



ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-363>

© ФАЛЫНСКОВА И.Н., ПОРОМОВ А.А., МИХАЙЛОВА Н.А., КАРТАШОВА Н.П., ГЛУБОКОВА Е.А., ИВАНИНА А.В., ГУДОВА Н.В., ЛЕНЕВА И.А., 2026

Эффективность индуктора интерферонов тилорона и его комбинации с антибактериальными препаратами на модели вторичной бактериальной пневмонии мышей, вызванной *S. aureus* после гриппозной инфекции

Фалынскова И.Н.✉, Поромов А.А., Михайлова Н.А., Карташова Н.П., Глубокова Е.А., Иванина А.В., Гудова Н.В., Ленева И.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, г. Москва, Россия

Резюме

Введение. Вторичные бактериальные пневмонии – осложнения, вызывающие большую часть смертельных исходов после гриппозной инфекции, для предотвращения развития которых применяют противовирусные препараты.

Цель: изучение эффективности тилорона и его комбинации с антибактериальными препаратами на модели вторичной бактериальной пневмонии мышей после гриппозной инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*.

Материалы и методы. Мышей BALB/c инфицировали вирусом гриппа А/Калифорния/04/2009 (пнд Н1N1 2009), а через 4 сут – *S. aureus*. Лечение проводили индуктором интерферона тилороном, препаратом сравнения осельтамивиром, антибактериальными препаратами цефуроксимом и амоксициллином или комбинациями противовирусных препаратов с антибиотиками. Эффективность лечения оценивали по увеличению выживаемости, снижению потери массы тела, предотвращению размножения вируса и бактерий в легких.

Результаты. Эффективность тилорона увеличивалась с уменьшением дозы вируса, а внутрибрюшинное введение было эффективнее перорального. Комбинация тилорона с антибиотиком цефуроксимом, к которому был чувствителен *S. aureus*, была эффективнее, чем применение каждого препарата отдельно, и полностью защищала животных от гибели и размножения вируса и бактерий в легких, а комбинация с амоксициллином, к которому *S. aureus* устойчив, не влияла на исход заболевания.

Заключение. Эффективность индуктора интерферонов тилорона на модели вторичной бактериальной пневмонии мышей после гриппозной инфекции зависела от заражающей дозы вируса и способа введения препарата. Применение комбинации тилорона с цефуроксимом показало более выраженную эффективность, чем каждого препарата отдельно.

Ключевые слова: вирус гриппа; *Staphylococcus aureus*; вторичные бактериальные пневмонии после гриппозной инфекции; тилорон

Для цитирования: Фалынскова И.Н., Поромов А.А., Михайлова Н.А., Карташова Н.П., Глубокова Е.А., Иванина А.В., Гудова Н.В., Ленева И.А. Эффективность индуктора интерферонов тилорона и его комбинации с антибактериальными препаратами на модели вторичной бактериальной пневмонии мышей, вызванной *S. aureus* после гриппозной инфекции. *Вопросы вирусологии.* 2026; 71(1): 73–82.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-363> EDN: <https://elibrary.ru/gxgumt>

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с "Consensus author guidelines for animal use" (IAVES 23 July 2010). Протокол исследования (№ 15/2025 от 24.10.2025) одобрен Локальным этическим комитетом НИИВС им. Мечникова.

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-363>

Efficacy of the interferon inducer tilorone and its combination with antibacterial drugs in a murine model of secondary bacterial pneumonia caused by *S. aureus* after influenza infection

Irina N. Falynskova✉, Artem A. Poromov, Natalia A. Mikhailova, Nadezhda P. Kartashova, Ekaterina A. Glubokova, Anna V. Ivanina, Natalia V. Gudova, Irina A. Leneva

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Secondary bacterial pneumonias are complications responsible for most fatalities following influenza infection, and antiviral drugs are used to prevent their development.

The aim of the study is to evaluate the efficacy of tilorone and its combination with antibacterial agents in a murine model of secondary bacterial pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* after influenza infection.

Materials and methods. BALB/c mice were infected with influenza virus A/California/04/2009 (pdm H1N1 2009) virus, followed by *S. aureus* infection four days later. Treatments included the interferon inducer tilorone, comparator oseltamivir, antibacterial agents cefuroxime and amoxicillin, or combinations of antivirals with antibiotics. Efficacy was assessed by increased survival, reduced weight loss, and inhibition of pathogen proliferation in the lungs.

Results. The efficacy of tilorone, as indicated by increased survival, reduced weight loss, and decreased pathogen load in the lungs, in a mouse model of secondary bacterial pneumonia following influenza infection, increased with reducing viral dose, and intraperitoneal administration of the drug was more effective than oral administration. The combination of tilorone with the antibiotic cefuroxime, to which *S. aureus* was sensitive, was more effective than either agent alone and completely protected animals from death and from viral and bacterial proliferation in the lungs. In contrast, the combination with amoxicillin, to which *S. aureus* was resistant, had no effect on disease outcome.

Conclusion. The efficacy of tilorone in this model depended on viral dose and drug administration route. Combining tilorone with cefuroxime was more effective than monotherapy.

Keywords: influenza virus; *Staphylococcus aureus*; secondary bacterial pneumonia following influenza infection; tilorone

For citation: Falynskova I.N., Poromov A.A., Michailova N.A., Kartashova N.P., Glubokova E.A., Ivanina A.V., Gudova N.V., Leneva I.A. Efficacy of the interferon inducer tilorone and its combination with antibacterial drugs in a murine model of secondary bacterial pneumonia caused by *S. aureus* after influenza infection. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2026; 71(1): 73–82 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-363>
EDN: <https://elibrary.ru/gxgumt>

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval. Authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with “Consensus author guidelines for animal use” (IAVES 23 July 2010). The study protocol (No. 15/2025 dated October 24, 2025) was approved by the Local Ethics Committee of the I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.

Введение

Грипп – респираторное заболевание, ежегодные эпидемии которого, по данным Всемирной организации здравоохранения, вызывают около 1 млрд случаев заражения во всем мире [1]. Бактериальные осложнения, в первую очередь пневмонии, – основная причина летальных исходов после гриппа [2]. Частота развития бактериальных осложнений гриппа может достигать 20% [1]; по данным российских эпидемиологических исследований, она составляет 18% среди амбулаторных пациентов из групп риска [3]. По данным метаанализа 135 исследований (2010–2020 гг.), бактериальная коинфекция диагностируется в сред-

нем у 11% госпитализированных пациентов с гриппом, значительно отягощая прогноз и увеличивая риск смерти в 3,4 раза [4]. *Staphylococcus aureus* – один из самых распространенных возбудителей вторичных пневмоний [5, 6].

