. et. al. Clinical efficacy of Kagocel in treatment for acute respiratory virus

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Логинова Светлана Яковлевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник НИО ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад

Шукина Вероника Николаевна — к. б. н., научный сотрудник НИО ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад

Таким образом, препарат Кагоцел® эффективно подавляет размножение нового коронавируса *in vitro* и является одним из перспективных лекарственных препаратов в отношении COVID-19.

- infections (ARVI) in children with constrictive laryngotracheitis. Detskie infekcii 2008; 4: 28–35 [in Russian].
11. Савенкова М.С., Исаева Е.И., Караштина О.В., Шабат М.Б., Красева Г.Н. и др. Анализ сравнительного лечения ОРВИ в эпидсезонах 2015–2016 г. на основе результатов мультиплексной ПЦР-диагностики в условиях амбулаторной практики. Фарматека. — 2017. — № 1. — С. 38–45 / Savenkova M.S., Isaeva E.I., Karashitina O.V., Shabat M.B., Kraseva G.N. et al. Comparative analysis of treatment of ARVI in the 2015–2016 epidemic season based on the results of the multiplex PCR-RT diagnostics in outpatient practice. Pharmateka 2017; 1: 38–45 [in Russian].
12. Вартамян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. Детские инфекции. — 2011. — № 1. — С. 36–41. / Vartanyan R.V., Sergeeva E.M., Cheshik S.G. Evaluation of therapeutic efficacy of Kagocel® preparation in children of early and preschool age with acute respiratory viral infections. Detskie infekcii 2011; 1: 36–41 [in Russian].
13. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Щербакоева А.А., Яблонская К.П., Легкова Т.П. и др. Клиническая эффективность препарата Кагоцел® при гриппе и ОРВИ у детей с 2 до 6 лет. Детские инфекции. — 2010. — № 4. — С. 34–41. / Kharlamova F.S., Kladova O.V., Sergeeva E.M., Shcherbakova A.A., Yablonskaya K.P., Legkova T.P. Clinical efficacy of Kagocel® preparation for Treatment of Influenza and ARVI in Children Aged 2 to 6 Years. Detskie infekcii 2010; 4: 34–41 [in Russian].
14. Меркулова Л. Н., Колобухина Л. В., Кистенева Л. Б., Исаева Е. И., Бурцева Е. И., Лукьянова Н. А. и др. Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложнённым гриппом и гриппом, осложнённым ангиной. Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — Т. 11. — № 5. — С. 21–23. / Merkulova L.N., Kolobukhina L.V., Kisteneva L.B., Isaeva E.I., Burtseva E. I., Lkyanova N.A. et al. The therapeutic efficacy of Kagocel in cases of uncomplicated influenza and influenza complicated by angina. Clinical Pharmacology and Therapy 2002; 11(5): 21–23 [in Russian].
15. Бабаченко И.В., Шарипова Е.В., Беликова Т.Л. Подходы к терапии ОРВИ у детей в стационаре и поликлинике Медицинский совет. — 2017. — № 1. — С. 94–99 / Babachenko I.V., Sharipova E.V., Belikova T.L. Hospital and clinic-based approaches to the treatment of ARVI in children Medical advice 2017; 1: 94–99 [in Russian].
16. Еришов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. Вопросы вирусологии. — 2018. — Т. 63. — № 1. — С. 10–18. / Ershov F. I., Narovlyansky A.N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons. Problems of Virology 2018; 63 (1): 10–18 [in Russian].
17. Еришов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. Вопросы вирусологии. — 2015. — Т. 60. — № 2. — С. 5–10. / Ershov F. I., Narovlyansky A.N. Usage of interferon inducers during viral infections. Problems of Virology 2015; 60 (2): 5–10 [in Russian].
18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. Под ред. Миронова А.Н. М.: Гриф и К. 2012. — 944 с. / Manual for non-clinic investigations of drugs. Part 1. M.: Grif and K. 2012; 944.
19. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. et al. *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin. Infect. Dis 2020; Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237

Савенко Сергей Владимирович — научный сотрудник НИО ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад
Борисевич Сергей Владимирович — д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН, начальник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад