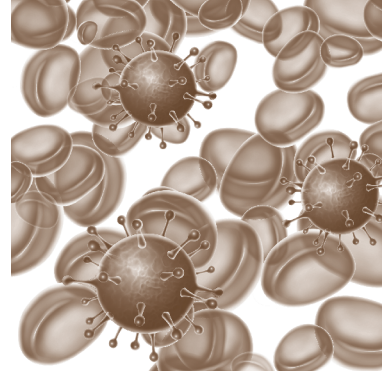


Умифеновир (Арбидол) и острый ротавирусный гастроэнтерит: противовирусная активность, механизм действия, обзор и метаанализ клинических исследований



Ленева И.А.¹, Поромов А.А.^{1,2}, Файзулов Е.Б.^{1,3}, Грачева А.В.¹, Усенко Д.В.⁴, Ермоленко К.Д.⁵, Пшеничная Н.Ю.^{3,4,6}, Орлова С.Н.⁷, Макаров В.А.⁸

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, г. Москва, Российская Федерация
- ² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, г. Москва, Российская Федерация
- ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация
- ⁴ Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 111123, г. Москва, Российская Федерация
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Российская Федерация
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153012, г. Иваново, Российская Федерация
- ⁸ Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», 119071, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Острые кишечные инфекции (ОКИ) вирусной этиологии являются значимой проблемой здравоохранения. Особую опасность ОКИ представляют для детей в возрасте до 5 лет, приводя к их частой госпитализации с клинической картиной острого гастроэнтерита (ОГЭ). В связи с отсутствием специфических противовирусных препаратов терапия ОГЭ ограничивается симптоматическим лечением, за исключением небольшого числа противовирусных средств. Цели противовирусной терапии ОГЭ вирусной этиологии включают снижение вирусной нагрузки, ускорение выздоровления, предотвращение развития осложнений и уменьшение выделения вируса в окружающую среду, что снижает риск распространения инфекции. Умифеновир (Арбидол®) – противовирусное средство с широким спектром действия, активное в отношении возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), энтеровирусов и ряда других вирусов. Препарат представляет интерес и для лечения вирусных ОГЭ. Этиологическая диагностика вирусных ОКИ

Ключевые слова:

умифеновир;
острый
гастроэнтерит;
ротавирус;
противовирусная
терапия;
гастроэнтерит;
элиминация
вируса;
метаанализ

осложняется схожестью симптоматики гастроэнтеритов, вызванных разными кишечными вирусами, а также ограничениями методов диагностики. Это делает необходимым применение для лечения ОГЭ средств с широким спектром противовирусного действия.

Цель исследования – анализ результатов экспериментальных и клинических исследований эффективности умифеновира при ротавирусной инфекции.

Материал и методы. Эксперименты проводились на культуре клеток МА-104 с использованием метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени и титрования ротавируса по цитопатогенному действию. Клинические данные анализировались методом метаанализа с оценкой продолжительности диареи, лихорадки и скорости элиминации вируса.

Результаты и обсуждение. Экспериментальные исследования подтвердили выраженную противовирусную активность умифеновира как при профилактической, так и при лечебной схеме. 50% цитотоксичная доза умифеновира составила 8,95 (6,02–11,88) мкг/мл. Было зафиксировано значительное подавление вирусной репродукции (на 3-и сутки 5,8 vs 9,1 lg копий РНК/мл, $p < 0,05$) при оптимальной концентрации 12 мкг/мл. Систематический обзор включил 9 клинических исследований умифеновира при ОКИ вирусной этиологии, в которых приняли участие более 600 детей и 500 взрослых. Метаанализ клинических исследований показал, что дополнительно включение в схему терапии умифеновира по сравнению с группами, получающими только патогенетическую и симптоматическую базисную терапию (регидратация, сорбенты, пробиотики), приводит к снижению длительности диареи в среднем на 1,84 сут (1,78–1,89); сокращению лихорадки на 0,73 сут (0,68–0,78); увеличению доли пациентов с полной элиминацией вируса на 5-е сутки на 44,3 (25–62,9)%, что означает повышение вероятности элиминации вируса в 7,5 раза. Профилактическое применение умифеновира обеспечивает коэффициент защищенности от ротавирусного гастроэнтерита на 89,5%, индекс эффективности – 9,5, способствует снижению заболеваемости и тяжести последующего течения вирусных ОКИ.

Заключение. Умифеновир является важным компонентом комплексной терапии ротавирусных ОКИ. Его механизм действия основан на блокировании процесса фузии вируса с мембраной клетки, что препятствует проникновению вируса внутрь энтероцита. Накопление препарата в кишечнике способствует его прямому противовирусному эффекту в желудочно-кишечном тракте. Широкий спектр действия и благоприятный профиль безопасности делают умифеновир особенно актуальным даже без лабораторной диагностики конкретного возбудителя. Уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций препарата в терапии вирусных ОКИ оцениваются не ниже 2В.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Проведение экспериментального исследования – Ленева И.А., Поромов А.А., Файзулов Е.Б., Грачева А.В., Макаров В.А.; сбор и анализ данных литературы – Ермоленко К.Д., Поромов А.А.; написание текста – Ленева И.А., Файзулов Е.Б., Ермоленко К.Д.; редактирование – Усенко Д.В., Пшеничная Н.Ю., Орлова С.Н.

Благодарности. Авторы выражают благодарность персоналу ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова за помощь в экспериментальном проведении работ, а также специалистам ООО «СкайЛек» за помощь в статистической обработке данных.

Для цитирования: Ленева И.А., Поромов А.А., Файзулов Е.Б., Грачева А.В., Усенко Д.В., Ермоленко К.Д., Пшеничная Н.Ю., Орлова С.Н., Макаров В.А. Умифеновир (Арбидол) и острый ротавирусный гастроэнтерит: противовирусная активность, механизм действия, обзор и метаанализ клинических исследований // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2025. Т. 14, № 2. С. 91–104. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2025-14-2-91-104>

Статья поступила в редакцию 15.05.2025. **Принята в печать** 10.06.2025.

Umifenovir (Arbidol) and acute rotavirus gastroenteritis: antiviral activity, mechanism of action, review and meta-analysis of clinical studies

Leneva I.A.¹, Poromov A.A.^{1, 2},
Faizuloev E.B.^{1, 3}, Gracheva A.V.¹,
Usenko D.V.⁴, Ermolenko K.D.⁵,
Pshenichnaya N.Yu.^{3, 4, 6},
Orlova S.N.⁷, Makarov V.A.⁸

¹ I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 117198, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

⁴ Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, Russian Federation

⁵ Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, 129110, Moscow, Russian Federation

⁷ Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, 153012, Ivanovo, Russian Federation

⁸ Federal Research Centre "Fundamentals of Biotechnology", Russian Academy of Sciences, 119071, Moscow, Russian Federation

Abstract

Acute viral gastroenteritis (AGE) remains a significant public health concern, especially among children under 5 years old, where it is a leading cause of hospitalization. Due to the lack of specific antiviral agents, the treatment of AGE is mainly symptomatic, with only a few antiviral options available. The goals of antiviral therapy for viral AGE include reducing viral load, accelerating recovery, preventing complications, and minimizing viral shedding, thereby lowering the risk of transmission. Umifenovir (Arbidol) is a broad-spectrum antiviral drug active against respiratory viruses, enteroviruses, and several other pathogens. It is of interest for the treatment of viral gastroenteritis. Etiological diagnosis of viral gastrointestinal infections is complicated by overlapping clinical presentations and diagnostic limitations, highlighting the need for antivirals with broad-spectrum activity.

Objective. Analysis of the results of experimental and clinical studies of the effectiveness of umifenovir in rotavirus infection.

Material and methods. Experiments were performed using the MA-104 cell line with quantitative real-time reverse transcription PCR and cytopathic effect viral titration methods. Clinical data were analyzed using meta-analysis, focusing on the duration of diarrhea, fever, and viral clearance rates.

Results. Experimental studies demonstrated significant antiviral activity of umifenovir in both prophylactic and therapeutic regimens. The CC_{50} value for umifenovir was 8.95 $\mu\text{g/ml}$ (range: 6.02–11.88 $\mu\text{g/ml}$). Viral replication was significantly suppressed at day 3 (5.8 vs 9.1 log RNA copies/ml, $p < 0.05$) at the optimal concentration of 12 $\mu\text{g/ml}$. The systematic review included 10 clinical studies involving more than 600 children and 500 adults. Meta-analysis revealed that the addition of umifenovir to standard symptomatic and pathogenetic therapy (rehydration, adsorbents, probiotics) resulted in: a reduction in diarrhea duration by an average of 1.84 days [1.78–1.89]; a reduction in fever duration by 0.73 days [0.68–0.78]; and an increase in the proportion of patients achieving complete viral clearance by day 5 by 44.3% (25.7–62.9%), corresponding to a 7.5-fold increase in the probability of clearance. Prophylactic use of umifenovir showed a protective efficacy against rotavirus gastroenteritis of 89.5%, with an effectiveness index of 9.5, contributing to reduced incidence and severity of subsequent viral gastrointestinal infections.

Conclusion. Umifenovir is an important component of combination therapy for rotavirus gastroenteritis. Its mechanism of action is based on blocking viral fusion with the host cell membrane, thus preventing viral entry into enterocytes. The accumulation of the drug in the gastrointestinal tract enhances its direct antiviral effect. The broad-spectrum antiviral activity and favorable safety profile of umifenovir make it particularly useful even when the specific causative agent is unidentified. The Level of Evidence and Recommendation (LEUR) for umifenovir in the treatment of viral AGE is estimated at not lower than 2B.