Летальность при вторичной бактериальной пневмонии, связанной с гриппозной инфекцией, остается на высоком уровне, несмотря на применение антибактериальных препаратов [7], в связи с чем ограничение первичной инфекции вируса гриппа необходимо для предотвращения вторичных осложнений. В клинических рекомендациях «Грипп у взрослых», утвержденных Минздравом России 21.10.2025, пациентам рекомендовано применение противовирусных препа-

ратов, в том числе препаратов с иммуномодулирующими свойствами, а при развитии вирусно-бактериальной пневмонии – дополнение терапии антибактериальными препаратами [8].

В России применяют интерферон и его индукторы, оказывающие противовирусное и иммуномодулирующее действие. Индукторы интерферонов обуславливают синтез эндогенного интерферона, обеспечивают длительную циркуляцию интерферонов, тогда как для достижения подобных концентраций при применении экзогенных интерферонов требуется многократное введение значительных доз препаратов [9].

Тилорон – низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, стимулирующий образование в организме интерферонов альфа, бета, гамма и лямбда (ИФН-λ). Основными структурами, продуцирующими интерферон в ответ на введение тилорона, являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. После приема препарата¹ внутрь максимум продукции интерферона определяется в последовательности «кишечник–печень–кровь» через 4–24 ч [10]. ИФН-λ является первой линией защиты респираторного эпителия как верхних, так и нижних дыхательных путей от вирусных инфекций [11, 12]. Тилорон имеет сходство к соответствующим рецепторам на альвеолярных макрофагах и вызывает образование интерферонов в легких [13, 14]. Механизм противовирусного действия связан с ингибированием трансляции вирусспецифических белков в инфицированных клетках¹.

Ранее нами была разработана модель вторичной вирусно-бактериальной пневмонии мышей [15] для оценки эффективности терапии препаратами, обладающими различными механизмами действия.

Целью работы являлось изучение эффективности индуктора интерферонов тилорона и комбинации тилорона с антибактериальными препаратами цефуроксимом и амоксициллином на модели вторичной бактериальной пневмонии мышей после гриппозной инфекции.

Материалы и методы

Патогены. Штамм вируса гриппа А/Калифорния/04/2009 (пндм H1N1 2009) был получен из Национального центра по гриппу при НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева; штамм *S. aureus* № 1986 – из Коллекции микроорганизмов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова.

Животные. Мышей линии BALB/c – самок с массой тела 12–14 г, приобретали во ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России, Филиал «Андреевка», и распределяли

по группам рандомизировано таким образом, чтобы индивидуальное значение массы тела не отклонялось от среднего более чем на ± 10%. Каждая группа содержала от 9 до 15 животных. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИВС им. Мечникова (протокол заседания № 15/2025 от 24.10.2025).

Препараты. Препараты приобретали в аптечной сети. Тилорон размельчали и растворяли в дистиллированной воде. Контрольный препарат осельтамивир (капсулы Тамифлю, содержащие 75 мг осельтамивира, производитель Hoffmann-La Roche, Швейцария) растворяли в дистиллированной воде. Цефуроксим (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения Цефуроксим, содержащий 750 мг цефуроксима; производитель ОАО «Красфарма», Россия) растворяли в дистиллированной воде. Амоксициллин (диспергируемые таблетки Флемоксин Солютаб, содержащие 125 мг амоксициллина (производитель Haupt Pharma Latina, Италия); растворяли в дистиллированной воде.

Определение эффективности применения тилорона и его комбинации с антибактериальными препаратами на модели вторичной бактериальной пневмонии мышей после гриппозной инфекции. Мышей инфицировали интраназально под общим газовым наркозом изофлурана вирусом гриппа в разных дозах (от 10^3 до $10^{4.2}$ ТЦИД₅₀/0,1 мл), а через 4 сут – *S. aureus* в дозе 2×10^9 КОЕ/мл. Терапию животных тилоронами в дозе 30 мг/кг перорально или 10 мг/кг внутривенно начинали за 24 и 4 ч до заражения вирусом, затем препарат применяли через 24 ч после заражения, общая продолжительность лечения составила 3 сут. Терапию осельтамивиром начинали за 4 ч до вирусного заражения, затем препарат применяли через 4 ч после вирусного заражения, далее 2 раза в сутки, общая продолжительность лечения составила 5 сут. Лечение антибактериальными препаратами начинали через 3 ч после заражения *S. aureus* и продолжали в течение 3 сут, 1 раз в сутки. Препараты вводили в объеме 200 мкл, а их дозы рассчитывали на 1 мг/кг массы тела животных в сутки. За мышами наблюдали ежедневно в течение 16 сут (рис. 1, 2). Контрольная группа животных, инфицированных вирусом гриппа и бактериями, получала в качестве плацебо дистиллированную воду объемом 200 мкл. Изменение массы тела учитывали, как описано в работе [15]. Через 6 сут после заражения вирусом гриппа (через 2 сут после бактериального инфицирования) в каждой группе эвтаназировали 3 животных и забирали легкие для определения содержания бактерий методом высева на чашки Петри с питательной средой № 10 (производитель ФГУН ГНЦ ПМБ) для идентификации *S. aureus* и вируса в культуре клеток МДСК, как описано ранее [15].

Спектр чувствительности штамма *S. aureus* 1986 к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом в соответствии с МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам».

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Амиксин (тилорон, ЛП № (004817) (РГ RU)) [Электронный ресурс]. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Государственный реестр лекарственных средств / АО «Отисифарм Про». Доступно по: <https://grls.pharmportal.ru/grls/96b18fcd-3cb9-4694-acbc-9b3fb7dc6b00?filters%5Binn%5D%5Binn%5D%5B0%5D%5Bid%5D=b1724348-beda-4371-ada3-fc30a40424d7#summary> (дата обращения: 16.01.2026).

