

Ф.И. Ершов², А.А. Шульдяков³, М.Г. Романцов¹, Е.П. Ляпина^{3, 4}, Л.А. Соболева³

¹ Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² НИИ ЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

³ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Российская Федерация

⁴ Саратовский НИИ сельской гигиены, Российская Федерация

Результаты и перспективы использования индукторов интерферона в лечении инфекционных болезней

Представлена современная классификация индукторов интерферона различных химических групп, относящихся к противовирусным средствам, описаны механизмы синтеза разных типов эндогенного интерферона в сыворотке крови. Продемонстрирована эффективность метилглюкамина акридоната в комплексном лечении хронического гепатита С, туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, хронического бруцеллеза, арбовирусных заболеваний, включая лихорадку Западного Нила, а также гриппа и острых респираторных инфекций. Для успешного лечения острых и хронических заболеваний индукторы эндогенного интерферона следует применять как можно раньше, при среднем уровне вирусемии, для усиления эффекта препаратов направленного этиотропного действия и иммуномодуляторов, что обеспечивает достижение оптимального фармакотерапевтического эффекта.

Ключевые слова: индукторы интерферона, противовирусное действие, метилглюкамина акридонат, цитокины, иммунный ответ.
(Вестник РАМН. 2013; 10: 46–52)

46

Индукторы эндогенного интерферона (ИИ) — отдельный класс высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, способных «запустить» систему интерферона (ИФН) за счет синтеза в клетках эндогенных ИФН [1].

ИФН — это семейство белков, обладающих разными видами активности (в первую очередь противовирусной и иммуномодулирующей) и относящихся к цитокинам (медиаторам иммунитета). Система ИФН быстро реагирует на внедрение возбудителя, обеспечивая естественный иммунитет и влияя на процесс адаптивного иммунного ответа, что в конечном итоге определяет течение и исход вирусных инфекций [2].

Современная классификация индукторов эндогенного ИФН (табл. 1) включает синтетические и природные соединения с основной ИФН-индуцирующей активностью, а также иммуностропные препараты, обладающие вторичной ИФН-индуцирующей активностью; отдельно выделены препараты разных фармакологических групп, у которых подтверждена вторичная ИФН-индуцирующая активность [3].

Не все ИИ можно успешно применять в клинической практике. Для этого они должны отвечать определенным требованиям, к которым относятся прежде всего безопасность, а также специфическая активность и отсутствие токсичности [1]. С этой точки зрения обращают

F.I. Ershov², A.A. Shuldyakov³, M.G. Romantsov¹, E.P. Lyapina^{3, 4}, L.A. Soboleva³

¹ North- West Medical University I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

² Research Institute N.F. Gamaley, Moscow, Russian Federation

³ Saratov State Medical University V.I. Razumovsky, Russian Federation

⁴ Saratov Research Institute of Rural Hygiene, Russian Federation

Results and Prospects of Interferone Inducers Using in Infectious Diseases Treatment

There is represented the current classification of interferon inducers of various chemical groups related to antiviral agents, described the mechanisms of synthesis of different types of endogenous interferon in blood serum. The effectiveness of methylglucamine acridonates in integrated treatment of chronic hepatitis C, tuberculosis with HIV infection background, chronic brucellosis, arboviral diseases, including West Nile fever, as well as influenza and acute respiratory infections are shown. For successful treatment of acute and chronic diseases with endogenous interferon inducers should be applied as early as possible, at an average level of viremia, to enhance the effect of drugs with the directed etiotropic action and immunomodulators, which achieves the optimal pharmacotherapeutic effect.

Key words: interferon inducers, antiviral activity, methylglucamine acridonates, cytokines, immune response.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 10: 46–52)

на себя внимание такие синтетические и природные препараты нуклеиновых кислот (дс-РНК), как амплиген, полигуацил, полудан, ларифан, ридостин, а также полифенолы природного происхождения. Среди ароматических соединений, в которых активные ИИ встречаются наиболее часто, следует выделить флюореноны и акриданоны, производные карбоновых кислот [4, 5].