Funding. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interest.

Contribution. Experimental research – Leneva I.A., Poromov A.A., Faizulov E.B., Gracheva A.V., Makarov V.A.; collection and analysis of literary data – Ermolenko K.D., Poromov A.A.; writing – Leneva I.A., Faizulov E.B., Ermolenko K.D.; editing – Usenko D.V., Pshenichnaya N.Yu., Orlova S.N.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the staff of the I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums for assistance in conducting the experimental work, as well as to the specialists of SkyLek LLC for assistance in statistical data processing.

For citation: Leneva I.A., Poromov A.A., Faizulov E.B., Gracheva A.V., Usenko D.V., Ermolenko K.D., Pshenichnaya N.Yu., Orlova S.N., Makarov V.A. Umifenovir (Arbidol) and acute rotavirus gastroenteritis: antiviral activity, mechanism of action, review and meta-analysis of clinical studies. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2025; 14 (2): 91–104. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2025-14-2-91-104> (in Russian)

Received 15.05.2025. **Accepted** 10.06.2025.

Keywords:

umifenovir; acute gastroenteritis; rotavirus; antiviral therapy; gastroenteritis; viral clearance; metaanalysis

Острые кишечные инфекции (ОКИ) вирусной этиологии, или острый гастроэнтерит (ОГЭ), – серьезная проблема мирового здравоохранения. Они вызывают до 30% всех смертей среди детей в возрасте до 5 лет в развивающихся странах и составляют 5% общей детской

смертности [1], являясь основной причиной госпитализации детей младшего возраста.

Эпидемиологические исследования довакцинального периода показали, что у 45–75% госпитализированных с ОГЭ детей обнаруживали патогенные микроорганизмы, среди

которых ротавирус встречался наиболее часто, достигая 70–80% в период сезонного подъема заболеваемости [2, 3]. Внутрибольничные ротавирусные инфекции составляли 50–70% всех случаев госпитального гастроэнтерита, увеличивая продолжительность пребывания ребенка в стационаре еще на 4–12 дней. Появление живых вакцин значительно снизило частоту госпитализации и тяжесть инфекции в странах с широким охватом вакцинацией. Введение вакцины сопровождало изменение антигенных свойств циркулирующих штаммов ротавируса [4].

Норовирусы, ранее считавшиеся второй по значимости причиной развития ОГЭ, стали ведущим этиологическим фактором (его развития) в странах с высоким охватом вакцинацией против ротавируса. Норовирусы обуславливают 10–15% госпитализаций и ассоциируются с более тяжелыми формами диареи [4]. Ежегодно регистрируют крупные вспышки норовирусной инфекции в школах и детских дошкольных учреждениях, а также высока доля норовируса среди причин диареи у путешественников. Помимо наиболее распространенных норовирусов и ротавирусов, ОГЭ вызывают также саповирусы, кишечные адено-, астро- и энтеровирусы. Общая информация об основных ОГЭ представлена в табл. 1. Все кишечные вирусы являются безоболочечными, что определяет их устойчивость во внешней среде и способствует быстрому распространению.

Согласно рекомендациям по лечению ОГЭ у детей [5] Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) и Европейского общества детских инфекционных заболеваний (ESPID), ОГЭ определяется как снижение плотности консистенции стула и/или увеличение частоты дефекаций (обычно более трех за 24 ч), с лихорадкой или рвотой либо без них, при длительности диареи более 7 дней, но не более 14 дней. Вирусный ОГЭ необходимо дифференцировать по эпидемиологическим, клиническим и лабораторным показателям от бактериальных или паразитарных ОКИ, пищевых отравлений и диареи, связанной с приемом антибиотиков и воспалительных заболеваний кишечника [6]. Однако дифференцировать возбудителей вирусных ОКИ между собой без лабораторной диагностики невозможно. При этом даже применение современных молекулярно-генетических методов диагностики позволяет верифицировать диагноз только в половине регистрируемых случаев вирусных ОКИ.

Лечение вирусных ОКИ основано на патогенетической терапии, направленной на регидратацию и нормализацию питания. Пробиотики (*Lactobacillus rhamnosus* GG и *Saccharomyces boulardii*) способствуют сокращению продолжительности и интенсивности симптомов гастроэнтерита. Противовирусные препараты на данный момент не находят широкого применения в международных клинических рекомендациях. Упомянется, но не рекомендуется нитазоксанид, изначально разработанный как противопаразитарное средство, показавший в клинических исследованиях эффективность в лечении вирусного гастроэнтерита, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом, способствуя сокращению продолжительности диареи и ускоряя выздоровление.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Ротавирусный гастроэнтерит у детей» [7], при тяжелом течении болезни или при наличии сопутствующих заболеваний возможно назначение этиотропных противовирусных средств [код по анатомо-терапевтически-химической системе классификации препаратов (АТХ) J05AX – прочие противовирусные препараты] или иммуностимуляторов (код по АТХ L03A – иммуностимуляторы). Могут также использоваться препараты человеческого рекомбинантного ИФН α -2b и умифеновир [7].

На российском фармацевтическом рынке доступен только один этиотропный противовирусный препарат, показанный для включения в комплексную терапию при ротавирусном гастроэнтерите у детей – умифеновир (Арбидол®).

Умифеновир отнесен к противовирусным препаратам широкого спектра действия, ингибирует процесс слияния вируса с клеткой. Для гемагглютинина (НА), поверхностного белка вируса гриппа, показано, что умифеновир связывается с одним тримером спирали С-субъединицы НА2 и блокирует конформационные изменения при переходе из пре-фьюжн в пост-фьюжн состояние [8, 9].

В отношении коронавируса SARS-CoV-2 механизм действия умифеновира также связан с блокированием этапа фузии, на уровне взаимодействия поверхностного S-белка коронавируса и рецептора ACE2 на поверхности клеток человека. Более подробные данные молекулярного моделирования показали, что умифеновир взаимодействует с S-белком коронавируса SARS-CoV-2 аналогично, как с НА вируса гриппа, что связано со сходством области домена тримери-

Таблица 1. Основные возбудители вирусных острых кишечных инфекций и их усредненная частота выявления у госпитализированных пациентов с симптомами гастроэнтерита [3]

Группа вирусов	Семейство	Род	Тип генома	Частота выявления, %
Ротавирусы	<i>Sedoreoviridae</i>	<i>Rotavirus</i>	Двухцепочечная РНК	45–75
Норовирусы	<i>Caliciviridae</i>	<i>Norovirus</i>	Одноцепочечная РНК (+)	10–15
Астровирусы	<i>Astroviridae</i>	<i>Mamastrovirus</i>	Одноцепочечная РНК (+)	2–10
Аденовирусы	<i>Adenoviridae</i>	<i>Mastadenovirus</i>	Двухцепочечная ДНК	5–10
Саповирусы	<i>Caliciviridae</i>	<i>Sapovirus</i>	Одноцепочечная РНК (+)	1–5
Энтеровирусы	<i>Picornaviridae</i>	<i>Enterovirus</i>	Одноцепочечная РНК (+)	2–5

зации S-гликопротеина SARS-CoV-2 и вируса гриппа [10]. Как противовирусное средство широкого спектра действия умифеновир активен против многих вирусов, включая вирус гриппа и другие респираторные вирусы, вирусы гепатитов В и С, энтеровирусы, включая вирусы Коксаки, Эбола; герпесвирус и некоторые флавивирусы, переносимые членистоногими, включая вирус Зика, Западного Нила и клещевого энцефалита [11–14].

Умифеновир безопасен и хорошо переносится людьми, зарегистрирован и широко применяется для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ, включая грипп А и В) в России с 1993 г. и в Китае с 2006 г. Широкое применение при гриппе и ОРВИ обосновано множеством клинических исследований и рядом метаанализов [15–18]. При этом обзорные материалы, посвященные применению умифеновира при вирусных кишечных инфекциях, ранее опубликованы не были, как и данные о противовирусной активности в отношении возбудителей вирусных ОГЭ, несмотря на наличие показаний для назначения при ротавирусной инфекции в инструкции по медицинскому применению.

Первое исследование было опубликовано В.Ф. Учайкиным и соавт. в 2004 г. [19] и посвящено оценке эффективности различных схем терапии у детей с ОКИ, включая детей с ротавирусной инфекцией. В исследовании приняли участие 40 детей в возрасте 2–3 лет, со среднетяжелым течением ротавирусной инфекции, острым началом заболевания, проходивших стационарное лечение. Пациенты были распределены на 2 группы. Основная группа получала стандартную базисную терапию (регидратацию, симптоматическое лечение) с добавлением умифеновира (Арбидол®) по 50 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней; в группе сравнения проводилась базисная терапия с пробиотиком аципол. Основными симптомами у пациентов были лихорадка (у 75% выше 39 °С), повторная рвота (более 7 раз в сутки у 52,5% больных), водянистый стул до 12 раз в сутки, выраженная интоксикация и эксикоз. В основной группе к 3-му дню лечения симптомы интоксикации исчезали у 85% пациентов, а диарея купировалась в 65% случаев. В группе сравнения эти показатели к 3-му дню были достигнуты только у 30 и 15% пациентов соответственно. Средняя продолжительность диарейного синдрома была достоверно короче в основной группе (2,7 против 4,9 сут) с более ранней элиминацией ротавируса из кишечника – 3,2 против 6,5 сут в группе сравнения.