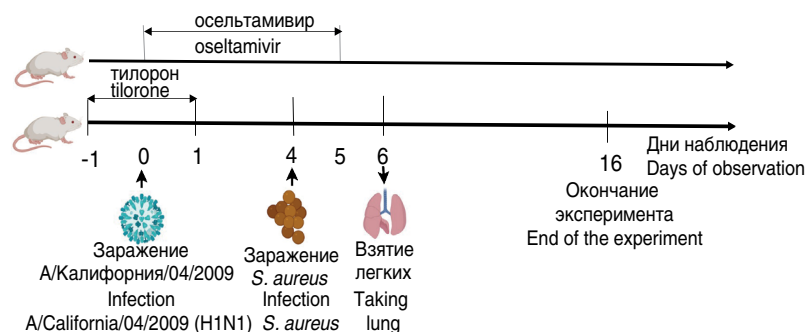


Рис. 1. Схема эксперимента по изучению эффективности тилорона при различных заражающих дозах на модели вторичной бактериальной пневмонии после гриппозной инфекции.

Fig. 1. Study design for evaluating the efficacy of tilorone at different infectious doses in a secondary bacterial pneumonia model following influenza infection.

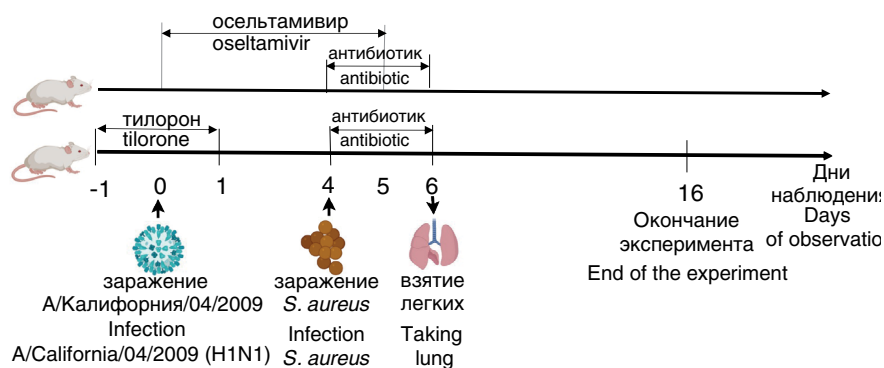


Рис. 2. Схема эксперимента по изучению эффективности тилорона и его комбинации с антибактериальными препаратами на модели вторичной бактериальной пневмонии после гриппозной инфекции.

Fig. 2. Study design for evaluating the efficacy of tilorone and its combination with antibacterial agents in a secondary bacterial pneumonia model following influenza infection.

Критерии оценки эффективности: клинические признаки (выживаемость и снижение массы); вирусные характеристики (титр вируса в легких); бактериальные характеристики (содержание бактерий в легких).

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10. Для межгрупповых сравнений количественных показателей, представленных в виде среднего значения со стандартным отклонением, применяли непараметрический тест Данна с поправкой Бонферрони, предварительный анализ проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Для сравнения изменения массы тела и выживаемости между группами применяли нелинейную четырехпараметрическую логистическую регрессию. Кривые выживаемости строили по методу Каплана–Майера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Титр вируса в гомогенате легких рассчитывали методом предельных серийных разведений Рида и Менча [16], выражали в \lg ТЦИД₅₀/мл, разницу при более 2 \lg считали значимой [17].

Результаты

Изучение эффективности тилорона при разных заражающих дозах вируса гриппа

Изучение эффективности тилорона на модели вторичной бактериальной пневмонии мышей было проведено

в трех экспериментах (рис. 1), отличающихся заражающей дозой вируса: высокой ($10^{4.2}$ ТЦИД₅₀/0,1 мл), средней (10^4 ТЦИД₅₀/0,1 мл) и низкой (10^3 ТЦИД₅₀/0,1 мл). Заражающая доза *S. aureus* для всех экспериментов составляла 2×10^9 КОЕ/мл.

При высокой заражающей дозе ($10^{4.2}$ ТЦИД₅₀/0,1 мл) комбинированное последовательное заражение патогенами к окончанию эксперимента вызвало гибель 93% животных; снижение массы тела достигло 15–18% к 9–11 сут. Лечение тилороном как перорально, так и внутривенно, а также осельтамивиром перорально было неэффективно, гибель животных и потеря массы тела были сравнимы с соответствующими показателями в контрольной группе.

Учитывая отсутствие эффекта препаратов, в следующем опыте уменьшили дозу заражения вируса (10^4 ТЦИД₅₀/0,1 мл). В контрольной группе на 8-е сутки после вирусного заражения погибло 90% животных. Эффективность лечения всеми препаратами при уменьшении заражающей дозы была выше: применение тилорона перорально защищало от гибели 1/2 животных в группе, а введение внутривенно полностью защищало животных от гибели. Применение осельтамивира перорально приводило к увеличению выживаемости до 80%. Результаты изучения легких соответствовали данным по выживаемости: терапия

тилоном снижала титр вируса на 3–4 lg ТЦИД₅₀/0,1 мл и плотность бактерий в гомогенате легких на 2 lg КОЕ/мл при внутрибрюшинном введении по сравнению с контрольными нелечеными животными (табл. 1, рис. 3).

При дальнейшем снижении заражающей дозы до 10³ ТЦИД₅₀/0,1 мл летальный исход имел место у 67% животных контрольной группы. Пероральное применение тилорона обеспечивало защиту от смерти у 89% животных, в то время как внутрибрюшинное введение тилорона и пероральное применение осельтамивира полностью предотвращало гибель исследуемых животных и размножение патогенов в легких.

Таким образом, индуктор интерферонов тилорон был эффективен на модели вторичной пневмонии, вызванной заражением А/Калифорния/04/2009 с последующим инфицированием *S. aureus*, как при внутрибрюшинном, так и при пероральном применении. Эффективность лечения повышалась с уменьшением заражающей дозы вируса. Терапия тилоронем пре-

пятствовала гибели мышей, снижала потерю ими массы тела, а также уменьшала размножение вируса в легких.

Изучение эффективности комбинированного использования тилорона и антибактериальных препаратов на модели вторичной пневмонии мышей после гриппозной инфекции

Для исследования комбинированного действия тилорона с антибактериальными препаратами выбрали среднюю заражающую дозу 10⁴ ТЦИД₅₀/0,1 мл, поскольку в предыдущем эксперименте пероральное применение тилорона в этой дозе показало эффективность при 90% гибели животных контрольной группы. Осельтамивир был применен в дозе 10 мг/кг, а доза тилорона уменьшена до 15 мг/кг.