Как правило, ИИ обладают полимодальным действием, стимулируя не только синтез эндогенного ИФН, но и в ряде случаев оказывая прямое противовирусное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие. Так, у препарата арбидола гидрохлорид помимо ИФН-индуцирующей активности обнаружена способность специфически подавлять вирусы гриппа А и В за счет воздействия на гемагглютинин. Полифенолы (Кагоцел, Саврац) ингибируют репликацию вирусов, реагируя с аминогруппами пуриновых и пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот вирусов. Метилглюкамина акридонацетат способствует снижению вирусиндуцированного блокирования синтеза собственных белков, нарушает процесс «одевания» вируса в оболочку, препятствует сборке вирионов. Кроме того, это средство оказывает прямое и опосредованное действие на различные звенья иммунитета. Подобно иммуномодулятору Полиоксидонию метилглюкамина акридонацетат (далее МА), а также препараты дс-РНК осуществляют свою иммуностропную активность, воздействуя на клетки макрофагально-фагоцитарной системы, куда они проникают по механизму эндоцитоза [1, 3, 6]. Иммуномодулирующий эффект МА заключается в стимуляции стволовых клеток костного мозга, активации макрофагов и их миграции в ткани, в завершении фагоцитоза, усилении активности цитотоксических Т лимфоцитов посредством индукции эндогенного ИФН. МА является индуктором синтеза мРНК для ИФН γ , интерлейкинов (ИЛ) 2, 6, 1, обеспечивая таким образом смешанный (Тх₁/Тх₂) тип иммунного ответа.

Различные клетки обладают неодинаковым потенциалом к продукции ИФН, а также чувствительностью к ИИ, что связано с особенностями их рецепторного и генетического аппарата [5, 6]. ИФН-индуцирующая активность любого индуктора *in vivo* определяется сродством конкретного препарата к рецепторам той или иной популяции иммуноцитов. В ответ на конкретный индуктор в синтезе ИФН могут принимать участие различные клетки иммунной системы, но некоторые индукторы обладают уникальной способностью «включать» продукцию ИФН только в определенных популяциях клеток, что имеет преимущество перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов ИФН.

Универсальными продуцентами ИФН являются лейкоциты периферической крови. В ответ на индукцию они синтезируют два или более пика ИФН, что свидетельствует об участии различных популяций лимфоцитов в его продукции, поскольку гранулоциты, выделенные из лейкоцитарной массы периферической крови, синтезируют один пик продукции ИФН. Иммуноциты начинают отвечать синтезом ИФН через разные промежутки времени вне зависимости от примененного к ним стимула. Деление общего пула лимфоцитов на субпопуляции Т и В лимфоцитов с помощью иммуноглобулина, специфически связывающего В клетки, позволило установить, что синтез «позднего» ИФН осуществляется в основном Т лимфоцитами. Наоборот, В лимфоциты в ответ на индукцию МА продуцируют «ранний» ИФН, поэтому скорость накопления ИФН в организме определяется степенью участия той или иной популяции

Таблица 1. Классификация индукторов интерферона*

Химическая природа	Препарат
Синтетические соединения с основной ИФН-индуцирующей активностью	
Флюореноны Акриданоны Олигопептиды Производное имидазо (4,5-С) квинуолина	Тилорон (Амиксин, Лавомакс) Гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин (Аллокин-альфа) Меглюмина акридонацетат (Циклоферон) Имихимод (Имиквимод, Альдара)
Полимеры (дс-РНК)	Полудан, Полигуацил
Природные соединения с основной ИФН-индуцирующей активностью	
Полифенолы	Кагоцел, Мегосин, Саврац, Рагосин, Гозалидон
Полимеры (дс-РНК) Производные флавоноидов и аминокислот	Ридостин, Ларифан Протефлазид
Иммуностропные препараты с вторичной ИФН-индуцирующей активностью	
Т-миметики	Альфа-глутамил-триптофан (Тимоген), Тактивин, Инозин-пранобекс (Изопринозин, Гропринозин), Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан)
Иммуномодуляторы бактериального происхождения — эубиотики	Лактобактерии ацидофильные (Лактобактерин), <i>Bacillus subtilis</i> + <i>Bacillus licheniformis</i> (Биоспорин)
Вакциноподобные препараты	Бронхомунал, Комплексный препарат бронхомунальных лизатов (ИРС 19), Рибомунил
Липополисахариды	Пирогенал, Продигиозан
Производные нуклеиновых кислот	Натрия нуклеинат
Препараты пурина и пиримидина	Метилурацил, Пентоксил
Производные бензимидазола Производные индола	Бендазол (Дибазол) Арбидол гидрохлорид
Растительные иммунокорректоры	Родиола розовая, Гексал (экстракт эхинацеи)
Препараты других фармакологических групп с вторичной ИФН-индуцирующей активностью	
Метилксантины	Теofilлин, Аминофиллин (Эуфиллин), Дипиридамол (Курантил), Кофеин
Производные изохинолина	Папаверин, Дротаверин
Производные бензофурана	Амиодарон (Кордарон)
Производные хромена	Интеркордин

Примечание. * — Фармакотерапевтический альманах, декабрь, 2008. С. 93–94.