Следующее исследование [20] также было посвящено применению препарата умифеновир в комплексной терапии ОКИ. В исследование были включены 75 детей (6 мес – 10 лет), из которых 30 пациентов были с вирусно-бактериальными ОКИ. Этой группе детей назначали комбинацию препаратов аципол + фуразолидон либо аципол + умифеновир. Применение умифеновира в комплексной терапии вирусно-бактериальных ОКИ значительно ускоряло выздоровление: сроки купирования интоксикации сокращались с 4,33 до 3,93 дня, метеоризма – с 3,47 до 3,07 дня, а диареи – с 4,93 до 4,07 дня. Санирующая эффективность противовирусной терапии была выше: на 3-й день ротавирус не обнаружен у 25% детей, а к 5-му дню – у 65% (против

15% в группе фуразолидон + аципол). Это подтверждает, что умифеновир не только ускоряет купирование симптомов, но и способствует элиминации вируса.

Наибольшее количество пациентов (100 детей в возрасте от 6 мес до 7 лет) участвовали в исследовании А.А. Новошконова [21]. Основную группу составили пациенты 1–3 (66%) и 3–7 лет (21%), поступившие в стационар на 1–3-й день болезни. Группа сравнения подобрана по случайному алфавитному принципу, была сопоставима для статистической обработки по возрасту, тяжести заболевания, выраженности поражения желудочно-кишечного тракта, этиологии и типу диареи. Все пациенты получали базисную терапию (регидратацию, ферментные препараты, пробиотики, симптоматические средства). В качестве этиотропной терапии использовали умифеновир (20 детей). Результаты показали, что в группе умифеновира уже на 3-й день симптомы интоксикации купировались у 85% детей, температура тела нормализовалась у 80%. Диарейный синдром купировался к 3–4-му дню у 65% детей, а к 5-му дню болезни – у 100%. Кроме того, элиминация ротавируса наступала у 70% пациентов по окончании 5-дневного курса лечения, в то время как в группах сравнения – у 15–23%. Таким образом, было показано, что включение умифеновира в схему лечения ОКИ вирусной или смешанной этиологии ускоряет элиминацию вируса, сокращает длительность интоксикации, повышая общую эффективность терапии ОКИ.

Обобщенные данные исследований, включенных в данный метаанализ, представлены в табл. 2. Включено 9 исследований, опубликованных с 2004 по 2024 г., содержит клинические данные по относительно небольшим выборкам от 40 до 150 детей, что требует обобщения посредством метаанализа для доказательства согласованности выводов по ключевым исходам.

Цель исследования – анализ результатов экспериментальных и клинических исследований эффективности умифеновира при ротавирусной инфекции.

Материал и методы

Препарат. Умифеновира гидрохлорид (CAS 131707-23-8), производитель «Эррегерре С.п.А.», Италия. Препарат сравнения – интерферон альфа-2b (ИФН α -2b) (ГЛС Реаферон, АО «Вектор-Медика», Россия).

Культура клеток. Эксперименты проводили на клетках почки обезьяны, линия MA-104. Клетки культивировали при 37 °С в питательной среде «Игла MEM» на основе буфера Эрла («ПанЭко», Россия) с добавлением 5% эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco), 300 мкг/мл L-глутамина («ПанЭко»), 40 мкг/мл гентамицина («ПанЭко») в атмосфере с 5% CO₂. Клетки MA-104, достигшие полного монослоя, трипсинизировали, разводили питательной средой до концентрации 100 тыс. клеток/мл и за 3 дня до постановки эксперимента засевали 96-луночные планшеты.

Вирус. Для проведения исследования использовали ротавирус человека, штамм 568, генотип G3P, зарегистрированный в Государственной коллекции вирусов под номером 2288. Ротавирус выращивали в культуре клеток MA-104 в поддерживающей среде (ростовая среда без сыво-

Таблица 2. Обобщенные результаты клинических исследований умифеновира в составе комплексной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ) вирусной этиологии у детей в составе и исследований профилактической эффективности у взрослых

Авторы, год	Дизайн исследования	Нозология	Возраст	Группы сравнения	Клинические конечные точки и результаты
Учайкин В.Ф. и соавт., 2004 [19]	Когортное исследование	Ротавирусная инфекция	2-6 лет (n=40)	Умифеновир + базисная терапия vs аципол + только базисная терапия	Диарейный синдром: 1,75±0,8 vs 2,95±0,6. Санирующая эффективность на 5-е сутки: 70 vs 15% (n=40)
Мартынова Г.П., 2005 [22]	Нерандомизированное сравнительное контролируемое исследование	Ротавирусная инфекция	Дети (n=35)	Умифеновир + базисная терапия vs только базисная терапия	Диарейный синдром: 3,6±0,7 vs 6,1±0,4. Лихорадка: 2,9±0,6 vs 5,0±0,3. Элиминация ротавируса: 4,4±0,4 vs 7,9±0,5
Дондурей Е.А. и соавт., 2007 [23]	Когортное исследование	Сочетанное поражение респираторного и желудочно-кишечного тракта (АД и РС вирусы)	Старше 2 лет (n=150)	Умифеновир + базисная терапия vs только базисная терапия	Диарейный синдром: 1,87±0,12 vs 2,37±0,13. Лихорадка: 2,48±0,12 vs 3,08±0,14
Новокошнов А.А. и соавт., 2007 [20]	Когортное исследование	Среднетяжелые формы ОКИ бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии	От 6 мес до 10 лет (n=30)	Аципол + умифеновир vs аципол + фуразолидон	Диарейный синдром: 4,07±0,64 vs 4,93±0,23. Лихорадка: 3,93±0,18 vs 4,33±0,18. Элиминация ротавируса: 3,22±0,27 vs 6,52±0,64. Санирующая эффективность на 5-е сутки: 65 vs 15% (n=30)
Новокошнов А.А. и соавт., 2009 [21]	Когортное исследование	ОКИ (ротавирус, вирусно-бактериальная коинфекция)	6 мес - 7 лет (n=75), 1-3 (66%) и 3-7 (21%)	Неосмектин + умифеновир vs базисная терапия	Диарейный синдром: 3,26±0,07 vs 4,85±0,25. Лихорадка: 2,88±0,13 vs 3,90±0,18. Санирующая эффективность на 5-е сутки: 70 vs 23% (n=30)
Малышев В.В. и соавт., 2009 [24]	Рандомизированное клиническое контролируемое исследование	Ротавирусная инфекция в организованных коллективах	18-22 года (n=500)	Умифеновир vs контрольная группа без терапии	Профилактическая эффективность: 9,7 vs 40,5% (все ОКИ), 1 vs 9,5% (ротавирус)
Учайкин В.Ф., 2012 [25]	Когортное исследование	Ротавирусная инфекция ОКИ, вирусно-бактериальная инфекция	2-6 лет (n=40, 87,5% - 3 года) 2-10 лет (n=30)	Умифеновир + базисная терапия vs только базисная терапия Умифеновир + базисная терапия vs фуразолидон + базисная терапия	Диарейный синдром: 2,70±0,12 vs 4,85±0,25. Лихорадка: 2,05±0,20 vs 2,45±0,25. Элиминация ротавируса: 3,22±0,27 vs 6,52±0,64. Санирующая эффективность на 5-е сутки: 95 vs 35% (n=40)
Левин Д.Ю. и соавт., 2013 [26]	Рандомизированное клиническое контролируемое исследование	Ротавирусная инфекция	3-7 лет (n=70)	Умифеновир + базисная терапия vs только базисная терапия	Диарейный синдром: на 1,2 сут меньше. Лихорадка: на 1,2 сут меньше. Санирующая эффективность на 5-е сутки: в 3 раза меньше
Михайлова Е.В. и соавт., 2012 [27]	Когортное исследование	Ротавирусная инфекция	3-7 лет (n=70)	Умифеновир + базисная терапия vs только базисная терапия	Диарейный синдром: 2,7 vs 3,8 (среднетяжелая) и 3,6 vs 5,3 (тяжелая). Лихорадка: 2,7 vs 3,9 (среднетяжелая) и 3,4 vs 4,7 (тяжелая). Санирующая эффективность на 5-е сутки: 88 vs 44% (среднетяжелая), 65 vs 55% (тяжелая)

АД – аденовирус; РС – респираторно-синцитиальный вирус.

ротки с трипсином в концентрации 2 мг/мл). Для активации к вирусному материалу добавляли трипсин до концентрации 5 мг/мл и инкубировали смесь 1 ч при 37 °С. Ростовую среду из флакона удаляли и трижды промывали монослой клеток поддерживающей средой (5 мл на флакон). Вирус вносили при желаемой множественности инфицирования (МОИ) и инкубировали 1 ч в атмосфере 5% CO₂ при 37 °С, затем добавляли свежую поддерживающую среду и инкубировали в CO₂-инкубаторе при 37 °С до появления цитопатогенного действия (ЦПД) (от 3 до 7 сут).

