

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### ЦИКЛОФЕРОН: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ФУНКЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИКЕ

Е. Д. Бажанова<sup>1</sup>

В настоящее время все более широкое применение в клинике находят не только интерфероны, но и интерфероногены, индукторы эндогенного интерферона. Распространение их обусловлено высокой противовирусной и иммуномодулирующей активностью, отсутствием серьезных побочных эффектов, в связи с чем при необходимости их можно назначать длительными курсами. Одним из наиболее часто употребляемых индукторов является циклоферон. Его разнообразные действия на биохимические каскады клетки (в том числе индукция интерферона-альфа и бета, ингибирование проапоптотических факторов — фактора некроза опухолей, интерлейкина 1-бета) позволяют предположить, что циклоферон принимает участие в регуляции апоптоза, одного из важнейших процессов жизнедеятельности клетки, что открывает новые перспективы его терапевтического использования.

**Ключевые слова:** интерфероны, иммуномодулятор, индукторы интерферонов, циклоферон

#### ВВЕДЕНИЕ

Цитокины — низкомолекулярные гормоноподобные пептидные молекулы. Основной их функцией является регуляция межклеточных и межсистемных взаимодействий. Кроме того, они участвуют в регуляции выживаемости клеток, клеточного роста, дифференциации, функциональной активности и апоптоза. Цитокины активны в очень малых концентрациях. Их биологический эффект на клетки реализуется через взаимодействие со специфическим рецептором, локализованным на клеточной цитоплазматической мембране [10]. Образование и секреция цитокинов происходит кратковременно и строго регулируется. Цитокины управляют развитием и гомеостазом иммунной системы, осуществляют контроль за системой гемопоза, принимают участие в неспецифических защитных реакциях организма, оказывая влияние на воспалительные процессы, свертывание крови, кровяное давление. В группу цитокинов входят интерлейкины, лимфокины, монокины, хемокины, интерфероны, ростовые факторы, колониестимулирующие факторы. В совокупности цитокины образуют регуляторную сетку (каскад цитокинов) с многофункциональным действием. Взаимоперекрывание между цитокинами приводит к тому, что в действии многих из них наблюдается синергизм, а некоторые цитокины являются антагонистами.

К цитокинам, как было сказано выше, относят интерфероны, обладающие антивирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью. В настоящее время более всего изучены три класса интерферонов: интерферон-альфа, -бета и -гамма. Первые два относят к интерферонам I типа, они продуцируются при всех вирусных инфекциях как первый этап «ранней цитокиновой реакции» на вирусное инфицирование. В результате в месте вирусной инфекции происходит внутриклеточное ингибирование репродукции виру-

сов и элиминация зараженных вирусами измененных клеток. Однако в клинике не всегда возможно применение экзогенных интерферонов, в связи с чем для профилактики и лечения вирусных инфекций предложена индукция собственных интерферонов. Стимулирующее влияние на образование эндогенных интерферонов оказывает ряд вводимых в организм экзогенных соединений.

#### Индукторы интерферонов

В настоящее время, помимо интерферонов, в клинической практике применяют индукторы интерферонов, как уже изученные, так и вновь открытые [58 – 60, 65]. Индукторы интерферонов были известны давно наряду с рекомбинантным интерфероном, однако первые варианты индукторов имели много побочных эффектов, и в связи с этим не получили широкого распространения в клинике. После того, как были обнаружены серьезные побочные эффекты интерферонов, с одной стороны, и достоинства индукторов с другой, интерес к ним заметно вырос. В литературе сообщается о неблагоприятном воздействии интерферонов на нервную, эндокринную и другие системы организма [44, 53, 61]. Отмечен дозо- и времязависимый побочный эффект при длительном лечении интерфероном-альфа больных с хроническим гепатитом С (нейропсихиатрическая токсичность, интерферон-зависимая утомляемость) [44]. Причиной интерферон-зависимой утомляемости является развитие эндокринной недостаточности, нейропсихиатрические и аутоиммунные нарушения. У некоторых пациентов, получавших интерферон-альфа, наблюдалась дисфункция щитовидной железы, ассоциированная с развитием аутоантител. Показано, что интерферон-альфа подавляет гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему. Кроме того, интерферон-альфа вызывает развитие депрессии и слабости когнитивных процессов у пациентов [53].