Одна из проблем борьбы с бактериальными осложнениями – рост устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам. В связи с этим для выбора подходящего препарата необходима информация

Таблица 1. Эффективность тилорона при разных способах введения и заражающих дозах вируса гриппа А/Калифорния/04/2009 (пндм H1N1 2009) на модели вторичной бактериальной пневмонии у мышей

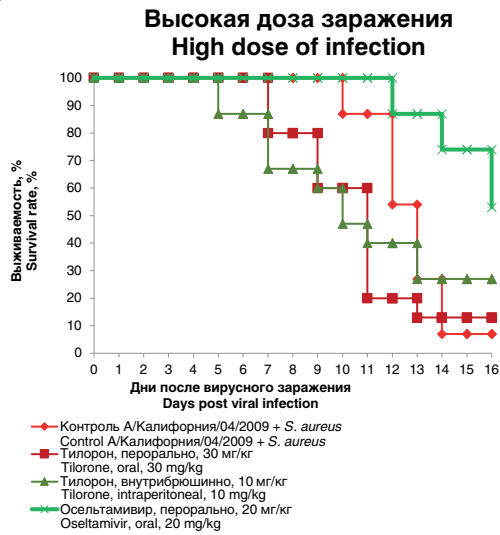
Table 1. Efficacy of tilorone in different routes of administration and different infection doses of influenza virus A/H1N1/California/04/2009 (2009 H1N1 pandemic strain) in a secondary bacterial pneumonia murine model

Группа Group	Препарат Drug	Выживаемость Survival rate		Титр вируса, lg ТЦИД ₅₀ /0,1 мл Viral titer, log ₁₀ TCID ₅₀ /0.1 mL	Содержание бактерий, lg КОЕ/мл Bacterial count, log ₁₀ CFU/mL
		жив./общ. surviv./all	%		
Высокая доза (10 ^{4.2} ТЦИД ₅₀ /0,1 мл) High dose (10 ^{4.2} TCID ₅₀ /0.1 mL)	Тилорон, перорально, 30 мг/кг Tiloron, oral, 30 mg/kg	2/15 (<i>p</i> = 0,55)	13,3	6,7 ± 0,6	5,5 ± 0,1
	Тилорон, внутрибрюшинно, 10 мг/кг Tiloron, intraperitoneal, 10 mg/kg	4/15 (<i>p</i> = 0,15)	26,7	6,3 ± 0,6*	5,29 ± 0,2*
	Осельтамивир, перорально, 20 мг/кг Oseltamivir, oral, 20 mg/kg	5/15 (<i>p</i> = 0,07)	33,3	6,3 ± 0,6	5,51 ± 0,6
	Контроль А/Калифорния/04/2009 + <i>S. aureus</i> Control A/California/04/2009 + <i>S. aureus</i>	1/15	6,7	7 ± 0	5,6 ± 0,1
Средняя доза (10 ⁴ ТЦИД ₅₀ /0,1 мл) Medium dose (10 ⁴ TCID ₅₀ /0.1 mL)	Тилорон, перорально, 30 мг/кг Tiloron, oral, 30 mg/kg	5/10 (<i>p</i> = 0,05)	50,0	4,0 ± 0,5**	5,15 ± 0,1*
	Тилорон, внутрибрюшинно, 10 мг/кг Tiloron, intraperitoneal, 10 mg/kg	10/10 (<i>p</i> = 0,001)	100,0	3,2 ± 0,3**	3,35 ± 0,04**
	Осельтамивир, перорально, 20 мг/кг Oseltamivir, oral, 20 mg/kg	8/10 (<i>p</i> = 0,001)	80,0	3,2 ± 0**	3,49 ± 0,01**
	Контроль А/Калифорния/04/2009 + <i>S. aureus</i> Control A/California/04/2009 + <i>S. aureus</i>	1/10	10,0	6,7 ± 0,6	5,68 ± 0,05
Низкая доза (10 ³ ТЦИД ₅₀ /0,1 мл) Low dose (10 ³ TCID ₅₀ /0.1 mL)	Тилорон, перорально, 30 мг/кг Tiloron, oral, 30 mg/kg	8/9 (<i>p</i> = 0,01)	89,0	Не выявлено Not detected	Не выявлено Not detected
	Тилорон, внутрибрюшинно, 10 мг/кг Tiloron, intraperitoneal, 10 mg/kg	9/9 (<i>p</i> = 0,001)	100,0	Не выявлено Not detected	Не выявлено Not detected
	Осельтамивир, перорально, 20 мг/кг Oseltamivir, oral, 20mg/kg	10/10 (<i>p</i> = 0,001)	100	Не выявлено Not detected	Не выявлено Not detected
	Контроль А/Калифорния/04/2009 + <i>S. aureus</i> Control A/California/04/2009 + <i>S. aureus</i>	3/9	33	5,8 ± 0,3	4,5 ± 0,1

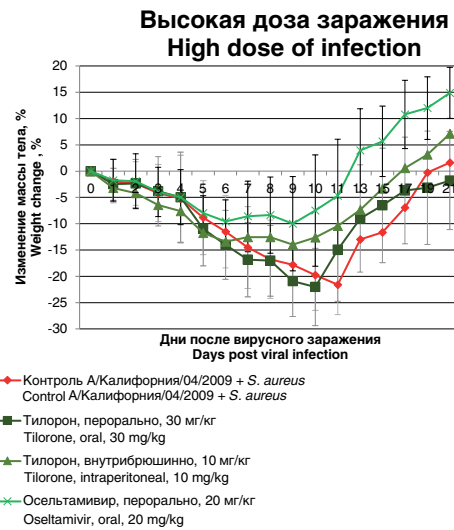
Примечание. Сравнение групп терапии с контролем, критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони: * – *p* < 0,05; ** – *p* < 0,01.

Note. Comparison of treatment groups with control, using the Mann–Whitney test with Bonferroni correction: * – *p* < 0.05; ** – *p* < 0.01.