Титрование вируса по ЦПД. Титр ротавируса определяли по конечной точке проявления ЦПД в культуре клеток МА-104. Вирусный материал перед титрованием размораживали при комнатной температуре, активировали трипсином (5 мг/мл, 1 ч, 37 °С) и затем проводили последовательные десятикратные разведения вируса в поддерживающей среде с трипсином. Ростовую среду из планшетов удаляли, трижды промывали монослой поддерживающей средой, вносили вирусные разведения и инкубировали в течение 4 сут в CO₂-инкубаторе при 37 °С. Учет результатов осуществляли микроскопически, оценивая наличие характерного ЦПД (округление и открепление клеток от монослоя) на 4-е сутки после заражения. Титр вируса рассчитывали, как описано в работе М.А. Ramakrishnan и соавт. [28], и выражали в lg TCID₅₀/мл.

Количественное определение ротавирусной РНК методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией. Выделение вирусной РНК из культуральной жидкости проводили набором реагентов «Магно-Сорб» (ООО «НекстБио», Россия), согласно инструкции производителя. Идентификацию ротавируса и определение вирусной РНК проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР-РВ) с праймерами и зондом, направленными к гену *NSP3*, как описано ранее [29]. Для постановки реакции ОТ-ПЦР-ОВ использовали реактивы «2,5× реакционная смесь для ПЦР-РВ» и «Обратная транскриптаза MMLV» («Синтол», Россия). Реакцию ОТ-ПЦР-РВ проводили в амплификаторе ДТ-prime-4 («ДНК-технология», Россия). Для количественного определения вирусной РНК в качестве калибратора использовали разведения синтетического олигонуклеотида с известной концентрацией, соответствующего по нуклеотидной последовательности амплифицируемому фрагменту генома.

Оценка цитотоксичности. Из полученных препаратов готовили разведения от 10 до 100 мг/мл для определения 50% цитотоксичной дозы (ЦТД₅₀). Эти разведения вносили в клетки и инкубировали в атмосфере 5% CO₂ при 37 °С в течение 4 сут. По окончании инкубации проводили микроскопическое исследование монослоя клеток для выявления признаков токсичности, затем оценивали выживаемость клеток с использованием теста МТТ (колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток).

Оценка противовирусной активности препаратов. Препараты исследовали по двум схемам в диапазоне концентраций от 7,5 до 30 мг/мл:

- (1) лечебно-профилактическая – внесение препарата за 2 ч до вирусного инфицирования;
- (2) лечебная (раннее лечение) – внесение препарата одновременно с вирусным инфицированием (0 ч).

Противовирусную активность препаратов оценивали при дозах заражения 100 и 20 TCID₅₀/лунка, используя метод ОТ-ПЦР-РВ и микроскопический анализ ЦПД. В качестве препарата сравнения используется рекомбинантный ИФН α -2b в дозах до 50 тыс. МЕ/мл.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проведен с использованием R-Studio (версия 2024.04.2) и пакета drc. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение (*SD*). Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения статистической значимости различий между экспериментальными и контрольными группами использовали критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони. Использована трехпараметрическая логлогистическая (LL.3) функция. Оценка эффективных доз, а именно 50% цитотоксической концентрации (CC₅₀) и 50% эффективной концентрации (EC₅₀), проведена с использованием асимптотических доверительных интервалов. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Стратегия отбора публикаций для метаанализа. Проведен поиск научных публикаций за период с 2000 по 2021 г., размещенных в реферативных базах данных Scopus, Web of Science (WoS), РИНЦ. Использованы медицинские ключевые слова и их сочетания, отражающие область поиска, – умифеновир (Арбидол®), вирусные и смешанные кишечные инфекции. Кроме того, в списках литературы был проведен ручной поиск на предмет наличия соответствующих исследований. Два автора провели независимый поиск литературы, согласно представленной стратегии поиска. Была осуществлена проверка списка публикаций на наличие повторов (дубликатов). Обзор исследований приведен в табл. 2.

Для обобщения результатов отдельных клинических и ретроспективных исследований проведен метаанализ, при всех сравнениях использовали модель случайных эффектов. Гетерогенность результатов исследований вычисляли с помощью теста χ^2 и соответствующего значения I^2 . Значимой считалась гетерогенность в случае, если величина I^2 превышала 50%. Все результаты представлены с 95% доверительным интервалом (ДИ), величину p вычисляли в двустороннем тесте. Анализ выполнен с использованием пакета R-Studio.

Результаты

Оценка цитотоксичности исследуемых препаратов. В ходе эксперимента был проведен анализ цитотоксичности исследуемых препаратов на клеточной линии МА-104 с использованием теста МТТ. Результаты эксперимента представлены в виде зависимости процента выживаемости клеток от концентрации препарата по отношению к контролю. При увеличении концентрации наблюдали снижение жизнеспособности клеток, что соответствует типичному дозозависимому эффекту. ЦТД₅₀ умифеновира составила 8,95 мг/мл (95% ДИ 6,02–11,88 мг/мл). Для ИФН α -2b невозможно определить ЦТД₅₀, что связано с высокой вариабельностью данных и отсутствием четкого дозозависимого эффекта. На рис. 1 приведены результаты оценки цитотоксичности исследуемого препарата. Представлены экспериментальные

данные оптической плотности по отношению к контролю, дозозависимая трехпараметрическая сигмоидальная кривая, значение EC_{50} и 95% ДИ, выживаемость клеток по отношению к контролю.

Оценка противовирусной активности исследуемых препаратов. В данном исследовании была оценена противовирусная активность умифеновира и ИФН α -2b с использова-

нием клеточной линии МА-104. Противовирусная активность препарата умифеновир была исследована при различных концентрациях (от 7,5 до 30 мкг/мл), максимальный противовирусный эффект достигался уже в дозе 12 мкг/мл, для ИФН α -2b максимальный противовирусный эффект достигался при максимально исследуемой дозе 50 тыс. МЕ/мл (рис. 2). Результаты эксперимента показали, что умифе-