иммуноцитов в продукции ИФН в ответ на примененный индуктор. Установлено, что «поздний» ИФН образуется в культурах лимфоцитов при воздействии высокомолекулярных индукторов растительного происхождения и низкомолекулярного индуктора ИФН тилорона. МА реализует свои ИФН-индуцирующие способности, в основном стимулируя продукцию ИФН в культурах В и (в меньшей степени) Т лимфоцитов. Двуспиральные ИИ

синтетические и природные, являются поликлональными стимуляторами, т.е. способны вызывать синтез ИФН различными клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы (Т и В лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, гранулоциты). Наиболее активный синтез ИФН в ответ на введение дс-РНК осуществляют Т клетки, которые продуцируют его только в присутствии макрофагов [1, 4, 7].

Способность индуктора вызывать синтез ИФН в той или иной ткани играет ключевую роль в распределении ИФН в организме. Так, при введении натриевой соли дс-РНК и Ларифана ИФН обнаруживают в мышцах, селезенке и мозге животных, при этом максимум концентрации достигается через 4–8 ч после приема препарата. В печени, легких и сыворотке крови максимум накопления отмечается только через 48 ч, причем концентрация ИФН в легких, печени, мозге и селезенке в 4–8 раз выше таковой в сыворотке крови [4, 5, 8].

У индукторов, относящихся к разным классам соединений, различается и диапазон доз, стимулирующих образование ИФН. Так, метилглюкаминакридон ацетат (группа акриданонов) уже в дозе 4–14 мг/кг вызывает продукцию ИФН α/β , γ , λ от 2 до 72 ч от момента введения (рис. 1), таким образом реализуя противовирусную и иммуномодулирующую активность [6]. Максимальная ИФН-индуцирующая активность полинуклеотидов (Амплиген, Полигуацил) зарегистрирована при концентрации препаратов 25–50 мкг/мл, а производные госсипола осуществляют максимальную индукцию в дозе 125–150 мкг/мл.

Данные о способности ИИ стимулировать синтез ИФН в органах и тканях позволяют судить о перспективах их клинического применения. Из известных сегодня индукторов наиболее активную продукцию ИФН вызывает МА, индуцирующий в организме животных до 1 млн ЕД/мл, а в культурах клеток лимфоцитов человека — до 1280–2560 ЕД/мл ИФН. Активными индукторами ИФН оказался и растительный полифенол Рагосин, вызывающий продукцию ИФН в концентрации 1280 ЕД/мл, а также натриевая соль дс-РНК и Ларифан (до 8000 ЕД/мл) [7].

Таким образом, выбирая ИИ, необходимо учитывать особенности его действия: способность стимулировать выработку ИФН у различных клеток, дозу ИИ,

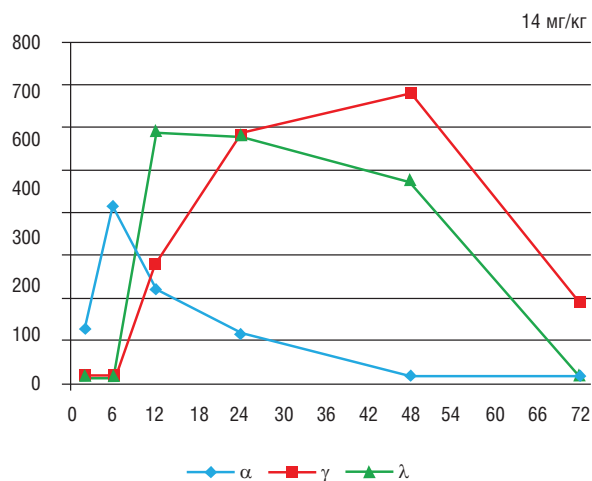


Рис. 1. Индукция эндогенного интерферона под влиянием метилглюкамина акридоната.

необходимую для выработки достаточного количества ИФН, спектр его биологических эффектов, быстроту образования ИФН в ответ на индукцию и т.д. К наиболее востребованным на сегодняшний день ИФН-индуцирующим препаратам с высокой доказательной базой относится МА.