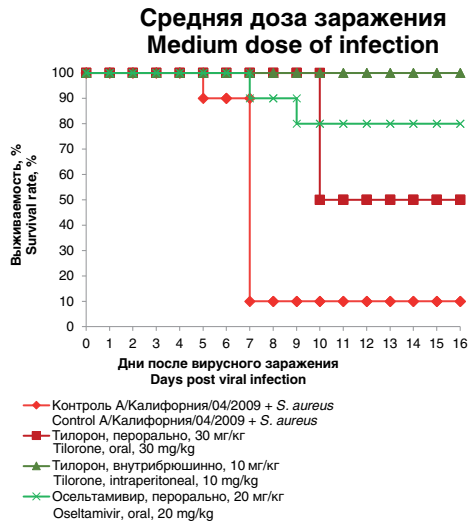
a | a



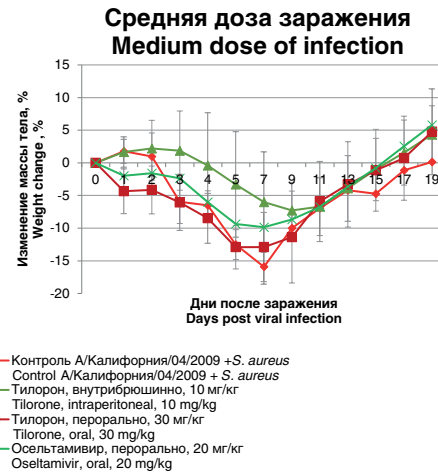
b | b



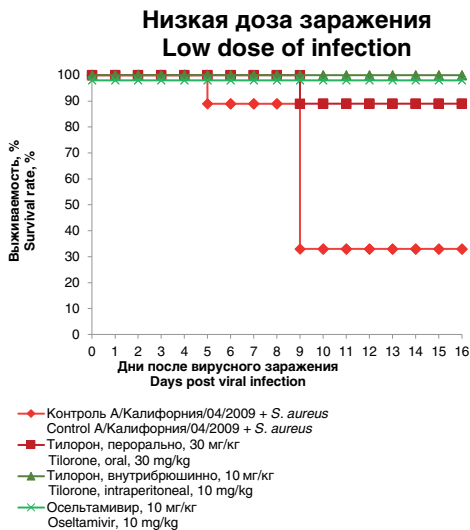
a | a



b | b



a | a



b | b

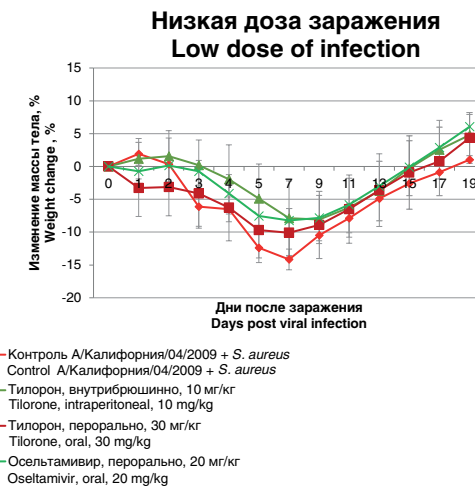


Рис. 3. Выживаемость мышей (a) и изменение массы тела (б) при лечении тилороном при высокой ($10^{4.2}$ ТЦИД₅₀/0,1 мл), средней (10^4 ТЦИД₅₀/0,1 мл) и низкой (10^3 ТЦИД₅₀/0,1 мл) заражающей дозе вируса гриппа А/Калифорния/04/2009 (пндм H1N1 2009) на модели вторичной бактериальной пневмонии после гриппозной инфекции.

Fig. 3. Survival rate (a) and weight change (b) during tilorone treatment at high ($10^{4.2}$ TCID₅₀/0.1 mL), medium (10^4 TCID₅₀/0.1 mL), and low (10^3 TCID₅₀/0.1 mL) infectious doses of Influenza A/California/04/2009 (pdm H1N1 2009) in a secondary bacterial pneumonia model following influenza infection.

Таблица 2. Влияние комбинации противовирусных и антибактериальных препаратов на выживаемость, титры вирусов и бактерий в легких при лечении вторичной бактериальной пневмонии, вызванной *S. aureus* после гриппозной инфекции

Table 2. Effect of combined antiviral and antibacterial therapy on survival, viral and bacterial titers in the lungs during treatment of secondary bacterial pneumonia caused by *S. aureus* following influenza infection

Группа Group	Выживаемость Survival		Титр вируса, lg ТЦИД ₅₀ /0,1 мл Viral titer, log ₁₀ EID ₅₀ /0.1 mL	Содержание бактерий, lg КОЕ/мл Bacterial count, log ₁₀ CFU/mL
	жив./общ. surviv./all	%		
Амоксициллин, перорально, 20 мг/кг Amoxicillin, oral, 20 mg/kg	0/10	0	6,5 ± 0,5	5,54 ± 0,06
Цефутоксим, перорально, 20 мг/кг Cefuroxime, oral, 20 mg/kg	2/10 (<i>p</i> = 0,150)	20	5,0 ± 0,5	3,37 ± 0,18*
Осельтамивир, перорально, 10 мг/кг Oseltamivir, oral, 10 mg/kg	2/10 (<i>p</i> = 0,150)	20	5,7 ± 0,3	5,7 ± 0,14
Тилорон, перорально, 15 мг/кг Tiloron, oral, 15 mg/kg	2/10 (<i>p</i> = 0,150)	10	6,3 ± 0,6	5,52 ± 0,11
Осельтамивир, перорально, 10 мг/кг + цефутоксим, перорально, 10 мг/кг Oseltamivir, oral, 10 mg/kg + Cefuroxime, oral, 10 mg/kg	10/10	100	Не выявлено Not detected	Не выявлено Not detected
Осельтамивир, перорально, 10 мг/кг + амоксициллин, перорально, 10 мг/кг Oseltamivir, oral, 10 mg/kg + Amoxicillin, oral, 10 mg/kg	2/10 (<i>p</i> = 0,150)	20	5,8 ± 0,3	5,62 ± 0,05
Тилорон, перорально, 15 мг/кг + цефутоксим, перорально, 20 мг/кг Tiloron, oral, 15 mg/kg + Cefuroxime, oral, 20 mg/kg	8/10 (<i>p</i> = 0,001)	80	Не выявлено Not detected	Не выявлено Not detected
Тилорон, перорально, 15 мг/кг + амоксициллин, перорально, 20 мг/кг Tiloron, oral, 15 mg/kg + Amoxicillin, oral, 20 mg/kg	2/10 (<i>p</i> = 0,150)	20	6,2 ± 0,3	5,48 ± 0,11
Контроль А/Калифорния/04/2009 + <i>S. aureus</i> Control A/California/04/2009 + <i>S. aureus</i>	0/10	0	6,7 ± 0,6	5,43 ± 0,1

Примечание. Сравнение групп терапии с контролем, критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони: * – *p* < 0,05.