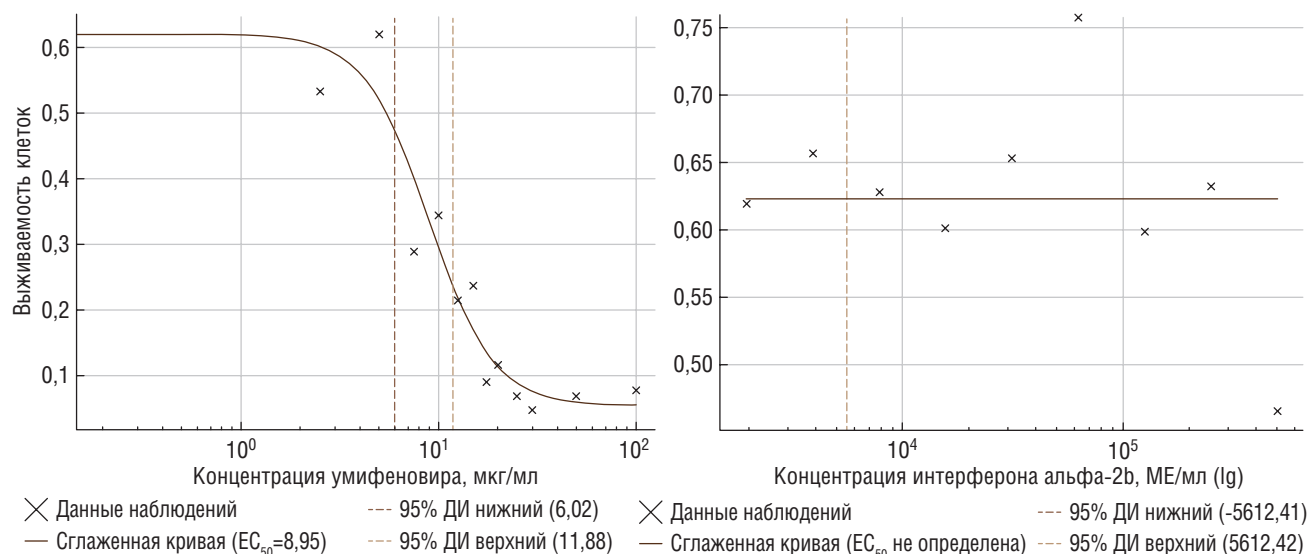


Рис. 1. Цитотоксичность исследуемого препарата на клетках МА-104

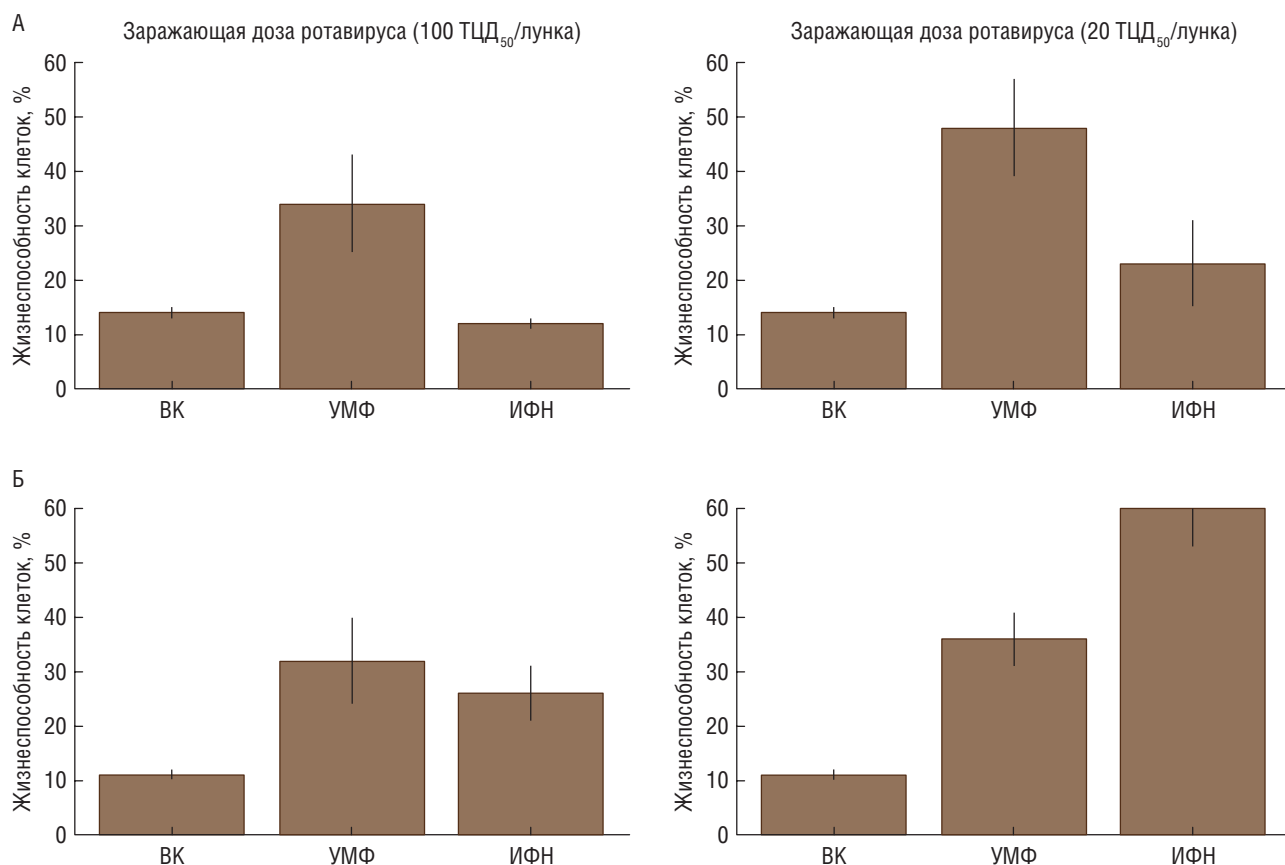


Рис. 2. Противовирусная активность умифеновира в отношении ротавируса в эксперименте на клеточной модели (МА-104): А – лечебно-профилактическая схема; Б – лечебная схема
 ВК – вирусный контроль; УМФ – умифеновир 12 мкг/мл; ИФН – интерферон альфа-2b 50 тыс. МЕ/мл.

новир обладает выраженной противовирусной активностью как при профилактическом, так и при лечебном применении. Применение умифеновира увеличивает жизнеспособность клеток при разных множественностях заражения, но при 20 ТЦД₅₀/лунка эффект более выражен.

Далее была исследована способность препаратов подавлять вирусную репродукцию (концентрация вирусной РНК и титр вируса) в культуре клеток в 2 схемах введения и с использованием 2 доз заражения. В присутствии умифеновира в сравнении с вирусным контролем подавление вирусной репродукции проявилось на всех сроках наблюдения при лечебно-профилактической схеме (на 3-и сутки 5,8 vs 9,1 lg копий РНК/мл, при 100 ТЦД₅₀/лунка). Пониженный по сравнению с вирусным контролем уровень вирусной репродукции, определенный по титру вируса, отмечался на всех сроках наблюдения при лечебно-профилактической схеме (табл. 3).

Систематический обзор и метаанализ результатов исследований

Метаанализ включил суммарно данные 8 исследований. Все пациенты получали комплексную базисную терапию (регидратацию, ферментные препараты, пробиотики, симптоматические средства), а также антимикробные средства (по показаниям) и умифеновир.

В исследовании оценивали эффективность комплексной терапии ОКИ вирусной или смешанной этиологии, вне зависимости от возбудителя по следующим параметрам (включая значения индекса гетерогенности):

- продолжительность диарейного синдрома $I^2=29,7\%$ ($\chi^2=11,38, p=0,1811$);
- продолжительность лихорадки $I^2=0,0\%$ ($\chi^2=2,22, p=0,8984$);
- доля пациентов, достигших элиминации вируса на 5-е сутки от начала болезни (санирующая эффективность) $I^2=59\%$ ($\chi^2=12,22, p=0,032$).

Анализ гетерогенности не показал значимой гетерогенности, различия между исследованиями объясняются случайными колебаниями или полностью отсутствуют, что свидетельствует о согласованности результатов.

По продолжительности диарейного синдрома в анализ было включено 5 исследований с общим числом 175 пациентов. Включение в состав комплексной терапии умифеновира приводит к достоверному снижению длительности диареи, в среднем на 1,84 (1,78–1,89) сут (рис. 3).

По показателю продолжительности лихорадки было включено 4 исследования с общим числом 135 пациентов. Результаты анализа показали достоверное снижение длительности лихорадки у пациентов, получавших умифеновир на 0,73 (0,68–0,78) сут (см. рис. 3). В анализ не вошли 2 исследования [23, 27] в связи с недостаточными данными или отсутствием доверительных интервалов.

По показателю «санирующая эффективность» в анализ было включено 6 исследований с общим количеством 280 участников. Средняя разница в санирующей эффективности составила 44,3% (95% ДИ 25,7–62,9), что указывает на статистически значимый вклад умифеновира в снижении доли пациентов, достигших элиминации вируса на 5-е сутки (рис. 4). Объединенное отношение шансов составило 7,54 (2,94–19,37), что означает вероятность элиминации в группе умифеновира примерно в 7,5 раза выше, чем в группе сравнения. Следует отметить, что в большинстве исследований различия в элиминации вируса наблюдаются раньше, уже на 3-и сутки, однако выбрана временная точка 5-е сутки, так как она присутствует в большей части работ.

Метаанализ проведенных исследований продемонстрировал значительное снижение длительности диарейного синдрома и лихорадки при применении умифеновира по сравнению с пациентами без включения противовирусной терапии. Применение умифеновира также значительно повышает санирующую эффективность комплексной терапии ОКИ вирусной этиологии.

Обсуждение

Противовирусная активность умифеновира, оцененная по выживаемости клеток, проявлялась как защита от ЦПД и при профилактической (за 2 ч), и при лечебно-профилактической схеме (одновременное заражение) в присутствии умифеновира при концентрации 12,5 мкг/мл. ИФН α -2b

Таблица 3. Титр ротавируса в культуре клеток MA-104 на 1-е, 2-е и 3-и сутки при внесении умифеновира и интерферона альфа-2b в разных схемах применения и двух дозах заражения (100 и 20 ТЦД₅₀/лунка)

Препарат	1-е сутки		2-е сутки		3-и сутки		
	Лечебно-профилактическая схема, lg ТЦД ₅₀ /мл						
	100	20	100	20	100	20	
Умифеновир, 10 мкг/мл	≤1,0	≤1,0	≤1,0	≤1,0	2,3	≤1,0	
Интерферон альфа-2b, 125 тыс. МЕ/мл	≤1,0	≤1,0	4,3	4,5	5,8	6,1	
Вирусный контроль	≤1,0	≤1,0	7,8	5,3	9,5	9,5	
Клеточный контроль	≤1,0		≤1,0		≤1,0		
Препарат	Лечебная схема, lg ТЦД ₅₀ /мл						
	Умифеновир, 10 мкг/мл	4,5	3,3	7,3	5,0	9,6	9,6
	Интерферон альфа-2b, 125 тыс. МЕ/мл	3,5	≤1,0	6,5	4,5	8,3	9,6
	Вирусный контроль	3,0	1,9	8,0	8,8	9,6	9,6
	Клеточный контроль	≤1,0		≤1,0		≤1,0	

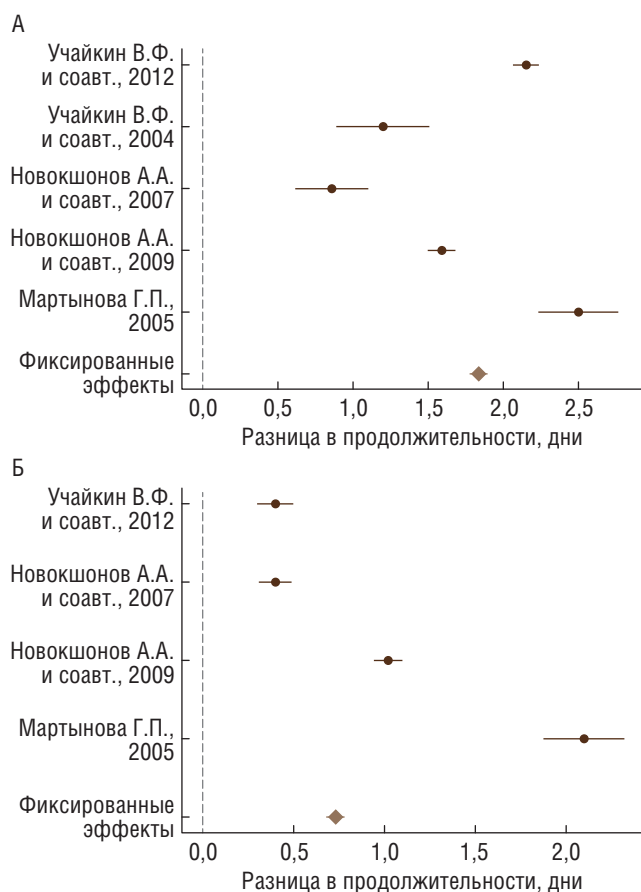


Рис. 3. Сравнение комплексной терапии ОГЭ вирусной этиологии, включающей и не включающей умифеновир по следующим исходам: А – продолжительность диарейного синдрома [M (95% ДИ) = 1,84 (1,78–1,89)] ($Z=61,58$, $p<0,0001$), модель фиксированных эффектов; Б – продолжительность лихорадки [M (95% ДИ) = 0,73 (0,68–0,78)] ($Z=28,68$, $p<0,0001$), модель фиксированных эффектов