В ответ на индукцию лимфоцитов периферической крови человека препарат избирательно стимулирует синтез преимущественно ИФН β , однако в кровотоке в ответ на индукцию МА циркулирует и ИФН α , образующийся в других лимфоидных тканях. Именно препараты, индуцирующие ИФН I-го типа (смесь ИФН α и β), обладают противовирусным (этиотропным) эффектом. Клиническая практика продемонстрировала возможность успешного применения МА при многих вирусных инфекциях [9, 11–21].

В настоящее время становится очевидной проблема качественно новых подходов к профилактике и лечению гриппа и острых респираторных инфекций (ОРИ), поскольку вакцинация против гриппа не может защитить от возбудителей ОРВИ, а увеличение числа случаев резистентности к противовирусным препаратам прямого действия существенно влияет на их эффективность. В связи с тем, что иммунный ответ на антиген, передающийся воздушно-капельным путем, определяющий в большой степени исход болезни, зависит от комплексного взаимодействия факторов естественного (врожденного) и адаптивного (приобретенного) иммунитета [22], обосновано использование препаратов, влияющих на его качество, и, в частности, ИИ. Однако не все индукторы способны защищать организм от вируса гриппа в одинаковой степени: образующийся ИФН не успевает «прикрыть» организм от быстро развивающейся (острой) инфекции. Именно поэтому весьма актуальны препараты, способствующие быстрой продукции ИФН, например МА (синтез ИФН начинается через 2 ч после приема препарата), который может быть применен с лечебной и профилактической целью как средство «скорой помощи». Уже через 2 ч после его применения высокая концентрация эндогенного ИФН обнаруживается в крови, а через 4–6 ч — в тканях легких, что обуславливает его эффективность в отношении гриппа и ОРВИ [7, 8, 23].

Фармакологические эффекты осуществляются за счет средства МА к рецепторам альвеолярных макрофагов, что сопровождается интенсивной продукцией ИФН в легких с последующей активацией естественного и коррекцией адаптивного иммунитета. Таким образом, воздействие МА, к которому больные ОРВИ и гриппом чувствительны в 73% случаев, связано с опосредованным подавлением репликации вируса, что делает его препаратом выбора при указанных патологических состояниях. Клинические исследования, проведенные в сезон эпидемического подъема респираторной заболеваемости в 2009–2010 гг., характеризовавшегося наличием смешанной (вирусно-вирусной) микст-инфекции [циркулировали вирусы гриппа А (H1N1/09, H3N2), парагриппа, адено- и РС-вирусы], продемонстрировали следующие клинические эффекты МА:

- минимизацию синдрома интоксикации и катарального синдрома;
- нормализацию температурной реакции на 4-е сут приема препарата без использования антибактериальных средств;
- снижение частоты встречаемости случаев и продолжительности ОРВИ и гриппа.

Показано выраженное цитопротекторное действие МА на слизистую оболочку полости носа: снижалась

ЦИКЛОФЕРОН®



САМЫЙ БЫСТРЫЙ ИНДУКТОР ИНТЕРФЕРОНА

Корректор естественного иммунитета
Широкий спектр противовирусного
действия

мы создаём
УНИКАЛЬНОЕ

- Первый российский низкомолекулярный индуктор интерферона
- Безопасность, надежность и доказанная эффективность
- Производится в соответствии с международным стандартом качества GMP

Форма выпуска:

раствор для инъекций 125 мг/мл в ампулах по 2 мл № 5; таблетки по 150 мг, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, № 10, № 20, № 50; линимент 5%, тубы по 5 мл и 30 мл.

Показания к применению:

Таблетки (Рег. № 001049/02): вирусные инфекции (грипп, ОРЗ, герпес).

Инъекции (Рег. № 001049/03):

вирусные инфекции, заболевания, передаваемые половым путем, кишечные инфекции, нейроинфекции.

Линимент (Рег. № 001049/01):

вагиниты, пародонтиты, герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек.

Противопоказания:

Беременность, период лактации, повышенная чувствительность к компонентам препарата, декомпенсированный цирроз печени, детский возраст до 4 лет (линимент до 18 лет).