#### Основные преимущества индукторов интерферонов

Не обладают антигенностью (как известно, при длительном применении рекомбинантных интерферонов формируются антиинтерфероновые антитела, что значительно снижает терапевтический эффект).

<sup>1</sup> Лаборатория сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии (зав. — Г. А. Оганесян) Институт эволюционной физиологии и биохимии им. Сеченова РАН, 194223 С.-Петербург, пр. Тореза, 44.

Синтез интерферонов при введении индукторов сбалансирован и контролируется организмом, что предотвращает побочные эффекты, наблюдаемые при передозировке интерферонов.

Однократное введение индукторов приводит к длительной продукции интерферона в терапевтических дозах, тогда как для достижения подобных концентраций при использовании экзогенных интерферонов требуется многократное их введение, поскольку время полужизни этих препаратов невелико и измеряется минутами. Это значительно удорожает интерферонотерапию, особенно при многомесячном использовании препаратов (онкологические заболевания, вирусные гепатиты и др.).

Некоторые индукторы интерферонов обладают уникальной способностью “включать” синтез интерферона в определенных популяциях клеток и органах, что в ряде случаев имеет преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов интерферонов.

Хорошая растворимость индукторов в биологических жидкостях и высокая биодоступность [4].

Индукторы интерферонов — вещества природного или синтетического происхождения, способные индуцировать в организме продукцию интерферона. Синтетические индукторы интерферонов могут быть как низко- (0,2 – 1 kb), так и высокомолекулярными (1,5 – 8kb). Наиболее мощными индукторами интерферонов являются двунитевые РНК разных типов (например, dsRNA фагового и дрожжевого происхождения, ДНК и РНК вирусов, синтетические dsRNA, бактерии, эндотоксины). Так, Poly I-C (polyinosic-polycytidylic acid) — синтетический аналог dsRNA, который применяется в основном при вирусной инфекции. Poly I-C стимулирует синтез интерферонов I ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) и II типа ( $\gamma$ ) [45, 52, 54 – 57, 64]. Кроме того, данный иммуномодулятор защищает внутренние стенки сосудов от различных повреждений [43].

Широко используется низкомолекулярный синтетический индуктор интерферонов амиксин (тилорон), стимулирующий образование в организме интерферонов I и II типа [32, 40]. Основными продуцентами интерферона в ответ на введение тилорона являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. После приема внутрь максимум продукции интерферона определяется в последовательности кишечник — печень — кровь через 4 – 24 ч. Тилорон индуцирует синтез интерферона в лейкоцитах человека, стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношения Т-супрессоров и Т-хелперов. Механизм противовирусного действия связан с ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов. Эффективен в отношении возбудителей вирусного гепатита, герпесвирусов (в т.ч. цитомегаловирусов). Применение лавомакса (действующее вещество тилорон) приводит к активации локального (секреторного IgA) и системных (интерфероны альфа и гамма в плазме крови) факторов в антиинфекционной защите пациентов [11].

Лекарственное средство имиквимод, применяемое за рубежом и в России, оказывает стимулирующее и нормализующее действие на иммунную систему. Имиквимод способствует процессам регенерации кожных покровов при актиническом (старческом) кератозе и других кожных заболеваниях [46]. Обладая иммуномодулирующим эффектом, имиквимод индуцирует синтез интерферонов и фактора нек-

роза опухолей (TNF- $\alpha$ ) [42, 62, 64]. Таким образом, возможно применение его при различных заболеваниях, связанных с новообразованиями — саркома Капоши [50], инфантильная гемангиома [51].

Наиболее широкое применение в клинике в настоящее время получил циклоферон — отечественный синтетический низкомолекулярный препарат, стимулирующий синтез интерферона-альфа и -бета [32]. Помимо иммуномодулирующей, он обладает противовирусной и противовоспалительной активностью. Циклоферон представляет соль акридонуксусной кислоты (N-метил-глюкаминная соль). Акридонуксусная кислота была получена в 1923 г., противовирусная активность впервые показана в 1972 г. Позднее была установлена противовирусная активность в отношении широкого спектра вирусов, обусловленная индукцией высоких титров эндогенного интерферона.

Циклоферон действует в первую очередь на иммунокомпетентные клетки [47]. В течение 3 суток в тканях, содержащих лимфоидные элементы, сохраняется высокий уровень интерферона. После стимуляции циклофероном интерферон в организме синтезируется макрофагами, В-лимфоцитами, нейтрофилами [17]. Все индукторы интерферонов вызывают его образование в печени; в ответ на индукцию амиксином, циклофероном, ларифаном интерферон синтезируется и в мозговой ткани [4].

