

## ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

### ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НА МОРФОГЕНЕЗ ВОЗБУДИТЕЛЯ ИНФЕКЦИИ У ЖИВОТНЫХ, ВЫЗВАННОЙ ОСОБО ПАТОГЕННЫМИ ВИРУСАМИ ГРИППА

В. В. Зарубаев, О. И. Киселев, Н. А. Калинина, А. Л. Коваленко, А. В. Гаршина,  
А. К. Сироткин, С. В. Беляевская, М. Г. Романцов<sup>1</sup>

Изучено влияние меглуминовой соли акридонуксусной кислоты (препарат циклоферон) на особенности морфогенеза гриппозной инфекции *in vivo*, вызванной вирусами, различающимися по происхождению (человека, птиц, свиней) и чувствительности к противогриппозным препаратам (римантадин, осельтамивир). Показано, что применение циклоферона приводит к стимуляции иммунного ответа, ограничению очагов постгриппозной пневмонии и нормализации структуры респираторных отделов легких по окончании острой фазы заболевания независимо от чувствительности или устойчивости вируса к препаратам сравнения. В популяции вирионов, сформированной в легких мышей в присутствии циклоферона, преобладали вирионы неправильной формы с дефектами поверхностных гликопротеидов. Полученные данные позволяют рассматривать циклоферон как препарат комплексного механизма действия.

**Ключевые слова:** грипп, постгриппозная пневмония (вирусная), циклоферон, чувствительность к противогриппозным препаратам

#### ВВЕДЕНИЕ

Новые вирусы гриппа H5N1 и H1N1, появившиеся в популяции человека, являются опасными патогенами человека, устойчивы к действию противогриппозного препарата римантадина, способны подавлять интерфероновый ответ организма [5, 6], делая неэффективным такой способ защиты человека как химиотерапия. Ситуация, сложившаяся в отношении инфицирования человека вирусом гриппа, придает особую актуальность поискам новых эффективных средств профилактики и лечения этой инфекции. Для этих целей доступен широкий спектр этиотропных и иммуномодулирующих препаратов. Препараты первой группы – римантадин и амантадин – блокируют белок M2 вируса гриппа, играющий роль ионного канала в вирусной мембране, препятствуя тем самым процессу расщепления гемагглютинина и слияния мембран вируса и лизосомальной вакуоли [7].

К препаратам, ингибирующих вирусную нейраминидазу – фермент, необходимый для нормального почкования вирусных частиц и проявления инфекционных свойств вируса гриппа, относятся занамивир и осельтамивир [9]. В отношении группы производных адамантана можно отметить сравнительно высокую токсичность, узкий спектр действия (активны против гриппа А, но не гриппа В), быстрое формирование устойчивости вируса к препаратам, приведшее к повсеместному распространению резистентных штаммов. Для ингибиторов нейраминидазы характерна высокая стоимость синтеза, что дела-

ет их менее доступными для широкого использования. Кроме того, в отношении этих препаратов отмечены случаи резистентности вирусов, а среди вирусов H1N1 в 2007 – 2009 гг. их доля в ряде регионов достигла 100% [8].

Целью настоящего исследования явилась оценка противовирусной активности меглуминовой соли акридонуксусной кислоты (препарат циклоферон) в отношении вирусов гриппа различного происхождения в опытах *in vivo*, а также исследование особенностей морфогенеза вируса гриппа в культуре клеток животных в условиях применения циклоферона.