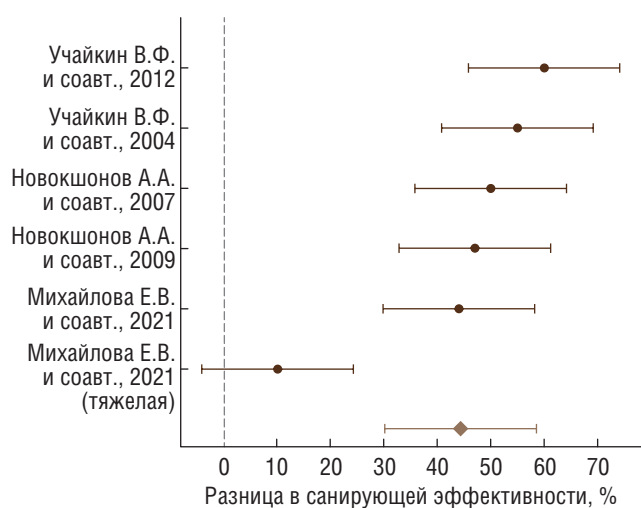


Рис. 4. Сравнение комплексной терапии ОКИ вирусной этиологии, включающей и не включающей умифеновир по доле пациентов, достигших элиминации вируса на 5-е сутки от начала болезни (санирующая эффективность) [M (95% ДИ) = 44% (26–63%)] ($Z=6,11$, $p<0,0001$), модель случайных эффектов

проявил аналогичный противовирусный эффект только при самых высоких концентрациях (более 50 тыс. МЕ/мл). При оценке противовирусной активности по репродуктивной активности вируса выявлено значительное снижение титра ротавируса и концентрации вирусной РНК при профилактической схеме (за 2 ч) в присутствии умифеновира (10 мкг/мл). По результатам проведенного исследования можно предположить, что умифеновир оказывает противовирусное действие на этапе адсорбции вируса к поверхности клеток и его последующего проникновения внутрь энтероцита.

Стоит отметить, что исследование противовирусных препаратов в отношении вирусов – возбудителей ОКИ на клеточных культурах является сложной и нерешенной задачей, которая требует тщательного подбора модели, контроля цитотоксичности, оценки специфического противовирусного действия и изучения биологических особенностей вирусов. Многие кишечные вирусы плохо размножаются в клеточных культурах, что затрудняет моделирование инфекции, а сами клеточные культуры не отражают реальную структуру кишечного эпителия, его взаимодействие с иммунной системой и микробиомом. Аналогичные сложности возникают и при воспроизведении вирусных ОКИ на животных моделях. Инфекционный процесс некоторых кишечных вирусов, таких как норовирусы, астровирусы, до сих пор не воспроизведен в России ни *in vitro*, ни *in vivo*. Несмотря на то что доклинический этап играет ключевую роль в поиске новых терапевтических средств против вирусных инфекций и обеспечивает основу для последующих клинических испытаний, отсутствие адекватных клеточных и животных моделей является ограничивающим фактором для разработки новых противовирусных препаратов, направленных на вирусные ОКИ. Именно поэтому применение безопасных противовирусных препаратов широкого спектра действия становится альтернативным решением проблемы невозможности доклинической разработки узкоспецифических средств.

В данной ситуации целесообразно использовать уже изученные препараты с доказанной активностью против вирусов, вызывающих ОКИ. Одним из таких препаратов является Арбидол®, обладающий широким спектром действия против различных вирусов, в том числе поражающих желудочно-кишечный тракт.

Умифеновир является зарегистрированным, безопасным и клинически изученным препаратом, обладает противовирусным действием в отношении ротавируса, что показано в данной работе, и энтеровирусов [30], а также прямым противовирусным действием, блокируя процесс слияния вирусной оболочки с мембраной клетки, что показано для гриппа и коронавирусов, поэтому можно предположить аналогичный механизм действия и для вирусов ОКИ.

Функциональное сходство поверхностных белков вирусов ОКИ, гриппа и энтеровирусов заключается в их универсальной роли в прикреплении к клеточным рецепторам и запуске процесса проникновения вируса в клетку. Например, гемагглютинин вируса гриппа и VP4 ротавируса выполняют схожие функции, взаимодействуя с сиаловой кислотой на поверхности эпителиальных клеток [31]. Аналогично spike-белки коронавирусов и spike-подобные

белки астровирусов участвуют в связывании с мембраной клетки [32]. Кроме того, капсидные белки VP1 у норо-, энтеро- и аденовирусов имеют общий механизм распознавания клеточных рецепторов и обеспечения проникновения вируса в цитоплазму [33]. Умифеновир обладает выраженной противовирусной активностью в отношении вирусов Коксаки (*Coxsackievirus* B5, CVB5, род *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*). В клеточных культурах умифеновир предотвращал цитопатический эффект вируса, снижал уровень вирусной РНК в инфицированных клетках, IC₅₀ составила от 2,66 до 6,62 мкг/мл. На мышах BALB/c (*in vivo*) пероральное введение умифеновира в дозе 50 мг/кг снижало вирусную нагрузку в легких и сердце, уменьшало смертность животных после инфицирования CVB5 [30]. В 2012 г. опубликовано описание 152 случаев энтеровирусного менингита у детей в возрасте от 3 до 17 лет. Включение умифеновира в базисную терапию энтеровирусного менингита у детей приводило к достоверному сокращению продолжительности основных симптомов заболевания (периода лихорадки, интоксикации, катаральных и менингеальных симптомов), а также к снижению уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4, TNF α) [34].

Умифеновир имеет ряд особенностей фармакокинетики, которые могут играть ключевую роль в его клинических эффектах при лечении вирусных ОКИ. Поскольку умифеновир является слабо растворимым в воде производным индола, его биодоступность составляет около 40%, при этом большая часть адсорбированного из кишечника препарата далее выводится с желчью в неизменном виде. Это способствует прямому противовирусному эффекту за счет накопления в кишечнике. В отличие от препаратов, экскретируемых почками, умифеновир не создает значительной нагрузки на почки, что важно для пациентов с ОКИ при сильной дегидратации [35]. ИФН α -2b применяется в виде ректальных суппозиториях [7] и из прямой кишки всасывается в кровь, тем самым действует только опосредованно через иммунные механизмы.

Лечение ОКИ вирусной этиологии требует комплексного подхода, обусловленного разнообразием симптоматики и сложностью патогенеза. Цели этиотропной вирусных ОКИ включают снижение вирусной нагрузки и, как результат, ускорение выздоровления, профилактику развития осложнений, снижение распространения инфекции.

Тяжесть состояния в острый период ротавирусной инфекции определялась симптомами эксикоза, интоксикацией. Лихорадка и длительная диарея – основные симптомы, с которыми сталкивается ребенок в результате развития инфекционного процесса. Данные, представленные в проведенном метаанализе, позволяют считать, что включение умифеновира в схему терапии значительно снижает длительность диарейного синдрома (в среднем на 1,84 дня) и лихорадки (в среднем на 0,73 дня).

В случае среднетяжелой и тяжелой формы РВГ у 20,9 и 34,2% детей выявлен ацетонемический синдром с увеличением продолжительности всех симптомов [27]. Включение умифеновира в схему терапии вирусных ОКИ способствует интенсификации лечения, и в случае более тяжелых состояний приводит к быстрому регрессу симптомов

и уменьшению длительности персистенции ротавируса (при среднетяжелой форме в 3 раза, при тяжелой форме в 1,3 раза).

Целью включения противовирусной терапии в состав комплексной терапии вирусных ОКИ является в первую очередь снижение негативного воздействия вируса на организм ребенка и уменьшение выделения вируса в окружающую среду. Это достигается путем ускорения элиминации вируса. Проведенный метаанализ продемонстрировал, что применение умифеновира в 7,5 раза повышает санирующую эффективность комплексной терапии, что напрямую влияет как на разрешение симптомов, так и на риски распространения вируса.

Эпидемические вспышки, особенно в детских садах, школах, военных частях и в других организованных коллективах, поднимают вопрос о возможности химиопрофилактики вирусных ОКИ [24]. Проведено открытое сравнительное исследование, включавшее 500 человек, находившихся в очаге ротавирусной инфекции. Было показано, что применение умифеновира в комплексе с противоэпидемическими мероприятиями эффективно снизило заболеваемость ротавирусной инфекцией в организованных коллективах. Число заболевших ротавирусной инфекцией в опытной группе, получавшей умифеновир (Арбидол®, 200 мг 1 раз в день в течение 10 дней), составило 9,7% (29 случаев из 300 человек), тогда как в группе сравнения – 40,5% (81 случай из 200 человек), коэффициент защищенности (КЗ) в данном случае – 76,1%, а индекс эффективности (ИЭ) – 4,19, что свидетельствует о снижении риска инфицирования в 4,2 раза [24].