Под влиянием солей акридонуксусной кислоты только иммунокомпетентные клетки (моноциты, лимфоциты, макрофаги, купферовские клетки печени) способны индуцировать интерферон. Кроме того, акридонуксусная кислота вызывает дозозависимое специфическое ингибирование внутриклеточного фермента цАМФ-фосфодиэстеразы, что повышает чувствительность клетки к антигенному и митогенному воздействию [9].

### **Имуномодулирующая функция индукторов интерферона**

Индукторы интерферонов часто применяются как корректоры нарушений иммунного статуса, например, при различных иммунодефицитных состояниях, аллергии и т.д. Нарушение иммунологических функций может быть связано с генетическим или приобретенным дефектом. Как известно, иммунодефициты – это нарушения иммунологической реактивности, обусловленные выпадением одного или нескольких компонентов иммунного аппарата или тесно взаимодействующих с ним неспецифических факторов. Другие случаи нарушения иммунитета связаны с малигнизацией иммунокомпетентных клеток и с их неконтролируемой пролиферацией, чрезмерным накоплением их продуктов. Иммунодефициты подразделяют на врожденные (генетически детерминированные) и приобретенные в течение жизни индивидуума, как следствие инфекций либо других повреждающих и неблагоприятных воздействий. Различают также первичные иммунодефициты, при которых именно иммунологический дефект является причиной заболевания, и вторичные иммунодефициты, когда иммунологический дефект является результатом других заболеваний или лечебных воздействий. Аллергические заболевания часто являются последствием нарушения иммунитета [38].

В настоящее время растет число пациентов с диагнозом “вторичный иммунодефицит”. При этом чаще всего регистрируются выраженные расстройства интерферонового статуса. Отмечено, что использование экзогенных интерферонов в подобных случаях малоэффективно, тогда как приме-

нение индукторов интерферонов оказывает выраженное терапевтическое действие.

Как известно, в основе развития вторичного иммунодефицита лежат основные патологические механизмы: гибель клеток (некроз, апоптоз); функциональная клеточная блокада (путем блокады рецепторов и механизмов передачи сигналов); дисбаланс клеточных субпопуляций — хелперов Th1/Th2, супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, хелперов/эффекторов и др. [41].

Существует множество работ по применению циклоферона как иммуномодулятора, их наличие позволило включить циклоферон в стандарт лечения при состояниях, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицита [39]. Циклоферон обладает прямыми и опосредованными иммунотропными свойствами. Введение циклоферона при вторичных иммунодефицитах приводит к существенным изменениям в составе субпопуляций лимфоцитов: повышается относительное и абсолютное число исходно сниженных общих Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), иммунорегуляторного индекса и естественных киллеров (CD16+); снижение CD8+ и CD72+-лимфоцитов. Кроме того, происходит повышение уровня иммуноглобулина А (IgA) при одновременном снижении иммуноглобулина Е (IgE). Усиливается синтез функционально полноценных антител, спонтанная ингибция провоспалительных цитокинов, соответственно, нормализуется стимулированный иммунный ответ [2]. Циклоферон увеличивает провоспалительный потенциал нейтрофилов периферической крови, а также фагоцитирующие клетки за счет генерации активных форм кислорода, обеспечивая бактерицидность клеток [17].

Интересно, что применение циклоферона у детей при лечении бронхиальной астмы приводит к повышению способности лейкоцитов периферической крови к синтезу интерферона-альфа и -гамма у пациентов с исходно низким интерфероновым ответом, однако мало влияет на способность синтезировать эти типы интерферона у детей с исходно нормальным ответом [17].

### Противовирусное действие индукторов интерферона

Известно, что интерфероны оказывают противовирусное действие и могут обладать антибактериальным эффектом. Так, рекомбинантные интерфероны *in vitro* и *in vivo* активируют механизмы захвата и “переваривания” золотистого стафилокока, хламидий, токсоплазм, кандид [8]. Индукторы интерферонов обладают подобными свойствами.

Циклоферон оказывает непосредственное противовирусное действие, а также опосредованное — через ингибирование функций основных ферментов дыхательной цепи митохондрий клетки убихинонов или ингибирование связывания АТФ с митохондриальным АДФ/АТФ зависимым транспортным белком путем специфического ковалентного присоединения акридонуксусной кислоты по пептидной связи лизин-цистеин [9].