Note. Comparison of treatment groups with control, using the Mann–Whitney test with Bonferroni correction: * – *p* < 0.05.

о чувствительности возбудителя к разным типам антибактериальных средств. Проведенные исследования спектра чувствительности штамма *S. aureus* 1986 к антибактериальным препаратам выявили устойчивость бактерий к амоксициллину и азитромицину.

Таким образом, для исследования были выбраны два антибактериальных препарата: в качестве антибиотика, к которому выявлена чувствительность исследуемого штамма *S. aureus*, – цефутоксим в дозе 20 мг/кг; в качестве антибиотика, к которому выявлена устойчивость, – амоксициллин в дозе 20 мг/кг.

Полную гибель животных в контрольной группе отмечали на 9-е сутки после вирусного заражения (табл. 2). Использование как только противовирусных, так и только антибактериальных средств увеличивало выживаемость не более чем на 20%, не предотвращало снижения массы тела животных и не уменьшало размножение вируса в легких. Противовирусные препараты отдельно, а также амоксициллин, к которому была выявлена устойчивость *S. aureus*, не оказывали влияния на содержание бактерий в легких. Кроме того, комбинированное применение тилорона и осельтамивира с амоксициллином не влияло на выживаемость и размножение вируса в легких у мышей.

Применение цефутоксима уменьшало количество бактерий в 100 раз, а его сочетание с тилороном или осельтамивиром увеличивало выживаемость до 80–100%, полностью предотвращало снижение

массы тела животных и полностью подавляло размножение вируса и бактерий в легких, что свидетельствует об аддитивном характере обеих комбинаций (табл. 2, рис. 4).

Таким образом, комбинированное лечение тилороном с антибактериальным препаратом цефутоксимом показало более выраженную эффективность, чем лечение каждым препаратом отдельно.

Обсуждение

На модели вторичной бактериальной пневмонии мышей после гриппозной инфекции было показано, что эффективность индуктора интерферонов тилорона, выражающаяся в увеличении выживаемости, уменьшении снижения массы тела и содержания патогенов в легких, увеличивалась с уменьшением дозы вируса, а внутрибрюшинное введение было эффективнее перорального.

Комбинация тилорона с антибактериальным препаратом цефутоксимом, к которому исследуемый штамм *S. aureus* был чувствителен, приводила к полной защите животных от гибели, полностью подавляло репликации вируса и устранению бактериальной колонизации легких. Напротив, сочетание тилорона с амоксициллином, к которому возбудитель был резистентен, не оказывало терапевтического действия. Это подчеркивает важность адекватного подбора антибактериального средства в соответствии с чувствительностью возбудителя и перспективность

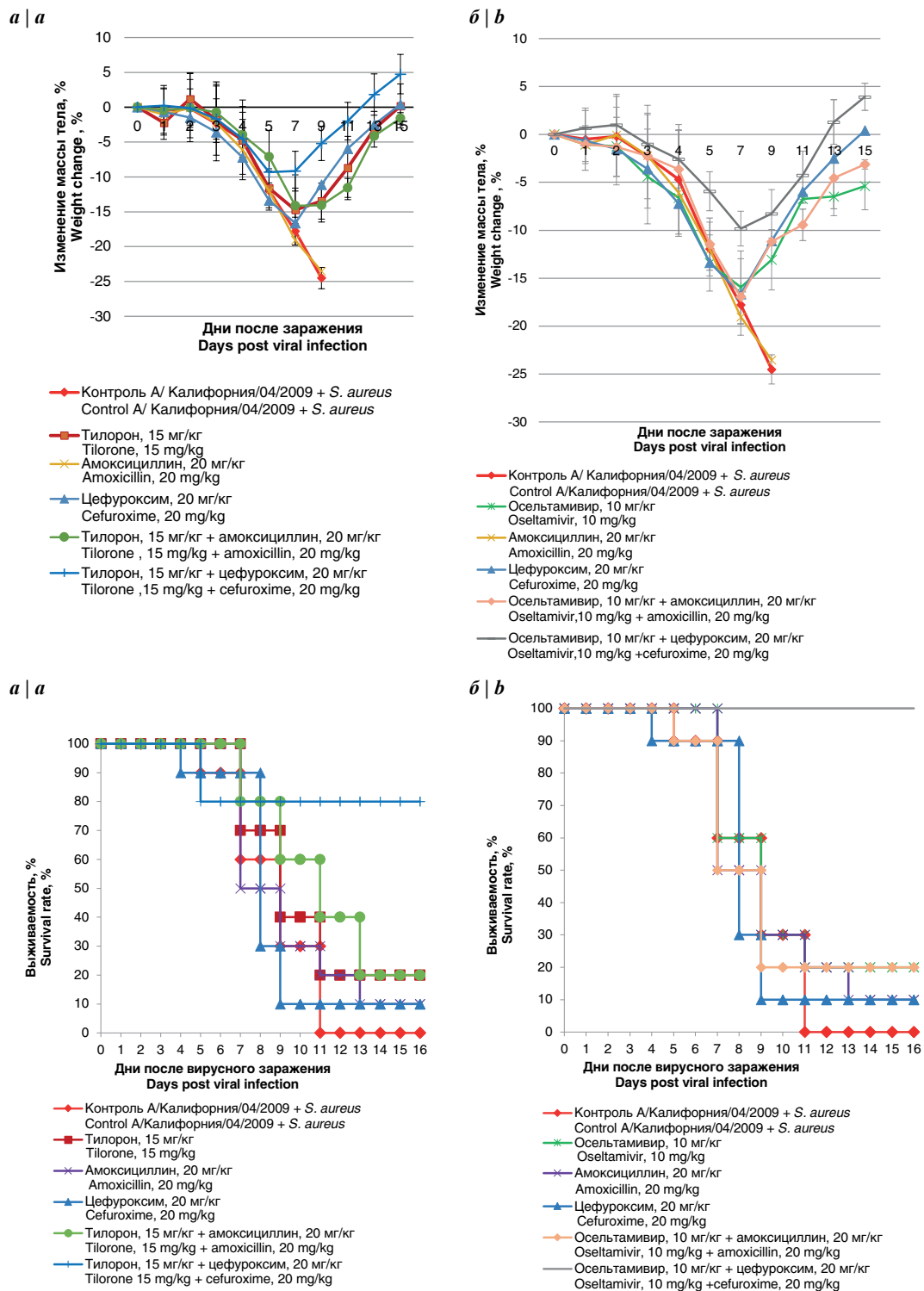


Рис. 4. Выживаемость мышей (а) и изменение массы тела (б) при лечении тилороном и осельтамивиром при различных заражающих дозах на модели вторичной бактериальной пневмонии после гриппозной инфекции у мышей.