 ПОЛИСАН

ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»
Россия 192102, Санкт-Петербург
ул. Салова, д. 72, к. 2, лит. А
тел: +7(812) 710-82-25
факс: +7(812) 764-62-84
www.polysan.ru

Реклама

Таблица 2. Влияние метилглюкамина акридоацетата на вирус гепатита С

Пробы культуральной жидкости из инфицированных вирусом гепатита С культур клеток МТ4:	Титры вируса гепатита С (lg) на сут наблюдения за инфицированными культурами клеток	
	4-е сут	7-е сут
После обработки метилглюкамина акридоацетатом	1,5	6,0
Контроль без обработки	3,6	11,5

деструкция нейтрофилов, плоского, цилиндрического эпителия, лимфоцитов. Содержание секреторного IgA в ротоглоточной жидкости увеличивалось в 4,5 раза, сохраняясь на высоком (410,62 мг/л) уровне спустя 1 мес. Кроме того, концентрация лизоцима увеличивалась после приема МА на 24,2%, чего не наблюдали у больных из группы сравнения [9–12, 24].

Поскольку МА имеет сродство к рецепторам клеток Купфера и стимулирует синтез ИФН в печени, целесообразно его применение при вирусных гепатитах [8]. Об актуальности говорят следующие факты: повсеместное распространение гепатотропных вирусных инфекций и неуклонный рост числа больных хроническим гепатитом; частота формирования хронических поражений печени (вплоть до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы) [9].

50

Особую проблему представляет хронический гепатит С, являющийся малосимптомной инфекцией, протекающей с умеренно выраженным цитолитическим синдромом и высоким или умеренным уровнем вирусемии, 2–3-й степенью иммунных расстройств, и в исходе которого у большинства больных развивается цирроз печени, а 15% погибают [9]. Обнадеживающей перспективой лечения больных хроническим гепатитом С является применение комбинации препаратов, подавляющих репликацию вируса, с индукторами ИФН.

В экспериментальных исследованиях установлено, что МА существенно снижает титры вируса гепатита С [13, 24]. В инфицированных вирусом клеток в культуре МТ4 ингибируется активность ИФН, ИЛ 2, 4, 6, заметно (до 11,5 lg) нарастают титры вируса. Обработка инфицированных клеток МА восстанавливала активность мРНК цитокинов. При вирусном ответе определенную роль играет ИЛ 4, ингибция которого вирусом преодолевается МА, что играет важную роль в подавлении инфекционной активности вируса.

Можно полагать, что препарат также весьма перспективен для снижения инфекционной активности вируса гепатита С, поскольку он в 1,9–2,4 раза снижает ее (табл. 2).

При анализе результатов исследований по влиянию режимов противовирусной терапии с включением МА у больных хроническим гепатитом С с генотипом 1b, не ответивших на ранее проводимую терапию, установлен клинический эффект, охарактеризовавшийся полным ответом у 38,4% больных (по результатам полимеразной цепной реакции и определения активности аланин-аминотрансферазы). Устойчивый вирусологический ответ в течение 18 мес наблюдали у 30,7%, биохимический — у 41% пациентов. У больных, получавших трехкомпонентную терапию (рибавирин + альфа-интерферон + МА), к 48-й нед лечения уже в 68% случаев РНК вируса гепатита С не определялась, в то время как только у 27,2% пациентов, не получавших МА, регистрировали отсутствие вируса. Фармакоэкономический анализ по соотношению затраты / эффективность у получавших трехкомпонентную терапию продемонстрировал результат 25,9 против 32,8 у не получавших МА. Таким образом, благодаря си-

нергизму препаратов обеспечивается лучший фармакотерапевтический эффект, а данная трехкомпонентная терапия является перспективным способом лечения больных с хроническим гепатитом С [14, 15].

Обнадеживающие результаты были получены при лечении детей с генотипом 1b комбинацией препаратов интерферон + МА: исчезновение РНК через 6 мес от начала лечения наблюдали у 62,5% больных, при этом отмечено влияние препаратов на иммунную систему больных детей. Так, положительный клинический эффект сопровождался активацией синтеза ИЛ 1 и ИФН γ с существенным сдвигом баланса цитокинов Tx_1/Tx_2 в сторону Tx_1 . Кроме того, курс Интерала и МА способствовал снижению исходно высоких уровней фактора некроза опухоли α и ИЛ 1 [16, 25].