Акридонуксусная кислота индуцирует выработку эндогенного раннего интерферона-альфа, который составляет первую “линию обороны” против вирусов, действующую еще до того, как иммунные механизмы оказываются полностью мобилизованными. Применение циклоферона на фоне базисной терапии приводит к достоверному приросту уровня интерферона-альфа и бета, в меньшей степени — интерферона-гамма. Кроме того, восстанавливается способность лейкоцитов крови к синтезу интерферона и увеличивается абсолютное содержание лейкоцитов периферической крови по сравнению с исходными показателями [7].

Противовирусная активность циклоферона наиболее изучена на модели вируса простого герпеса 1-го типа на культуре клеток Vero [48]. Известно, что циклоферон подавляет проникновение вирусной частицы в клетку путем ингибирования синтеза мРНК и трансляции вирусных белков, а также через блокирование процессов сборки вирусной частицы и ее выхода из инфицированной клетки. В результате связывания молекулы интерферона с интерфероновыми рецепторами на поверхности клеток происходит активация группы генов, локализованных в 21-й хромосоме у человека. Этот процесс сопровождается формированием более 20 новых внутриклеточных белков, способствующих возникновению резистентности к вирусам. Данные белки отсутствуют в клетках, не подвергшихся воздействию интерферона. К этим белкам относят фермент А-синтетазу, которая осуществляет расщепление мРНК путем подавления удлинения полипептидных цепей. Под действием данного фермента продуцируются также олигомеры адениловой кислоты, которые блокируют синтез вирусных белков, что приводит к нарушению трансляции с вирусной РНК. Но существуют вирусы, которые могут противостоять действию интерферона, блокируя или снижая синтез индуцируемых интерфероном белков [48].

### Влияние циклоферона на индукцию цитокинов и цитокиновых мРНК

Природные и синтетические индукторы интерферонов, в том числе циклоферон, способны индуцировать продукцию других цитокинов: TNF- $\alpha$ , интерлейкинов (IL-1, 6, 8, 10), колониестимулирующих факторов [40]. Известно, что провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , интерферон-гамма *in vivo* стимулируют продукцию окиси азота (NO) в глиальных клетках. В свою очередь, увеличение экспрессии NO приводит к запуску механизма апоптоза [49, 63]. В настоящее время практически нет работ, посвященных исследованию участия циклоферона в регуляции программированной клеточной гибели. Отдельные авторы сообщают об отсутствии прямого влияния циклоферона на экспрессию генов апоптоза (Fas-Ag, Bcl-2) [32].

В других исследованиях показано, что циклоферон оказывает дозозависимое ингибирующее действие на спонтанную продукцию IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , а также на синтез IL-8, индуцированный инкубацией клеток с фитогемагглютинином. Циклоферон индуцирует продукцию моноуклеарами провоспалительного цитокина IL-10, который ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов. Выявленное ингибирующее действие циклоферона на продукцию провоспалительных цитокинов открывает новые перспективы его применения в качестве противовоспалительного средства. Предполагается, что данный препарат является индуктором смешанного Th1 и Th-2 типа иммунного ответа. Интерферон-альфа и его индукторы, в частности, циклоферон, усиливают дифференцировку клеток в направлении клеточного Th1-типа иммунного ответа. Так, в экспериментах циклоферон индуцирует в линии клеток K562 иммунного происхождения синтез мРНК интерферона-гамма и IL-2. Однако циклоферон способен индуцировать и провоспалительные цитокины IL-1 и IL-6 (представители гуморального Th-2 типа иммунитета) [2]. Отмечено, что циклоферон не способен индуцировать мРНК цитокинов в линиях клеток неиммунного происхождения (MG-63), что свидетельствует о высокой тропности циклоферона к клеткам иммунной системы [17].