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали меглумина акридонацетат (циклоферон) в виде водного раствора – 125 мг/мл. Аликвоты препарата разводили в среде для клеточных культур Игла MEM (БиолоТ, Санкт-Петербург, кат. #1.3.3). Из полученного раствора готовили необходимые разведения в среде MEM для экспериментов на животных и в культуре клеток. В качестве препаратов сравнения использовали римантадин (1-(1-адамантил)-аминоэтил гидрохлорид, “Aldrich Chem. Co.”, Milw., WI, cat. #39.059-3) и осельтамивир (этил (3R,4R,5S)-4-ацетиамидо-5-амино-3-(1-этилпропокси)-1-циклогексен-1-карбоксилат фосфат, “Hoffmann LaRoche”, Швейцария). В работе использованы адаптированные к мышам вирусы гриппа следующих штаммов: A/swine/1976/31 (H1N1) – свиного происхождения; A/Mallard/Pennsylvania/10218/84 (H5N2) – птичьего происхождения; A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) – человеческого происхождения (римантадин-устойчивый); A/Владивосток/2/09 (H1N1) – человеческого происхождения (осельтамивир – устойчивый). Устойчивость к

<sup>1</sup> Лаборатория молекулярных основ химиотерапии вирусных инфекций (зав. – В. В. Зарубаев) НИИ гриппа СЗО РАМН, 199022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9.

осельтамивиру доказана при помощи анализа аминокислотной последовательности гена нейраминидазы (замена H274Y) и измерения ферментативной активности нейраминидазы ( $ED_{50}$  осельтамивира  $> 1 \text{ мкМ}$ ).

Белых беспородных мышей (самки) массой 14–16 г получали из питомника Рапполово (Ленинградская обл.) и содержали на стандартном рационе в регламентированных условиях вивария НИИ гриппа РАМН. Подбор животных в группы опыта проводили методом случайной выборки.

**Экспериментальная гриппозная инфекция.** Для заражения животных использована вирусосодержащая аллантоисная жидкость куриных эмбрионов. Из нее готовили серию 10-кратных разведений на физиологическом растворе, после чего инфекционную активность вируса в инфицированном материале определяли титрованием по летальности на животных (метод Рида и Менча).

Препараты вводили животным внутривентриально в объеме 0,2 мл в следующих дозах ( $ED_{50}$ ): меглумина акридоната (циклоферон) – 120 мг/кг, римантадин – 50 мг/кг, осельтамивир – 20 мг/кг массы животных, по лечебно-профилактической схеме: за 24 ч и 1 ч до заражения и через 24, 48 и 72 ч после заражения. В качестве плацебо контрольной группы животных вводили физиологический фосфатный буфер. В качестве отрицательно-контроля использовали интактных животных, которых содержали в тех же условиях, что и опытные группы.

Вирусы вводили животным интраназально под легким эфирным наркозом в дозе 1 и 5  $LD_{50}$ . В каждую группу наблюдения брали по 25 мышей. На 3 день после заражения 10 животных из каждой группы умерщвляли, вскрывали и изолировали легкие. Из этих 10 легких 5 использовали для выделения вируса (замораживали и хранили при  $-20^\circ\text{C}$  до постановки соответствующих экспериментов), оставшиеся 5 фиксировали 10% забуференным формалином и использовали для гистологического анализа. Наблюдение за оставшимися животными осуществляли в течение 14 дней, т.е. срока, в течение которого при экспериментальном гриппе отмечается смертность животных. Ежедневно фиксировали смертность животных в контрольных и опытных группах. В каждой группе животных рассчитывали процент смертности, индекс защиты (IP, отношение разницы процентов смертности в контрольной и опытной группах к проценту смертности в контрольной группе) и среднюю продолжительность жизни животных (DL) из расчета 14 дней наблюдения.

**Титрование вируса в легочной ткани.** Для определения инфекционного титра вируса гриппа в легочной ткани животных легкие мышей, извлеченные на 3 сутки после инфицирования, гомогенизировали в десятикратном объеме стерильного физиологического фосфатного буфера и готовили из гомогенатов серию десятикратных разведений на том же буфере. При определении титра вируса гриппа использовали культуру клеток MDCK, выращенную на среде MEM. Клетки заражали серийными десятикратными разведениями легочного гомогената от  $10^0$  до  $10^{-6}$  и инкубировали в термостате в течение 48 ч. По окончании срока инкубации культуральную жидкость переносили в лунки планшета для иммунологических реакций, после чего добавляли равный объем 1% куриных

эритроцитов в физиологическом растворе. Уровень репродукции вируса в лунках панели оценивали по реакции гемагглютинации (РГА) эритроцитов. За титр вируса принимали величину, противоположную десятичному логарифму наибольшего разведения вируса, способного вызвать положительную реакцию гемагглютинации и выражали в логарифмах 50% экспериментальной инфекционной дозы вируса ( $lg \text{ ЭИД}_{50}$ ).