Непростым оказывается выбор иммуотропных препаратов при ВИЧ-инфекции, особенно при ее сочетании с туберкулезом. В настоящее время увеличивается число больных ВИЧ/СПИДом + туберкулез, нуждающихся в назначении зарубежных, не всегда доступных для применения дорогостоящих антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов. В связи с этим возникает необходимость поиска эффективных отечественных препаратов. Применение препаратов интерферонового ряда и индуктора интерферона (МА) показано больным с содержанием CD4+ выше 350 кл/мкл с целью предотвращения перехода ВИЧ-инфекции в стадию СПИДа. В клинических исследованиях установлено, что иммунокорректирующее действие МА у пациентов с иммунным резервом способствует относительно быстрой ликвидации симптомов туберкулезной интоксикации и снижению степени выраженности респираторных проявлений [17, 18].

Способность МА проникать через гематоэнцефалический барьер и стимулировать клетки-продуценты ИФН (клетки нейроглии, выстилающие стенки желудочков мозга) в ответ на заражение вирусами, способными размножаться в центральной нервной системе, предполагает его эффективность при арбовирусных инфекциях. Этиотропный эффект Циклоферона в комбинации с рибавирином подтвержден при лечении больных крымской геморрагической и астраханской риккетсиозной лихорадкой. Он заключался в уменьшении числа случаев тяжелых форм заболевания, минимизации синдрома интоксикации. При использовании данной комбинации наблюдается раннее разрешение геморрагического синдрома, снижение частоты осложнений за счет стимуляции неспецифических механизмов, активирующих метаболическую активность фагоцитов, что и позволяет повышать эффективность лечения [6, 19, 20].

Из всех арбовирусов, выделяемых на территории юга европейской части России, Западной Сибири, Украины, Беларуси, Казахстана, 53,1% составляет вирус лихорадки Западного Нила [26]. С 1999 г. ареал вируса постепенно расширялся, что привело к росту заболеваемости и актуализации поиска средств этиотропной терапии в условиях отсутствия противовирусных препаратов прямого действия. Первые исследования эффективности включения в ком-

плексную терапию больных с лихорадкой Западного Нила МА, назначавшегося по схеме, рекомендованной инструкцией по медицинскому применению препарата, дали обнадеживающие результаты. Все пациенты были выписаны с выздоровлением, критериями выписки больных из стационара (длительность пребывания — не более 3 нед) были удовлетворительное состояние, нормализация лабораторных показателей крови и ликвора; летальных исходов не зарегистрировано. Каких-либо нежелательных реакций на препарат отмечено не было [27].

Наличие иммуномодулирующих и противовоспалительных потенциалов МА позволяет использовать его и при бактериальных инфекциях, особенно когда развитие иммунопатологических реакций занимает значимое место в патогенезе заболевания. Убедительные данные были получены при изучении результатов включения МА в комплексную терапию больных активным хроническим бруцеллезом. Дополнительным основанием для использования этого препарата при бруцеллезе были сведения о том, что он, не обладая антимикробным действием, подавляет факторы персистенции внутриклеточных бактерий (в т.ч. и бруцелл) за счет снижения антилизоцимной и антикомplementарной активности микроорганизмов [28].

В исследовании установили, что включение МА в инъекционной форме в комплексную терапию больных активным хроническим бруцеллезом приводит к сокращению длительности проявлений интоксикации и воспалительного процесса. На фоне лечения наблюдали значительное улучшение со стороны опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы:

снижалась частота и степень выраженности болевого синдрома, уменьшалась усталость в ногах, похолодание конечностей, повышался мышечный тонус, нормализовывалась поверхностная и глубокая чувствительность, что сопровождалось улучшением показателей качества жизни. Использование МА позволило существенно ускорить наступление ремиссии, снизить частоту обострений бруцеллезной инфекции (в 1,9 раза) и развития интеркуррентных заболеваний (в 2,2 раза). Было показано, что включение этого препарата в схему комплексной терапии больных хроническим активным бруцеллезом сопровождалось уменьшением выраженности процесса перекисного окисления липидов, повышением активности антиоксидантов, снижением содержания про- и (в меньшей степени) противовоспалительных цитокинов, что, по-видимому, и лежало в основе положительной клинической динамики [21].

Таким образом, ведущая роль в борьбе с патогенами принадлежит системе ИФН. Это не только первая линия защиты организма от вирусных инфекций, препятствующая проникновению инфекционных агентов внутрь клетки и их размножению, но и пусковой механизм цитотоксического ответа и адаптивного иммунитета. Для успешного лечения острых и хронических заболеваний Циклоферон следует начинать применять как можно раньше, при средних вирусных нагрузках (200–500 копий), усиливая эффект препаратами направленного этиотропного действия и иммуномодуляторами, что обеспечит достижение оптимального фармакотерапевтического эффекта.