### Применение циклоферона в клинической практике

В настоящее время циклоферон является одним из широко распространенных иммуномодуляторов. Показано его назначение при различных инфекционных заболеваниях, в первую очередь вирусных [18]. Назначение циклоферона больным бруцеллезом приводит к значительному улучшению качества жизни и психофункционального статуса пациентов, снижает интоксикацию и воспаление [13, 27, 28]. Применение данного иммуномодулятора при клещевом энцефалите повышает уровень интерферона-гамма и снижает клинические манифестные симптомы [16]. Обоснованно применение циклоферона в комплексной терапии при хронических заболеваниях, таких как вирусные гепатиты, туберкулез [5, 6, 37]. Так, при хроническом гепатите С и В циклоферон оказывает противовирусный и иммуномодулирующий эффект [22 – 24, 34]. Комбинация циклоферона с интерфероном-альфа генерирует Th-1 клеточный иммунный ответ, минимизирует побочные эффекты интерферонов и химиотерапии, улучшает качество жизни пациентов [1, 19, 23, 35]. Циклоферон является препаратом выбора при хроническом гепатите С, осложненном наркоманией [24].

Показано использование циклоферона при острых респираторных заболеваниях и гриппе [33]. Введение циклоферона приводит к уменьшению интоксикации и катаральных симптомов, быстрой нормализации температуры тела без использования антибактериальных препаратов [25]. Кроме того, циклоферон может оказывать и профилактическое действие (цитопротекторный эффект) при вирусных респираторных болезнях [20].

В настоящее время циклоферон активно используется в урологии и гинекологии при лечении вирусных заболеваний и скрытых инфекций (хламидиоз и т.д.) [3, 12, 15, 40]. Показано также его применение в сочетании с другими лекарственными средствами при дисбактериозе, кишечных инфекциях, гнойных заболеваниях [26, 36].

Циклоферон используется также наружно в дерматологии и стоматологии. В лечении больных поверхностным и глубоким кожным васкулитом он применяется в составе комплексной терапии для активации гуморального и клеточного иммунитета. Введение циклоферона приводит к выраженному иммуномодулирующему эффекту, снижению времени госпитализации, удлинению периода ремиссии [14]. В стоматологии циклоферон назначают чаще всего при терапии пародонтитов, особенно у больных хроническими инфекционными заболеваниями (хронический гепатит, бруцеллез) [29] или при иммунодефицитных состояниях [21]. Отмечается, что при этом снижается интенсивность воспаления, значительно ускоряется процесс выздоровления [29, 30].

Помимо инфекционных заболеваний, циклоферон используют как иммуномодулятор при иммунодефицитных состояниях [5, 6]. Показано, что применение данного индуктора интерферонов при ВИЧ-инфицировании приводит к нормализации параметров липидной пероксидации, антиоксидантного статуса крови, снижению инфекционной заболеваемости (сопутствующие вирусные и бактериальные инфекции), уменьшению локальных очагов воспаления путем снижения активности TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  [31].

Таким образом, циклоферон — эффективный иммуномодулятор, широко применяющийся в клинической практике. Согласно литературным данным, он обладает выраженным иммунокорректирующим, противовирусным и противовоспалительным действием. Его разнообразные эффекты на