**Гистологический анализ.** Для морфологического исследования легкие фиксировали 10% формалином, заливали в парафин, из полученных блоков готовили срезы толщиной 4 мкм. Срезы освобождали от парафина ксилолом, регидратировали в этаноле убывающей концентрации, окрашивали гематоксилин-эозином и заключали в бальзам. Препараты исследовали под световым микроскопом. Оценивали интенсивность и клеточный состав воспалительного инфильтрата в очагах пневмонии, а также степень дегенеративных и пролиферативных процессов в ткани легких.

**Электронно-микроскопическое исследование.** Для изучения влияния циклоферона на морфогенез гриппозной инфекции *in vivo* животных инфицировали вирусом гриппа A/swine/1976/31 (H1N1) в дозе 10–100  $LD_{50}$ . На 3 сутки после инфицирования животных забивали и готовили бронхолегочные смывы, вводя через трахею 1 мл физиологического фосфатного буфера. Клеточную фракцию осаждали центрифугированием 15 мин при 2500 об/мин. Вирус гриппа из надосадка бронхолегочных смывов концентрировали при помощи ультрацентрифугирования при 20 000 об/мин в течение 1 ч в роторе SW.50–1 (Beckman), ресуспендировали в 50 мкл физиологического раствора, сорбировали на медную сетку с углеродной подложкой в течение 15–20 с. Затем подложку отмывали дистиллированной водой и контрастировали 1,5% раствором натриевой соли фосфовольфрамовой кислоты (ФВК) (рН 7,1). Препарат высушивали при комнатной температуре и исследовали с помощью электронного микроскопа JEM-100S (JEOL, Япония).

Статистическую обработку результатов (расчет средних значений и стандартных отклонений) проводили при помощи программы Microsoft Excel. Достоверность отличий оценивали по критерию Стьюдента. Достоверными считали различия между группами при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показано в ходе морфологических исследований, качественно морфологические картины гриппозной пневмонии, вызванной использованными вирусами гриппа, были сходны. Несколько более слабая реакция отмечалась в легких животных, зараженных осельтамивир-устойчивым вирусом A/Владивосток/2/09. Эти данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований о невысокой патогенности осельтамивир-устойчивых штаммов для лабораторных животных. Морфологически изменения легочной ткани у зараженных животных на 3 сутки после инфицирования характеризовались поражениями легких в виде скоплений нейтрофилов и клеточного детрита в просвете крупных бронхов, вирус-специфическим поражением клеток бронхиального эпи-

теля с формированием в них вирусных включений и отторжением пораженных клеток в просвет бронха, интенсивного серозного интерстициального отека, очагов геморрагического отека, нейтрофильной инфильтрации и распада клеток в респираторных отделах, расширением сосудов и спадением альвеол. У всех животных наблюдалась экссудация серозной жидкости в просвет спавшихся альвеол. Значительная часть нейтрофилов при этом находилась в стадии распада.

У выживших животных через 14 дней после заражения серозный экссудат замещался клеточным, состоящим из нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов. Пораженный слой бронхиального эпителия восстанавливался, образуя характерные структуры гиперплазированных клеток. Избыточные пролиферативные и репаративные процессы в ткани легких приводили к бронхиолярной метаплазии альвеолярного эпителия, образующего аденоматозные структуры, окруженные массивными инфильтратами лимфоидно-макрофагальных элементов, что приводило к карнификации обширных отделов легких. Эпителий бронхов был гиперплазирован. Просветы бронхов были заполнены экссудатом, состоящим из нейтрофилов, круглоклеточных элементов и клеточного детрита. В просвете ателектазированных альвеол в респираторных отделах отмечалась мощная клеточная воспалительная реакция и большое количество клеточного детрита.