Fig. 4. Survival rate (a) and weight change (b) during treatment with tilorone and oseltamivir at different infectious doses in a secondary bacterial pneumonia model following influenza infection in mice.

стратегии применения комбинации антибиотиков и противовирусных препаратов при постгриппозных бактериальных осложнениях. В аналогичном исследовании ранее было показано, что комбинированная терапия осельтамивиром и ампициллином приводила

к 100% выживаемости мышей, последовательно инфицированных *S. pneumoniae* после вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) [18]. Экспериментальные результаты на модели вторичной бактериальной пневмонии мышей находились в согласии с клиническими

наблюдениями: комбинированная терапия тяжелой формы гриппа осельтамивиром и антибиотиками подавляла воспалительную реакцию, сокращала продолжительность пребывания в стационаре и снижала частоту госпитализаций в отделение интенсивной терапии [1].

Тилорон стимулирует продукцию эндогенных интерферонов всех основных типов (α , β , γ и λ), активизирует макрофаги, НК-клетки и Т-лимфоциты, что может объяснять его вклад в повышение эффективности комбинированной терапии. Особое значение имеет индукция ИФН- λ в легочной ткани, обладающего выраженным противовирусным и противовоспалительным действием на уровне респираторного эпителия [9, 11]. В условиях вторичной вирусно-бактериальной инфекции такая активация иммунных механизмов способствует ограничению репликации вируса, восстановлению барьерной функции слизистой оболочки и повышению эффективности антибактериальной терапии. Ранее на аналогичной модели было показано, что интраназальное введение ИФН- λ было связано со снижением бактериальной нагрузки в легких и уменьшением снижения массы тела животных, что соответствует нашим данным [11].

Полученные экспериментальные данные могут служить основой для разработки схем комбинированной терапии гриппа и его бактериальных осложнений, направленных на повышение эффективности лечения и снижение риска развития антибиотикорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА

- Lei B., Wang S., Yu L., Ma Q. Post-influenza bacterial infection: mechanisms of pathogenesis and advances in therapeutic strategies. *Front. Microbiol.* 2025; 16: 1673643. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1673643>
- Potter C. W. Chronicle of influenza pandemics. In: Nicholson K.G., Webster R.G., Hay A.J., eds. *Textbook of Influenza*. London: Blackwell Scientific Publications; 1998: 3–18.
- Tokin I., Lioznov D., Poromov A., Zubkova T., Tsvetkov V., Nikitina O., et al. Antiviral therapy for influenza in high-risk outpatients: a multicenter observational study of routine clinical practice in Russia. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2025; 12: 20499361251347726. <https://doi.org/10.1177/20499361251347726>
- Arranz-Herrero J., Presa J., Rius-Rocabert S., Utrero-Rico A., Arranz-Arija J.A., Lalueza A., et al. Determinants of poor clinical outcome in patients with influenza pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2023; 131: 173–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.04.003>
- McCullers J.A. Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza. *J. Infect. Dis.* 2004; 190(3): 519–26. <https://doi.org/10.1086/421525>
- Torres A., Loeches I.M., Sligl W., Lee N. Severe flu management: a point of view. *Intensive Care Med.* 2020; 46(2): 153–62. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05868-8>
- Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., Bartlett J.G., Campbell G.D., Dean N.C., et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44(Suppl. 2): S27–72. <https://doi.org/10.1086/511159>
- Клинические рекомендации «Грипп у взрослых». М.; 2022.
- Ershov F.I., Narovlyanskii A.N. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. *Вопросы вирусологии.* 2015; 60(2): 5–10. <https://elibrary.ru/trmsfd>
- Tazulakhova E.B., Parshina O.V., Guseva T.S., Ershov F.I. Russian experience in screening, analysis, and clinical application of novel interferon inducers. *J. Interferon Cytokine Res.* 2001; 21(2): 65–73. <https://doi.org/10.1089/107999001750069926>
- Lozhkov A., Dobrovolskaya O., Romanovskaya-Romanko E., Shishlyannikov S., Elpaeva E., Garshinina A., et al. Exploring the protective role of recombinant type III interferons in respiratory infections: Insights from an Mx1-deficient mouse model. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2025; 66(1): 107491. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2025.107491>
- Григорян С.С., Исаева Е.И., Бакалов В.В., Осипова Е.А., Бевз А.Ю., Простяков И.В. и др. Амиксин – индукция интерферонов альфа, бета, гамма, лямбда в сыворотке крови и легочной ткани. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2015; 23(2): 93–9. <https://elibrary.ru/zhgcmr>
- Ershov F.I., Saitykulov A.M., Tazuлахова Э., Садыков А.С. Новый индуктор интерферона, активный при пероральном введении. *Вопросы вирусологии.* 1986; 31(3): 335–8.
- Ershov F.I., Tazuлахова Э.Б. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 1999; (4): 52–6.
- Ленева И.А., Леонова Е.И., Махмудова Н.Р., Фалынская И.Н., Федякина И.Т., Зверев В.В. и др. Разработка экспериментальной модели сочетанной вирусно-бактериальной пневмонии. *Вопросы вирусологии.* 2015; 60(5): 27–31. <https://elibrary.ru/uksian>
- Reed L.J., Muench H. A simple method of estimating fifty per cent endpoints. *Am. J. Hyg.* 1938; 27: 493–7.
- Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* М.: Гриф и К; 2012.
- McCullers J.A. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19(3): 571–82. <https://doi.org/10.1128/cmr.00058-05>