биохимические каскады клетки (в том числе индукция интерферона-альфа, ингибирование проапоптотных факторов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) позволяют предположить, что циклоферон принимает также участие в регуляции апоптоза, одного из важнейших процессов жизнедеятельности клетки, что открывает новые перспективы его терапевтического использования.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Л. Г. Горячева, М. Г. Романцов, С. Г. Агаева и др., *Антибиотики и химиотерапия*, № 5 – 6, 50 – 57 (2010).
2. Н. А. Дидковский, А. Н. Наровлянский, А. Л. Коваленко и др., *Циклоферон в клинической практике*, Санкт-Петербург (2000), с. 20.
3. И. И. Долгушин, О. А. Гизингер, Л. Ф. Телешева, *Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, № 4, 105 – 109 (2006).
4. Ф. И. Ершов, А. С. Новохватский, *Интерферон и его индукторы*, Медицина, Москва (1996).
5. А. К. Иванов, А. М. Пантелеев, Д. С. Суханов и др., *Клиническая медицина*, № 5, 49 – 52 (2010а).
6. А. К. Иванов, Т. В. Сологуб, А. М. Пантелеев и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 7, 32 – 35 (2010б).
7. В. А. Исаков, Г. С. Архипов и др., *Циклоферон в клинической практике*, Санкт-Петербург (2000), с. 246.
8. Е. С. Кешишян, Т. Б. Касохов, *Рос. Вест. перинатологии и педиатрии*, № 2, 15 – 18 (1993).
9. А. Л. Коваленко, Л. Е. Алексеева, *Циклоферон в клинической практике*, Санкт-Петербург (2000), сс. 17 – 19.
10. Я. Кольман, К.-Г. Рем, *Наглядная биохимия*, Мир, Москва (2004).
11. Н. В. Кунгуров, Н. М. Герасимова, Н. И. Скидан и др., *Урология*, № 5, 46 – 52 (2010).
12. Л. Д. Кунцевич, В. Д. Комарова, Т. В. Копытова и др., *Урология*, № 6, 58 – 62 (2010).
13. Е. П. Ляпина, Л. А. Соболева, А. А. Шульдяков и др., *Клиническая медицина*, № 3, 54 – 58 (2010).
14. Л. А. Новикова, О. Б. Демьянова, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 1, 39 – 44 (2011).
15. С. Б. Орехова, О. К. Ботвиньев, М. Г. Романцов, *Антибиотики и химиотерапия*, № 5 – 6, 48 – 53 (2009).
16. Т. В. Попонникова, Т. Н. Вахрамеева, Т. Ю. Бедарева, Г. Ю. Галиева, *Ж. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, № 5, 9 – 12 (2010).
17. М. Г. Романцов, *Применение циклоферона в педиатрической практике. Методическое пособие*, Санкт-Петербург (2000), с. 100.
18. М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов, А. Л. Коваленко, *Антибиотики и химиотерапия*, № 3 – 4, 36 – 45 (2008а).
19. М. Г. Романцов, С. Н. Коваленко, Т. В. Сологуб и др., *Антибиотики и химиотерапия*, № 3 – 4, 18 – 22 (2008б).
20. М. Г. Романцов, Е. П. Селькова, М. В. Гаращенко и др., *Антибиотики и химиотерапия*, № 9 – 10, 37 – 41 (2009а).
21. М. Г. Романцов, М. А. Ковалевский, А. И. Яременко и др., *Антибиотики и химиотерапия*, № 3 – 4, 52 – 57 (2009б).
22. М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб, А. А. Шульдяков и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 11, 30 – 33 (2010а).
23. М. Г. Романцов, Н. В. Кремень, Т. В. Сологуб, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 4, 14 – 17 (2010б).
24. М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб, Л. Г. Горячева и др., *Антибиотики и химиотерапия*, № 3 – 4, 45 – 55 (2010в).
25. М. Г. Романцов, С. В. Голофеевский, *Антибиотики и химиотерапия*, № 1 – 2, 30 – 35 (2010г).
26. М. Г. Романцов, О. В. Тихомирова, *Антибиотики и химиотерапия*, № 5 – 6, 41 – 49 (2010д).