При анализе случаев ротавирусной инфекции подтвержденной этиологии в опытной группе частота заболевания составила 1,0% (3 случая из 300 человек), в то время как в контрольной группе – 9,5% (19 случаев из 200 человек). В этом случае КЗ достиг 89,5%, а ИЭ – 9,5. Заболеваемость ОКИ неустановленной этиологии также была ниже в группе принимавших препарат (3,0 против 12,0% в контрольной группе), КЗ составил 75,0%, а ИЭ – 4,0. Помимо снижения частоты заболеваемости, было отмечено уменьшение тяжести течения ротавирусной инфекции среди пациентов, получавших умифеновир. В этой группе 100% случаев инфекции протекали в легкой форме, тогда как в контрольной группе только у 47,4% пациентов отмечали легкое течение, а у 52,6% – среднетяжелую форму заболевания ($p < 0,05$). Таким образом, профилактическое применение умифеновира не только снижает риск инфицирования, но и способствует облегчению клинического течения ротавирусной инфекции [24].

Таким образом, использование умифеновира как противовирусного препарата широкого спектра действия является эффективным подходом к лечению детей с вирусными ОКИ различной этиологии, особенно в условиях ограниченных возможностей лабораторной верификации возбудителя и отсутствия узкоспецифических противовирусных средств, направленных на конкретные возбудители. Клиническая эффективность умифеновира в отношении ОКИ вирусной этиологии изучена в 9 клинических исследованиях (нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные), представленных в табл. 2. Все рассматриваемые

критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют удовлетворительное методологическое качество, а их выводы по интересующим исходам являются согласованными, что подтверждается результатами метаанализа. На основании этих данных можно определить уровень достоверности доказательств и уровень убедительности рекомендаций по включению умифеновира в комплексную терапию острых кишечных инфекций вирусной этиологии не ниже 2В.

Заключение

Сравнительный анализ экспериментальных материалов и данные метаанализа позволяют считать, что умифеновир оказывает выраженное противовирусное действие при лечении ротавирусной инфекции, что показано как

в исследованиях *in vitro* в отношении ротавируса человека, так и в клинической практике при оценке сокращения длительности клинических симптомов, включая диарею и лихорадку. Результаты метаанализа подтверждают, что включение умифеновира в комплексную терапию ротавирусного гастроэнтерита приводит к достоверному снижению продолжительности заболевания, ускоренной элиминации вируса и улучшению общего состояния пациентов.

Таким образом, умифеновир может рассматриваться как эффективный противовирусный препарат, являющийся составной частью комплексной терапии вирусных ОКИ, способствующий быстрому выздоровлению со снижением вирусной нагрузки. Это важно как для персонализированной терапии пациента, так и для контроля распространения инфекции в коллективах.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ленева Ирина Анатольевна (Irina A. Leneva)* – доктор биологических наук, заведующий лабораторией экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

E-mail: wnyfd385@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7755-2714>

Поромов Артем Андреевич (Artem A. Poromov) – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, доцент кафедры биохимии Медицинского института РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация

E-mail: poromov_aa@pfur.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2004-3935>

Файзулов Евгений Бахтиерович (Evgeny B. Faizuloev) – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией прикладной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, старший преподаватель кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: faizuloev@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7385-5083>

Грачева Анастасия Вячеславовна (Anastasiia V. Gracheva) – научный сотрудник лаборатории прикладной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

E-mail: anastasiia.gracheva.95@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8428-4482>

Усенко Денис Валериевич (Denis V. Usenko) – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

E-mail: dusenko@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>

Ермоленко Константин Дмитриевич (Konstatntin D. Ermolenko) – доктор медицинских наук, заведующий НИО кишечных инфекций, ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России, доцент кафедры инфекционных болезней Медицинского института СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: ermolenko.kd@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1730-8576>

Пшеничная Наталья Юрьевна (Natalya Yu. Pshenichnaya) – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

E-mail: pshenichnaya@cmd.su

<https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

Орлова Светлана Николаевна (Svetlana N. Orlova) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

E-mail: orloff3.dok@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2485-6033>

Макаров Вадим Альбертович (Vadim A. Makarov) – доктор фармацевтических наук, заведующий лабораторией биомедицинской химии ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Российская Федерация

E-mail: makarov@inbi.ras.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8746-2694>

* Автор для корреспонденции.

ЛИТЕРАТУРА

- Bányai K., Estes M.K., Martella V., Parashar U.D. Viral gastroenteritis // *Lancet*. 2018. Vol. 392, N 10142. P. 175–186. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31128-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31128-0)
- Chow C.M. Acute gastroenteritis: from guidelines to real life // *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2010. Vol. 3. P. 97–112. DOI: <https://doi.org/10.2147/ceg.s6554>
- Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014 // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014. Vol. 59, N 1. P. 132–152. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000375>
- Carlson K.B., Dilley A., O'Grady T., Johnson J.A. et al. A narrative review of norovirus epidemiology, biology, and challenges to vaccine development // *NPJ Vaccines*. 2024. Vol. 9, N 1. P. 94. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41541-024-00884-2>
- Guarino A., Albano F., Ashkenazi S. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Executive Summary // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008. Vol. 46, N 5. P. 619–621. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31816e219e>
- Leung A.K., Hon K.L. Paediatrics: how to manage viral gastroenteritis // *Drugs Context*. 2021. Vol. 10. P. 11–17. DOI: <https://doi.org/10.7573/dic.2020-11-7>
- Клинические рекомендации. Ротавирусный гастроэнтерит у детей. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/755_1 (дата обращения: 12.05.2025).
- Kadam R.U., Wilson I.A. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. Vol. 114, N 2. P. 206–214. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1617020114>
- Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: Implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol // *Antiviral Res.* 2009. Vol. 81, N 2. P. 132–140. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2008.10.009>
- Vankadari N. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. Vol. 56, N 2. P. 105998. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105998>
- Boriskin Y.S., Pécheur E.I., Polyak S.J. Arbidol: a broad-spectrum antiviral that inhibits acute and chronic HCV infection // *J. Virol.* 2006. Vol. 3, N 1. P. 56. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-3-56>
- Fink S.L., Vojtech L., Wagoner J. et al. The antiviral drug Arbidol inhibits Zika virus // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, N 1. P. 8989. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27224-4>
- Haviernik J., Štefánik M., Fojtíková M. et al. Arbidol (Umifenovir): a broad-spectrum antiviral drug that inhibits medically important arthropod-borne flaviviruses // *Viruses*. 2018. Vol. 10, N 4. P. 184. DOI: <https://doi.org/10.3390/v10040184>
- Pécheur E.I., Borisevich V., Halfmann P. et al. The synthetic antiviral drug Arbidol inhibits globally prevalent pathogenic viruses // *J. Virol.* 2016. Vol. 90, N 6. P. 3086–3092. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02077-15>
- Петров В.И., Ленева И.А., Недогода С.В. Применение отечественного противовирусного препарата с позиций доказательной медицины // *Лечащий врач*. 2011. № 1. С. 71–79.
- Ленева И.А., Гуськова Т.А. Арбидол – эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ: обзор результатов клинических исследований // *РМЖ*. 2008. № 29. С. 1972.
- Булгакова В.А., Поромов А.А., Грекова А.И., Пшеничная Н.Ю. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в группах риска // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 1. С. 62–71. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789162-71>
- Ленева И.А., Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А. Умифеновир и коронавирусные инфекции: обзор результатов исследований и опыта применения в клинической практике // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92, № 11. С. 91–97. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000713>
- Учайкин В.Ф., Новокошенов А.А. Противовирусный препарат Арбидол как перспектива этиотропной терапии ротавирусной инфекции у детей // *Детские инфекции*. 2004. Т. 3, № 8. С. 34–39.
- Новокошенов А.А., Соколова Н.В., Лебедева Т.С., Бережкова Т.В., Смирнова А.А. Клиническая эффективность и воздействие на микробиоценоз кишечника пробиотика Аципол в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2007. Т. 86, № 2. URL: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=266§ion=1289> (дата обращения: 12.05.2025).
- Новокошенов А.А., Соколова Н.В., Бережкова Т.В. Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей // *Детские инфекции*. 2009. № 2. С. 53–57.
- Мартьянова Г.П. Опыт применения противовирусного препарата «Арбидол» в этиотропной терапии ротавирусной инфекции у детей // *Материалы IV Конгресса педиатров-инфекционистов России*. 2005. С. 115.
- Дондурей Е., Орлова Л.В., Гончарова Е.Г., Григорьев А.К. и др. Арбидол в комплексной терапии сочетанного поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей // *Детские инфекции*. 2007. Т. 6, № 2. С. 39–44.
- Малышев В.В., Семена А.В., Петухов В.С., Мясников И.О. Опыт применения Арбидола в эпидемическом очаге ротавирусной инфекции // *Журнал инфектологии*. 2014. Т. 1, № 4. С. 44–48. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2009-1-4-44-48>
- Учайкин В.Ф., Новокошенов А.А. Противовирусный препарат в комплексной терапии ОКИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей // *Детские инфекции*. 2012. Т. 11. С. 37–43. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2012-11-0-37-43>
- Левин Д.Ю., Кадура А.А. Эффективность использования препарата Арбидол при ротавирусной инфекции у детей // *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013. Т. 3, № 4. С. 188.
- Михайлова Е.В., Данилов А.Н., Левин Д.Ю. и др. Ротавирусная инфекция у детей: клиническая картина, оценка эффективности противовирусной терапии // *Вопросы современной педиатрии*. 2012. Т. 11, № 6. С. 98–102. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i6.499>
- Ramakrishnan M.A. Determination of 50% endpoint titer using a simple formula // *World J. Virol.* 2016. Vol. 5, N 2. P. 85. DOI: <https://doi.org/10.5501/wjv.v5i2.85>
- Freeman M.M., Kerin T., Hull J., McCaustland K., Gentsch J. Enhancement of detection and quantification of rotavirus in stool using a modified real-time RT-PCR assay // *J. Med. Virol.* 2008. Vol. 80, N 8. P. 1489–1496. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.21228>
- Zhong Q., Yang Z., Liu Y. et al. Antiviral activity of Arbidol against Coxsackie virus B5 in vitro and in vivo // *Arch. Virol.* 2009. Vol. 154, N 4. P. 601–607. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-009-0346-4>
- De Sautu M., Herrmann T., Scanavachi G., Jenni S., Harrison S.C. The rotavirus VP5*/VP8* conformational transition permeabilizes membranes to Ca²⁺ // *PLoS Pathog.* 2024. Vol. 20, N 4. Article ID e1011750. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011750>
- Dong J., Dong L., Méndez E., Tao Y. Crystal structure of the human astrovirus capsid spike // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108, N 31. P. 12681–12686. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1104834108>
- Buesa J., Rodriguez-Díaz J. The molecular virology of enteric viruses // Goyal S.M., Cannon J.L., eds. *Viruses in Foods*. Springer International Publishing; 2016. P. 59–130. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-30723-7_3
- Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Клинико-лабораторные особенности энтеровирусных менингитов у детей в современных условиях (по данным Ярославской области) // *Детские инфекции*. 2012. Т. 11. С. 48–52. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2012-11-0-48-52>
- Blaising J., Polyak S.J., Pécheur E.I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update // *Antiviral Res.* 2014. Vol. 107. P. 84–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.04.006>