REFERENCES

1. Grigoryan S.S. *Induktory interferona: itogi i perspektivy. V knige: Interferonu — 50 let. Yubileinii sbornik, posvyashchennyi otkrytiyu interferonov.* [Interferon Inductors: Results and Perspectives. In the book: 50 Years of Interferon. Anniversary Volume Devoted to Interferon Discovery. Edited by Ershov F.I.]. Moscow, 2007. pp. 66–71.
2. Ershov F.I., Narovlyanskii A.N. *Osnovnye itogi izucheniya sistemy interferona k 2011 godu. V knige: Interferon. Sbornik nauchnykh statei.* [Main Results of Interferon System Study to 2011. In the book: Interferon. Collection of Scientific Articles]. Moscow, 2012. pp. 14–34.
3. Romantsov M.G., Ershov F.I. *Immunnyi otvet pri virusnykh infektsiyakh. V knige: Chasto boleyushchie deti: sovremennaya farmakoterapiya.* [Immune Response to Viral Infections. In the book: RRI children: Contemporary Pharmacotherapy]. Moscow, 2009. pp. 134–142.
4. Tazulakhova E.B. *Induktsiya i produktsiya interferonov. V knige: Sistema interferona v norme i patologii.* [Induction and Production of Interferons. In the book: The Interferon System under Normal and Pathological Conditions. Ed. Ershov F.I.]. Moscow, 1996. pp. 71–87.
5. Sokolova T.M. *Immuno uznavanie virusnykh nukleinovyykh kislot privodit k induktsii interferonov i vospalitelnykh tsitokinov. V knige: Interferon. Sbornik nauchnykh statei.* [Immune Recognition of Viral Nucleic Acids Leads to Induction of Interferon and Inflammatory Cytokines. In the book: Interferon. Collection of Scientific Articles]. Moscow, 2011. pp. 52–62.
6. Bazhenova E.D. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology.* 2012; 7: 40–44.
7. Ershov F.I., Tazulakhova E.B. *Ot chego zavisiyat efekty induktorov interferona? V knige: Interferon. Sbornik nauchnykh statei.* [What Do Effects of Interferon Inductors Depends on? In the book: Interferon. Collection of Scientific Articles]. Moscow, 2012. pp. 80–106.
8. Ershov F.I., Kiselev O.I. *Induktory interferona kak antivirussnyye preparaty etiotropnogo deistviya. Interferony i ikh induktory (ot molekul do lekarstv).* [Interferon Inductors as Etiotropic-Acting Antiviral Drugs. Interferons and Their Inductors (from Molecules to Drugs)]. Moscow, 2005. pp. 211–220.
9. Yushchuk N.D., Bokova N.O., Znoiko O.O. *Lechashii vrach - Practicing Doctor.* 2012; 10: 64–67.
10. Petrova A.G. *Poliklinika - Polyclinic.* 2012; 8: 58–59.
11. Lazutkina E.L., Lazarenko L.L., Landyshev Yu.S. *Novosti khirurgii — Surgery News.* 2012; 43: 23–27.
12. Ershov F.I., Kovalenko A.L., Romantsov M.G. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology.* 2011; 6: 41–45.
13. Ershov F.I., Romantsov M.G. *Virusnye gepatity. V knige: Antivirussnyye sredstva v pediatrii.* [Viral Hepatitis. In the book: Virus Inactivating Agents in Pediatrics]. Moscow, 2005. pp. 179–194.
14. Sologub T.V., Shuldjakov A.A., Goryacheva L.G. *Antibiotiki i khimioterapiya - Antibiotics and Chemotherapy.* 2011; 9: 37–41.
15. Romantsov M.G., Sologub T.V., Goryacheva L.G. *Antibiotiki i khimioterapiya - Antibiotics and Chemotherapy.* 2010; 3–4: 45–54.
16. Vasil'eva D.K., Goryacheva L.G., Monakhova N.E. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology.* 2011; 12: 33–35.
17. Ivanov A.K., Pantelev A.M., Sukhanov D.S. *Klinicheskaya meditsina — Clinical Medicine.* 2010; 5: 71–76.
18. Ivanov A.K., Sologub T.V., Pantelev A.M. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology.* 2010; 7: 32–35.
19. Cherenov I.V., Galimzyanov Kh.M., Sologub T.V. *Klinicheskaya meditsina — Clinical Medicine.* 2012; 4: 59–62.
20. Sherysheva Yu.V., Galimzyanov Kh.M., Kovalenko A.L. *Antibiotiki i khimioterapiya - Antibiotics and Chemotherapy.* 2012; 1: 26–31.
21. Lyapina E.P., Spirin V.F., Shul'dyakov A.A. etc. *Brutsel'lez. Sovremennyye podkhody k terapii: Posobie dlya vrachei.* [Brucellosis. Modern Attempts at Therapy: Guidelines for Physicians Ed. Shul'dyakov A.A., Romantsov M.G.]. Saratov — St.Petersburg, 2006. 28 p.