Применение римантадина приводило к существенно ограничению очагов гриппозной пневмонии как на стадии острой, так и на стадии хронической инфекции. Очаги постгриппозной пневмонии в легких животных, получавших римантадин, на всех стадиях эксперимента не отличались качественно и по клеточному составу от очагов в легких контрольных животных. На 3 сутки после заражения в ткани легких отмечался отек и утолщение межальвеолярных перегородок. Процессы серозно-геморрагической инфильтрации респираторных отделов были выражены в несколько меньшей степени, чем у контрольных животных. Клеточный экссудат в просвете бронхов отмечался в незначительном количестве или отсутствовал. В целом клетки бронхиального эпителия выглядели интактными, вирусспецифические включения в них отмечались редко. Средний размер очагов острой гриппозной пневмонии был меньше, чем в контроле. На 12-е сутки после заражения интенсивность воспалительных процессов была также ниже по сравнению с контролем, что обусловлено специфическим снижением титра вируса в ранние сроки инфекционного процесса и, как следствие, уменьшением выраженности вирусиндуцированных процессов на “дальних” стадиях пневмонии.

Следует отметить, что у животных, зараженных римантадин-устойчивым штаммом гриппа A/PR/8/34 степень поражения легких и выраженность вирусиндуцированных процессов в легочной ткани практически не отличались от таковых в контрольной группе мышей.

Сходные данные были получены при лечении животных осельтамивиром. Так же, как и в случае римантадина, применение его для лечения инфекции, вызванной чувствительными штаммами A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и A/swine/1976/31 (H1N1), приводило к резкому ограниче-

нию очагов гриппозной пневмонии как на острой, так и на хронической стадиях. В то же время в отношении осельтамивир-устойчивого штамма A/Владивосток/2/09 снижение уровня вирусспецифических патологических процессов оказалось минимальным.

При изучении особенностей морфогенеза экспериментальной гриппозной инфекции при лечебно-профилактическом введении меглумина акридоната в дозе 120 мг/кг было отмечено, что морфогенез инфекционного процесса в легких животных, получавших препарат, во многом отличался от морфологических изменений в легких контрольных животных. Основное отличие на 3 сутки после инфицирования касалось характера воспалительного экссудата. Клеточный компонент экссудата был представлен исключительно интактными нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами в несколько большем количестве по сравнению с легкими контрольных животных. Клетки бронхиального эпителия выглядели сохранными, в отличие от разрушенных клеток с многочисленными вирусными включениями у контрольных животных. Очаги воспаления занимали меньшую по сравнению с контролем площадь. Стимуляция местного иммунного ответа проявлялась также в наличии зон интенсивной периваскулярной инфильтрации круглоклеточными элементами.

Те же тенденции отмечались и на стадии постгриппозной пневмонии. Очаги поражения легких были ограничены в размерах, при морфологическом исследовании выявлялась умеренная метаплазия эпителия и инфильтрация интерстиция интактными нейтрофилами и круглоклеточными элементами. В отличие от контрольных животных, очаги постгриппозной пневмонии были резко ограничены от окружающей легочной паренхимы. Межальвеолярные перегородки выглядели при этом практически интактными.