REFERENCES

- Bányai K., Estes M.K., Martella V., Parashar U.D. Viral gastroenteritis. *Lancet*. 2018; 392 (10142): 175–86. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31128-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31128-0)
- Chow C.M. Acute gastroenteritis: from guidelines to real life. *Clin Exp Gastroenterol*. 2010; 3: 97–112. DOI: <https://doi.org/10.2147/ceg.s6554>
- Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59 (1): 132–52. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000375>
- Carlson K.B., Dilley A., O'Grady T., Johnson J.A., et al. A narrative review of norovirus epidemiology, biology, and challenges to vaccine development. *NPJ Vaccines*. 2024; 9 (1): 94. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41541-024-00884-2>
- Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Executive Summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46 (5): 619–21. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31816e219e>
- Leung A.K., Hon K.L. Paediatrics: how to manage viral gastroenteritis. *Drugs Context*. 2021; 10: 2020-11-7. DOI: <https://doi.org/10.7573/dic.2020-11-7>
- Clinical guidelines. Rotavirus gastroenteritis in children. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/755_1 (data access 15 May 2025) (in Russian)
- Kadam R.U., Wilson I.A. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114 (2): 206–14. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1617020114>
- Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: Implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Res*. 2009; 8 1 (2): 132–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2008.10.009>
- Vankadari N. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 56 (2): 105998. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105998>

11. Boriskin Y.S., Pécheur E.I., Polyak S.J. Arbidol: a broad-spectrum antiviral that inhibits acute and chronic HCV infection. *Virology*. 2006; 3 (1): 56. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-3-56>
12. Fink S.L., Vojtech L., Wagoner J., et al. The antiviral drug Arbidol inhibits Zika virus. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 8989. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27224-4>
13. Haviernik J., Štefánik M., Fojtíková M., et al. Arbidol (Umifenovir): a broad-spectrum antiviral drug that inhibits medically important arthropod-borne flaviviruses. *Viruses*. 2018; 10 (4): 184. DOI: <https://doi.org/10.3390/v10040184>
14. Pécheur E.I., Borisevich V., Halfmann P., et al. The synthetic antiviral drug Arbidol inhibits globally prevalent pathogenic viruses. *J Virol*. 2016; 90 (6): 3086–92. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02077-15>
15. Petrov V.I., Leneva I.A., Nedogoda S.V. Use of a domestic antiviral drug from the standpoint of evidence-based medicine. *Lechashchii vrach [Attending Physician]*. 2011; (1): 71–9. (in Russian)
16. Leneva I.A., Guskova T.A. Arbidol – an effective drug for the treatment and prevention of influenza and ARVI: review of clinical trial results. *RMJ*. 2008; 29: 1972. (in Russian)
17. Bulgakova V.A., Poromov A.A., Grekova A.I., et al. Pharmacoepidemiological study of the course of influenza and other acute respiratory viral infections in risk groups. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2017; 89 (1): 62–71. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789162-71> (in Russian)
18. Leneva I.A., Pshenichnaya N.Yu., Bulgakova V.A. Umifenovir and coronavirus infections: a review of research results and clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2020; 92 (11): 91–7. DOI: <https://doi.org/10.2644/2/00403660.2020.11.000713> (in Russian)
19. Uchaykin V.F., Novokoshnov A.A. Arbidol as a perspective for etiotropic therapy of rotavirus infection in children. *Detskii infektsii [Children Infections]*. 2004; 3 (8): 34–9. (in Russian)
20. Novokoshnov A.A., Sokolova N.V., Lebedeva T.S., Berezhkova T.V., Smirnova A.A. Clinical efficacy and effect of the probiotic Acipol on intestinal microbiocenosis in the complex therapy of acute intestinal infections in children. *Pediatrics imeni G.N. Speranskogo [Speransky Journal of Pediatrics]*. 2007; 86 (2). URL: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=266§ion=1289> (data access 12 May 2025) (in Russian)
21. Novokoshnov A.A., Sokolova N.V., Berezhkova T.V. Etiopathogenetic therapy of acute intestinal infections of viral and viral-bacterial etiology in children. *Detskii infektsii [Children Infections]*. 2009; (2): 53–7 (in Russian)
22. Martynova G.P. Experience of using the antiviral drug “Arbidol” in the etiotropic therapy of rotavirus infection in children. *Proceedings of the IV Congress of Pediatric Infectious Disease Specialists of Russia*. 2005: 115. (in Russian)
23. Dondurey E.A., Orlova L.V., Goncharova E.G., Grigoryev A.K., et al. Arbidol in the complex therapy of combined lesions of the respiratory and gastrointestinal tracts in children. *Detskii infektsii [Children Infections]*. 2007; 6 (2): 39–44 (in Russian)
24. Malyshev V.V., Semena A.V., Petukhov V.S., Myasnikov I.O. Experience of using Arbidol in the epidemic focus of rotavirus infection. *Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]*. 2014; 1 (4): 44–8. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2009-1-4-44-48> (in Russian)
25. Uchaykin V.F., Novokoshnov A.A. Antiviral preparation in complex therapy of acute intestinal infections of viral and viral-bacterial etiology in children. *Detskii infektsii [Children Infections]*. 2012; 11: 37–43. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2012-11-0-37-43> (in Russian)
26. Levin D.Yu., Kadura A.A. Effectiveness of Arbidol in rotavirus infection in children. *Bull Med Internet Conf*. 2013; 3 (4): 188 (in Russian)
27. Mikhailova E.V., Danilov A.N., Levin D.Yu., et al. Rotavirus infection in children: clinical features and evaluation of antiviral therapy efficacy. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*. 2012; 11 (6): 98–102. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i6.499> (in Russian)
28. Ramakrishnan M.A. Determination of 50% endpoint titer using a simple formula. *World J Virol*. 2016; 5 (2): 85. DOI: <https://doi.org/10.5501/wjv.v5.i2.85>
29. Freeman M.M., Kerin T., Hull J., McCaustland K., Gentsch J. Enhancement of detection and quantification of rotavirus in stool using a modified real-time RT-PCR assay. *J Med Virol*. 2008; 80 (8): 1489–96. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.21228>
30. Zhong Q., Yang Z., Liu Y., et al. Antiviral activity of Arbidol against Coxsackie virus B5 in vitro and in vivo. *Arch Virol*. 2009; 154 (4): 601–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-009-0346-4>
31. De Sautu M., Herrmann T., Scanavachi G., Jenni S., Harrison S.C. The rotavirus VP5*/VP8* conformational transition permeabilizes membranes to Ca²⁺. *PLoS Pathog*. 2024; 20 (4): e1011750. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011750>
32. Dong J., Dong L., Méndez E., Tao Y. Crystal structure of the human astrovirus capsid spike. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (31): 12681–6. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1104834108>
33. Buesa J., Rodriguez-Díaz J. The molecular virology of enteric viruses. In: Goyal S.M., Cannon J.L., eds. *Viruses in Foods*. Springer International Publishing; 2016: 59–130. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-30723-7_3
34. Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Melnikova I.M. Clinical and laboratory features of enteroviral meningitis in children in modern conditions (based on data from the Yaroslavl region). *Detskii infektsii [Children Infections]*. 2012; 11: 48–52. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2012-11-0-48-52> (in Russian)
35. Blaising J., Polyak S.J., Pécheur E.I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res*. 2014; 107: 84–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.04.006>