22. Stepanova L.A. *Immunnyi otvet na grippoznuyu infektsiyu. V knige: Gripp: epidemiologiya, diagnostika, lechenie, profilaktika.* [Immune Response to Influenza Infection. In the book: Influenza: Epidemiology, Diagnostics, Treatment, Prevention. Edited by Kiselev O.I., Tsymbalova L.M., Pokrovskii V.I.]. Moscow, 2012. pp. 82–108.
23. Deeva E.G., Kiselev O.I. *Protivovirusnye preparaty: interferony i induktory interferonov. V knige: Gripp: epidemiologiya, diagnostika, lechenie, profilaktika.* [Antiviral Drugs: Interferons and Interferon Inductors. In the book: Influenza: Epidemiology, Diagnostics, Treatment, Prevention. Edited by Kiselev O.I., Tsymbalova L.M., Pokrovskii V.I.]. Moscow, 2012. pp. 338–345.
24. Ershov F.I., Narovlyanskii A.N., Mezentseva M.V. *Tsitokiny i vospalenie - Cytotoxicants and inflammation.* 2004; 1: 3–6.
25. Goryacheva L.G. *HB-HC-virusnaya infektsiya u detey, infitsirovannykh v rannem vozraste.* [HB-HC Viral Infection in Children Infected at an Early Age. Author's abstract]. St.Petersburg, 2005. 49 p.
26. L'vov D.K., Pisarev V.B., Petrov V.A. Grigor'eva P.V. *Likhoradka Zapadnogo Nila: po materialam vspyshek v Volgogradskoi oblasti v 1999–2002 gg.* [West Nile Fever: Following Outbreaks in Volgograd Region in 1999–2002]. Volgograd, 2004. 104 p.
27. Kimirilova O.G., Nazarochkina O.V. *Klinicheskaya effektivnost preparata tsikloferon pri likhoradke Zapadnogo Nila u detei* [Clinical Efficacy of Cycloferon at West Nile Fever in Children]. *Sbornik materialov XII Kongressa pediatrov Rossii.* (Proceedings of the 12th Congress of Pediatricians of Russia). Moscow, 2008. 150 p.
28. Bukharin O.V., Kirillov D.A., Sheenkov N.V., Kirillov V.A. *Zhurnal mikrobiologii – Journal of Microbiology.* 2005; 3: 8–10.

FOR CORRESPONDENCE

Ershov Feliks Ivanovich, professor, PhD, member of RAMS, Head of the interferon department of the Federal State Institution of Science “N.F. Gamalei Research Institute of Epidemiology and Microbiology”.

Address: 18, Gamalei St., Moscow, 123098,

Shul'dyakov Andrei Anatol'evich, professor, PhD, Head of the infectious diseases department of the State-funded Educational Institution of Higher Professional Education “V. I. Razumovskii Saratov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 112, Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov, 410012; **e-mail:** Shuldaykov@mail.ru

Romantsov Mikhail Grigor'evich, PhD, professor of the pediatrics and pediatric cardiology department of the State-funded Educational Institution of Higher Professional Education “I.I. Mechnikov North-Western State Medical University”

Address: 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015; **tel.:** (812) 379-39-46; **e-mail:** mr812@bk.ru

Lyapina Elena Pavlovna, professor, PhD, professor of the infectious diseases department of the State-funded Educational Institution of Higher Professional Education “V. I. Razumovskii Saratov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 112, Bol'shaya Kazach'ya Saratov, 410012; **e-mail:** lmn_son@rambler.ru

Soboleva Lyudmila Anatol'evna, associate professor, MD, associate professor of the therapeutic dentistry department of the State-funded Educational Institution of Higher Professional Education “V. I. Razumovskii Saratov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 112, Bol'shaya Kazach'ya Saratov, 410012; **e-mail:** milas73@mail.ru