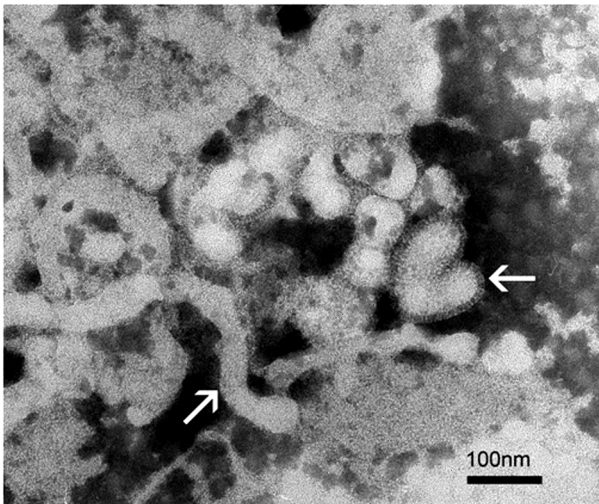
Таким образом, стимуляция иммунного ответа на стадии острого гриппа при применении меглумина акридоната приводит к ограничению очагов постгриппозной пневмонии и нормализации структуры респираторных отделов легких по окончании острой фазы заболевания. Следует отдельно отметить, что его эффект наблюдался при заражении животных любым из исследованных вирусов независимо от их чувствительности или устойчивости к препаратам сравнения.

Для изучения влияния меглумина акридоната на особенности морфологии вирионов, реплицирующихся в легких животных, бронхолегочные смывы, освобожденные от клеточной фракции, были подвергнуты центрифугированию для концентрирования вирусного содержимого, после чего ресуспендированный осадок был исследован под электронным микроскопом.

Показано, что бронхолегочные смывы интактных животных не содержали вирионов. В поле зрения обнаруживались агрегаты сурфактанта в виде округлых образований, гомогенных по структуре или содержащих полость с гладкой поверхностью.

На 3 сутки после заражения животных вирусом гриппа A/swine/1976/31 (H1N1) в бронхолегочных смывах в большом количестве обнаруживались вирионы гриппа, которые можно было идентифицировать по типичной морфологии – округлые или чуть продолговатые частицы





**Рис. 1.** Вирионы гриппа A/swine/1976/31 (H1N1) в бронхолегочных смывах мыши на 3 сутки поле инфицирования на фоне применения меглумина акридонатацетата. Дефектные частицы указаны стрелками. Негативное контрастирование,  $\times 50\,000$ .

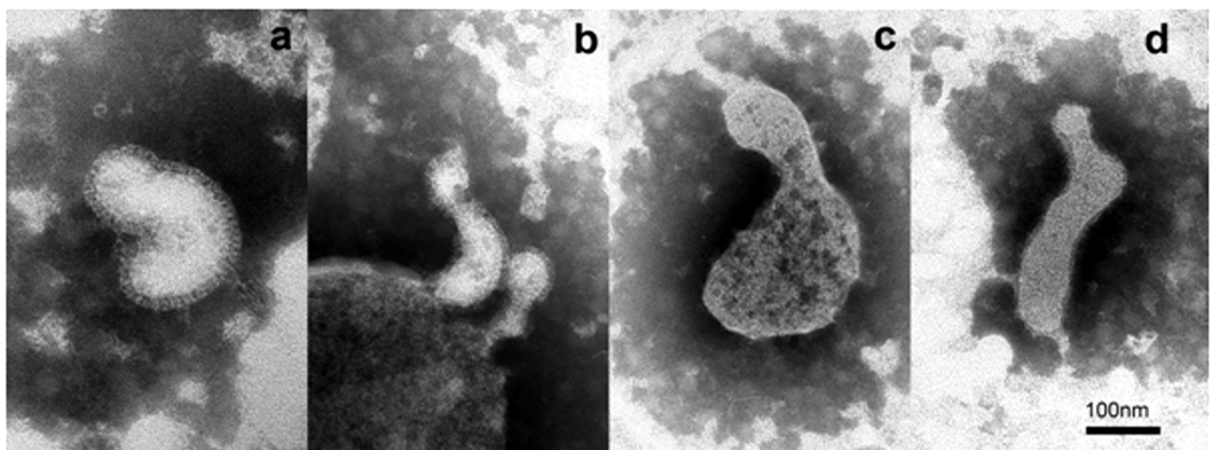
с плотной каемкой поверхностных гликопротеидов по периферии.