27. А. Н. Смагина, Ю. Н. Линькова, А. А. Шульдяков, Е. П. Ляпина, *Антибиотики и химиотерапия*, № 7–8, 42–45 (2010).
28. А. Н. Смагина, А. А. Шульдяков, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 2, 39–43 (2011).
29. Л. А. Соболева, Р. Р. Сякин, Е. Н. Блиникова и др., *Стоматология*, № 3, 20–22 (2010а).
30. Л. А. Соболева, А. А. Шульдяков, А. О. Осеева, Е. А. Александрова, *Стоматология*, № 6, 28–30 (2010б).
31. Л. А. Соболева, А. О. Осеева, А. А. Шульдяков, Н. В. Булкина, *Стоматология*, № 2, 26–28 (2010в).
32. Т. М. Соколова, Л. В. Урываев, Э. Б. Тазулахова и др., *Вопр. вирусологии*, № 2, 32–36 (2005).
33. Т. В. Сологуб, А. А. Шульдяков, М. Г. Романцов и др., *Антибиотики и химиотерапия*, № 7–8, 30–36 (2009).
34. Т. В. Сологуб, М. Г. Романцов, А. А. Шульдяков и др., *Тер. архив*, № 10, 78–81 (2010а).
35. Т. В. Сологуб, А. А. Шульдяков, Л. Г. Горячева и др., *Антибиотики и химиотерапия*, № 9–10, 37–41 (2010б).
36. В. А. Ступин, Н. Е. Гивировская, Н. В. Жидких, *Хирургия*, № 6, 52–56 (2010).
37. Д. С. Суханов, А. К. Иванов, А. Л. Коваленко и др., *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*, № 6, 34–37 (2009).
38. И. С. Фрейдлин, *Дефекты иммунной системы*, Полисан, Санкт-Петербург, (1998).
39. Р. М. Хаитов, *Стандарты диагностики и лечения нарушенной иммунной системы*, Москва (2000).
40. И. А. Шперлинг, А. И. Венгеровский, Н. В. Шперлинг, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 8, 39–42 (2010).
41. А. А. Ярилин, *Основы иммунологии*, Медицина, Москва (1999).
42. С. Aber, R. S. J. Kirsner, *Invest. Dermatol.*, **131**(3), 554 (2011).
43. J. E. Cole, T. J. Navin, A. J. Cross, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**(6), 2372–2377 (2011).
44. R. J. Fontana, *Dig. Dis.*, **18**(3), 107–116 (2000).
45. J. Fu, Y. Xiong, Y. Xu, et al., *Mol. Immunol.*, **48**(4), 415–422 (2011).
46. E. Gómez-Moyano, A. Crespo-Erchiga, A. Vera Casaño, A. Sanz Trelles, *Actas Dermosifiliogr.*, **101**(10), 898–900 (2010).
47. J. Hardman, A. Goodman Gilmar, L. Limbird, Goodman & Gilman s. *The pharmacological basis of therapeutics*, McGraw-Hill, New York (1995), 1906.
48. K. Henco, F. J. Brosius, A. Fujisawa, et al., *J. Mol. Biol.*, № 185, 227–260 (1985).
49. S. Hu, P. K. Peterson, C. C. Chao, *Neurochem.*, **30**(4–5), 427–431 (1997).
50. M. M. Jan, J. W. Laskas, T. D. Griffin, *Cutis.*, **87**(1), 34–38 (2011).
51. J. Jia, Y. F. Zhao, *Chin. J. Dent. Res.*, **13**(2), 105–108 (2010).
52. C. Loh, E. Pau, N. H. Chang, J. E. Wither, *Eur. J. Immunol.*, **41**(2), 527–536 (2011).
53. U. R. Malik, D. F. Makower, S. Wadler, *Cancer*, **92**(6), 1664–1668 (2001).
54. J. B. Marq, S. Hausmann, N. Veillard, et al., *J. Biol. Chem.*, **286**(8), 6108–6116 (2011).
55. A. Moriwaki, K. Matsumoto, Y. Matsunaga, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **404**(4), 922–927 (2011).
56. H. Okada, P. Kalinski, R. Ueda, et al., *J. Clin. Oncol.*, **29**(3), 330–336 (2011).
57. S. R. Patel, J. E. Hendrickson, N. H. Smith, et al., *Mol. Immunol.*, **48**(6–7), 909–913 (2011).
58. M. Rubenstein, C. M. Hollowell, P. Guinan, *In Vivo*, **25**(1), 61–67 (2011).
59. R. Tada, M. Yoshikawa, F. Ikeda, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **404**(4), 1105–1110 (2011).
60. T. D. Tran, D. C. Pryde, P. Jones, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**(8), 2389–2393 (2011).
61. T. Vial, G. Choquet-Kastylevsky, C. Liautard, J. Descotes, *Toxicology*, **142**(3), 161–172 (2000).
62. T. Voza, C. Kebaier, J. P. Vanderberg, *Malar J.*, **9**, 362 (2010).
63. T. Wakita, F. Shintani, G. Yagi, M. Asai, *Brain Res.*, **905**(1–2), 12–20 (2001).
64. H. Yoshida, M. Nishikawa, T. Kiyota, et al., *Eur. J. Immunol.*, **41**(2), 425–436 (2011).
65. S. Zohari, M. Munir, G. Metreveli, et al., *Virol. J.*, **7**(1), 376 (2010).

Поступила 07.10.11

## CYCLOFERON: MECHANISM OF ACTION, FUNCTIONS AND APPLICATION

E. D. Bazhanova

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Thorez prosp. 44, St. Petersburg, 194223, Russia

In recent years, both interferons and inducers of endogenous interferon production find increasing use in clinical practice. The latter agents are characterized by high antiviral and immunomodulatory activity in the absence of serious side effects, which makes it possible to prescribe long courses if necessary. One of the most frequently used interferon inducers is cycloferon. Diverse effects of cycloferon on biochemical and cellular cascades (including induction of alpha and beta-interferon, inhibition of proapoptotic factors such as tumor necrosis factor and interleukin 1-beta) suggest that it also takes active part in the regulation of apoptosis, one of the most important processes of cell activity that opens up new prospects for the therapeutic use of cycloferon.

**Key words:** Inteferons, immunomodulator, interferon inducers, cycloferon