REFERENCES

- Lei B., Wang S., Yu L., Ma Q. Post-influenza bacterial infection: mechanisms of pathogenesis and advances in therapeutic strategies. *Front. Microbiol.* 2025; 16: 1673643. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1673643>
- Potter C. W. Chronicle of influenza pandemics. In: Nicholson K.G., Webster R.G., Hay A.J., eds. *Textbook of Influenza*. London: Blackwell Scientific Publications; 1998: 3–18.
- Tokin I., Lioznov D., Poromov A., Zubkova T., Tsvetkov V., Nikitina O., et al. Antiviral therapy for influenza in high-risk outpatients: a multicenter observational study of routine clinical practice in Russia. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2025; 12: 20499361251347726. <https://doi.org/10.1177/20499361251347726>
- Arranz-Herrero J., Presa J., Rius-Rocabert S., Utrero-Rico A., Arranz-Arija J.A., Lalueza A., et al. Determinants of poor clinical outcome in patients with influenza pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2023; 131: 173–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.04.003>
- McCullers J.A. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19(3): 571–82. <https://doi.org/10.1128/cmr.00058-05>
- Torres A., Loeches I.M., Sligl W., Lee N. Severe flu management: a point of view. *Intensive Care Med.* 2020; 46(2): 153–62. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05868-8>
- Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., Bartlett J.G., Campbell G.D., Dean N.C., et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44(Suppl. 2): S27–72. <https://doi.org/10.1086/511159>
- Clinical recommendations «Influenza in adults». Moscow; 2022. (in Russian)
- Ershov F.I., Narovlyanskii A.N. The use of interferon inducers in viral infections. *Voprosy virusologii.* 2015; 60(2): 5–10. <https://elibrary.ru/trmsfd> (in Russian)
- Tazulakhova E.B., Parshina O.V., Guseva T.S., Ershov F.I. Russian experience in screening, analysis, and clinical application of novel interferon inducers. *J. Interferon Cytokine Res.* 2001; 21(2): 65–73. <https://doi.org/10.1089/107999001750069926>
- Lozhkov A., Dobrovolskaya O., Romanovskaya-Romanko E., Shishlyannikov S., Elpaeva E., Garshinina A., et al. Exploring the protective role of recombinant type III interferons in respiratory infections: Insights from an Mx1-deficient mouse model. *Int. J.*

- Antimicrob. Agents.* 2025; 66(1): 107491. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2025.107491>
12. Grigoryan S.S., Isaeva E.I., Bakalov V.V., Osipova E.A., Bezv A.Yu., Prostyakov I.V., et al. Amixin – induction of interferons alpha, beta, gamma, lambda in blood serum and lung tissue. breast cancer. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie.* 2015; 23(2): 93–9. <https://elibrary.ru/zhgcmr> (in Russian)
 13. Ershov F.I., Saitkulov A.M., Tazulakhova E., Sadykov A.S. A new interferon inducer active with oral administration. *Voprosy virusologii.* 1986; 31(3): 335–8. (in Russian)
 14. Ershov F.I., Tazulakhova E.B. Interferon inducers – a new generation of immunomodulators. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk.* 1999; (4): 52–6. (in Russian)
 15. Leneva I.A., Leonova E.I., Makhmudova N.R., Falynskova I.N., Fedyakina I.T., Zverev V.V., et al. Experimental model of secondary bacterial pneumonia after influenza. *Voprosy virusologii.* 2015; 60(5): 27–31. <https://elibrary.ru/uksian> (in Russian)
 16. Reed L.J., Muench H. A simple method of estimating fifty per cent endpoints. *Am. J. Hyg.* 1938; 27: 493–7.
 17. Mironov A.N. *Guidelines for Conducting Preclinical Studies of Medicines [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv]*. Moscow: Grif i K; 2012. (in Russian)
 18. McCullers J.A. Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza. *J. Infect. Dis.* 2004; 190(3): 519–26. <https://doi.org/10.1086/421525>

Информация об авторах:

Фалынскова Ирина Николаевна✉ – научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия. E-mail: falynskova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9836-9620>

Поромов Артем Андреевич – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. Москва, Россия. E-mail: aap1309@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2004-3935>

Михайлова Наталья Александровна – д-р мед. наук, заведующая лабораторией протективных антигенов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. Москва, Россия. E-mail: n_michailova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8532-4690>

Карташова Надежда Павловна – научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия. E-mail: nadezdakartasova10571@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2096-5080>

Глубокова Екатерина Андреевна – научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия. E-mail: prototype73.ake@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5925-9733>

Иванина Анна Валерьевна – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия. E-mail: ivanina.anna97@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7289-693X>

Гудова Наталия Владимировна – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия. E-mail: natalie83@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9579-1102>

Ленева Ирина Анатольевна – д-р биол. наук, заведующая лабораторией экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия. E-mail: wnyfd385@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7755-2714>

Участие авторов: Ленева И.А. – концепция и дизайн исследования; Карташова Н.П., Глубокова Е.А., Иванина А.В., Гудова Н.В., Михайлова Н.А. – проведение экспериментов; Поромов А.А. – анализ и интерпретация данных, подготовка текста; Фалынскова И.Н. – проведение экспериментов, подготовка текста.

Поступила 15.12.2025
Принята в печать 05.02.2026
Опубликована 28.02.2026

Information about the authors:

Irina N. Falynskova✉ – Researcher of the Laboratory of Experimental Virology of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. E-mail: falynskova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9836-9620>

Artem A. Poromov – PhD, Senior Researcher of Laboratory of Experimental Virology of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. E-mail: aap1309@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2004-3935>

Natalia A. Mikhailova – D.Sci. (Med.), Head of the laboratory of protective antigens of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. E-mail: n_michailova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8532-4690>

Nadezhda P. Kartashova – Researcher of the Laboratory of Experimental Virology of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. E-mail: nadezdakartasova10571@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2096-5080>

Ekaterina A. Glubokova – Researcher of the Laboratory of Experimental Virology of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. E-mail: prototype73.ake@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5925-9733>

Anna V. Ivanina – Junior Researcher of the Laboratory of Experimental Virology of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. E-mail: ivanina.anna97@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7289-693X>

Natalia V. Gudova – PhD, Researcher of the Laboratory of Experimental Virology of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. E-mail: natalie83@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9579-1102>

Irina A. Leneva – D.Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Experimental Virology of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. E-mail: wnyfd385@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7755-2714>

Contribution: Leneva I.A. – the study concept and design; Kartashova N.P., Glubokova E.A., Ivanina A.V., Gudova N.V., Michailova N.A. – conducting of the experiments; Poromov A.A. – analysis and interpretation of the data, preparing of the text; Falynskova I.N. – conducting of the experiments, preparing of the text.

Received 15 December 2025
Accepted 05 February 2026
Published 28 February 2026