У животных, прошедших обработку меглумина акридонатацетатом, в бронхолегочных смывах обнаруживались скопления вирионов гриппа. Однако с точки зрения морфологии они существенно отличались от вирионов контрольной группы. Среди вирусной популяции преобладали искривленные, вытянутые и нитчатые формы. При этом многие вирионы имели булшие, по сравнению с контрольными, размеры и протяженные дефекты щетки поверхностных гликопротеидов (рис. 1, 2).

Репликация вируса гриппа в легких человека приводит в тяжелых случаях к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, повышая уровень провоспалительных цитокинов, вызывая отек легких и инфильтрацию легочной стромы воспалительными клетками. В особенности эта способность выражена у штаммов – родоначальников пандемий. Сравнивая морфологическую кар-

тину гриппа, наблюдаемую в легких животных при репликации вирусов, с описанной в литературе, можно говорить о принципиальном сходстве этих двух процессов и, следовательно, возможности оценки эффективности противовирусных и патогенетических препаратов на этой модели. Учитывая основной механизм действия меглумина акридонатацетата как индуктора интерферона, можно предполагать широкий спектр его активности независимо от использованного штамма. Действительно, на четырех исследованных штаммах вируса гриппа, в том числе устойчивых к референс-препаратам, нами получены сходные данные. Говоря о современной ситуации, сложившейся в связи с появлением нового пандемического вируса, особую актуальность приобретает тестирование активности меглумина акридонатацетата против этого возбудителя.

В результате проведенной серии опытов по изучению морфологии вируса в легких показано, что действие меглумина акридонатацетата *in vivo* заключается в нарушении морфогенеза вирусных частиц, что выражается в преобладании в вирусной популяции крупных частиц неправильной формы, часто с поверхностными дефектами. Инфекционность таких популяций бывает снижена за счет двух обстоятельств. Во-первых, гигантские вирусные частицы, хотя и содержат большое количество копий вирусного генома, однако неспособны инфицировать больше одной клетки, что приводит к неполной реализации инфекционного потенциала вируса. Во-вторых, дефекты в поверхностных гликопротеидах затрудняют адгезию вирионов на поверхности клеток-мишеней. Это приводит к задержке вируса во внеклеточном пространстве, делая его мишенью для протеолитических ферментов и иммунокомпетентных клеток. Учитывая эти данные, можно говорить о циклофероне как о препарате комплексного механизма действия, воздействующем как на активность системы врожденного иммунитета хозяина, так и – возможно, опосредованно – на процессы собственно вирусного морфогенеза, снижая инфекционность вирусного потомства.



**Рис. 2.** Типичная морфология вирионов гриппа A/swine/1976/31 (H1N1) в бронхолегочных смывах мыши на 3 сутки поле инфицирования в условиях применения меглумина акридонатацетата. *a, b, d* – вытянутые, *c* – гигантские полигеномные с протяженными дефектами поверхностных гликопротеидов. Негативное контрастирование,  $\times 50\,000$ .

В настоящее время меглума акридоната применяется в клинике исключительно благодаря способности к индукции высоких титров эндогенного интерферона [2]. Помимо этого, результаты отдельных немногочисленных исследований свидетельствуют о наличии у этого препарата активности иного механизма, не опосредованного индукцией интерферона. Так, показано, что в присутствии циклоферона снижается активность антилизоточных и антикомплементарных реакций у внутриклеточных паразитических микроорганизмов, таких как шигелла, сальмонелла и др. [1]. Было также продемонстрировано прямое противовирусное действие меглума акридоната в отношении аденовируса человека.

Результаты проведенных нами экспериментов свидетельствуют, что протекторная активность меглума акридоната при гриппе у животных проявляется в равной степени в отношении вирусов, как чувствительных, так и устойчивых к римантадину и осельтамивиру. С одной стороны, усиление признаков инфильтрации очагов пневмонии и отграничение их от окружающей легочной паренхимы могут быть опосредованы стимуляцией выработки интерферона под действием меглума акридоната, который ограничивает вирусную инфекцию на ранних сроках. С другой стороны, нарушение морфологии вирионов, формируемых в легких животных, свидетельствует о свойствах данного препарата интерферировать не только с ранними стадиями вирусной репликации (благодаря индукции интерферона), но и вмешиваться непосредственно в процессы вирусного морфогенеза. Последнее может достигаться при взаимодействии препарата с вирусным белком М1 [4] либо с цитоплазматическими доменами гемагглютинина и нейраминидазы, взаимодействие которых с белком М1 также играет решающую роль в определении морфологии вирионов [3].

Учитывая полученные данные, можно говорить о меглума акридонате (циклофероне) как о препарате комплексного механизма действия, воздействующем как на активность системы врожденного иммунитета хозяи-

на, так и – возможно, опосредованно – на процессы собственно вирусного морфогенеза, снижая инфекционность вирусного потомства.

## ВЫВОДЫ

1. Применение меглума акридоната (циклоферон) при экспериментальной гриппозной инфекции приводит к ограничению очагов постгриппозной пневмонии с нормализацией структуры респираторных отделов легких независимо от чувствительности или устойчивости возбудителя к противовирусным химиопрепаратам.

2. При морфологическом исследовании возбудителя, выделенного от животных, получавших меглума акридоната, преобладают морфологически измененные формы вирусов с дефектами поверхностных белков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. О. В. Бухарин, Д. А. Кириллов, Н. В. Шеенков, В. А. Кириллов, *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.*, № 3, 8 – 10 (2005).
2. М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов, А. Л. Коваленко, *Антибиот. и химиотер.*, № 3 – 4 (53), 36 – 45 (2008).
3. А. Ali, R. T. Avalos, E. Ponimaskin, D. P. Nayak, *J. Virol.*, **74**(18), 8709–8719 (2000).
4. S. V. Bourmakina, F. Garcia-Sastre, *J. Gen. Virol.*, **84**, 517–527 (2003).
5. B. G. Hale, R. E. Randall, J. Ortyн, D. Jackson, *Journal of Gen. Virology*, **89**, 2359–2376 (2008).
6. M. I. Nelson, L. Simonsen, C. Viboud, M. Miller, E. C. Holmes, *Virology*, **388**, 270–278 (2009).
7. C. Scholtissek, G. Quack, H. D. Klenk, R. G. Webster, *Antiviral Res.*, **37**, 83 – 95 (1998).
8. T. G. Sheu, V. M. Deyde, M. Okomo-Adhiambo, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, **52**(9), 3284 – 92 (2008).
9. M. Woodhead, D. Lavanchy, S. Johnston, et al., *Int J Clin Pract.*, **54**(9), 604 – 10 (2000).

Поступила 21.02.11

## EFFECT OF ANTIVIRAL DRUGS WITH VARIOUS MECHANISMS OF ACTION ON MORPHOGENESIS OF INFECTION CAUSED BY EXTREMELY PATHOGENIC INFLUENZA VIRUS STRAINS IN ANIMALS

V. V. Zarubaev, O. I. Kiselev, N. A. Kalinina, A. L. Kovalenko, A. V. Garshinina, A. K. Sirotkin, S. V. Belyaevskaya, and M. G. Romantsov

Institute of Influenza, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Prof. Popova 9, St. Petersburg, 199022, Russia

The effect of meglumine salt of acridonoacetic acid (cycloferon) on the *in vivo* morphogenesis of influenza infection caused by viruses of different origin (avian, swine and human) and variable susceptibility to antivirals (rimantadine and oseltamivir) has been studied. The administration of cycloferon results in stimulation of the immune response, restriction of the foci of post-influenza pneumonia, and normalization of the structure of respiratory zones independently of the susceptibility or resistance of infectious virus to the drugs. Among virions formed in the lungs of cycloferon-treated mice, prevalence of irregular-shaped virions with defects of surface glycoproteins was observed. The data obtained suggest that cycloferon is a drug with the complex mechanism of activity.

**Key words:** Influenza, post-influenza (viral) pneumonia, cycloferon, susceptibility to antiviral drugs