

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-643-649

## Перспективы использования индукторов интерферона на основе двуспиральной РНК для лечения вирусных и бактериальных инфекций

О.А. Радаева<sup>1</sup>, А.В. Таганов<sup>2,3</sup>, Е.А. Рогожина<sup>3,4</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия<sup>3</sup>ГК «Промомед», Москва, Россия<sup>4</sup>РТУМИРЭА, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрена роль системы интерферонов в защите от инфекций преимущественно вирусной природы. Патогенетически обоснован эффект препаратов на основе двуспиральной РНК (дсРНК), используемых в качестве индукторов интерферонов (ИИ). Основным достоинством ИИ является широкий потенциал противовирусной активности, в основе которой лежат иммуномодулирующий и вторичный этиотропный эффекты. Включение ИИ так называемого «раннего типа» (продукция ИФН начинается уже через 2–6 ч после введения) в терапевтические схемы способствует своевременному и адекватному иммунному ответу и позволяет получить терапевтический эффект. Несмотря на длительно сохраняющийся интерес к природной дсРНК, несовершенство описанных способов ее получения послужило толчком к поиску и разработке методов, обеспечивающих получение эффективного и безопасного продукта. Новая технология производства РНК двуспиральной натриевой соли позволила получить активную фармацевтическую субстанцию, свободную от бактериальных эндотоксинов, а также минимизировать содержание родственных примесей, что значительно повышает безопасность. Инновационные решения позволили получить современный индуктор интерферона на основе дсРНК, что значительно расширяет возможности интерферонотерапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** противовирусные препараты, интерфероны, индукторы интерферонов, радамин виро, рибонуклеонат натрия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Радаева О.А., Таганов А.В., Рогожина Е.А. Перспективы использования индукторов интерферона на основе двуспиральной РНК для лечения вирусных и бактериальных инфекций. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(11):643–649. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-643-649.

## Prospects of using interferon inducers of the double stranded RNA type for the treatment of viral and bacterial infections

O.A. Radaeva<sup>1</sup>, A.V. Taganov<sup>2,3</sup>, E.A. Rogozhina<sup>3,4</sup><sup>1</sup>N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation<sup>2</sup>Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>CG Promomed, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup>Russian Technological University — Moscow Institute of Radio Engineering, Electronics and Automation (MIREA), Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The article highlights the role of the interferon system in the host defense against infections, primarily those caused by viral agents. The authors explain the effect of double stranded RNA (dsRNA)-based products used as interferon inducers (II) from a pathogenesis standpoint. The key advantage of interferon inducers is a broad spectrum of antiviral activity based on immunomodulating and secondary etiotropic effects. The addition of the so-called early-type II (the production of interferon occurs 2 — 6 hours after administration) to the treatment schemes promotes a timely and adequate immune response and helps to achieve a therapeutic effect. Despite a long-standing interest in the natural dsRNA, the imperfection of the described methods of its synthesis provided the impetus for finding and developing techniques aimed at creating an efficient and safe product. A novel technology of sodium ribonucleinate production enabled to receive an active bacterial endotoxin-free pharmaceutical substance and to minimize the concentration of related impurities which considerably increased the product safety. The innovative solutions underpinning the production of an advanced interferon inducer of the double stranded RNA type will significantly expand the potential applications of interferon therapy.

**KEYWORDS:** antivirals, interferons, interferon inducers, Radamin Viro, sodium ribonucleinate.

**FOR CITATION:** Radaeva O.A., Taganov A.V., Rogozhina E.A. Prospects of using interferon inducers of the double stranded RNA type for the treatment of viral and bacterial infections. Russian Medical Inquiry. 2022;6(11):643–649 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-643-649.

### ВВЕДЕНИЕ

Новый вектор развития вирусологии связывают с открытием «феномена невосприимчивости», впоследствии названного «вирусной интерференцией», суть которого

заключается в подавлении размножения вируса, если клетка предварительно была инфицирована другим вирусом. Это открытие сделали в середине прошлого века А. Isaacs и М. Edney в эксперименте с куриным эмбрионом, когда

исследователи обнаружили явление интерференции между инактивированным и активным вирусами гриппа. Был описан механизм этого феномена и его взаимосвязь с особым противовирусным белком «интерфероном», который, по мнению авторов, был меньше, чем иммуноглобулины, и подавлял активность различных вирусов [1–3].

В каждой клетке организма человека функционирует система интерферонов (ИФН), задача которой заключается в защите от вирусного воздействия посредством блокирования его внутриклеточного размножения. Алгоритм противовирусной защиты в системе ИФН включает индукцию, продукцию, действие различных типов ИФН.

## ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА ОТ ИНФЕКЦИИ. Роль ИФН

Представляя собой первую линию защиты организма от инфекции, ИФН на ранних стадиях инфекционного процесса начинают выполнять свою защитную функцию, в том числе посредством контрольно-регуляторных механизмов, а также усиливая действие лимфоцитов врожденного, а позже и адаптивного иммунитета. В ответ на вторжение чужеродных агентов (вирусы и др.) ИФН, являющиеся цитокинами, демонстрируют широкий диапазон противовирусной активности, подавляя размножение вирусов и обеспечивая защиту неинфицированных клеток. В исследованиях, посвященных изучению действия ИФН, установлено, что снижение их выработки вызывает нарушение иммунного гомеостаза, обусловленное дисбалансом взаимодействия иммунокомпетентных клеток, что в свою очередь приводит к ослаблению защитных механизмов и способствует развитию инфекционного процесса [4, 5].

Семейство рецепторов, распознающих двуспиральную РНК (дсРНК), представлено Толл-подобными рецепторами (TLR), которые относятся к трансмембранным сигнальным рецепторам, связывающим путем лиганд-рецепторного взаимодействия участки (консервативные) молекул вирусов и бактерий. Главную роль в идентификации вирусных дсРНК и передаче сигнала играет TLR 3-го типа (TLR3). TLR3 экспрессируется различными клетками иммунной системы и соматическими клетками (дендритные клетки, макрофаги, натуральные киллеры, Т-лимфоциты, фибробласты, астроциты, гепатоциты и др.) [6, 7]. В результате взаимодействия TLR3 с дсРНК происходит его димеризация, что приводит к его активации и, как следствие, к запуску внутриклеточных сигнальных путей и активации генов ИФН I типа и провоспалительных цитокинов [8, 9].

Индукцируемый клетками ИФН, в свою очередь, усиливает транскрипцию генов ИФН-зависимых ферментов, обуславливающих реализацию противовирусного ответа, в котором основными ферментами являются 2',5'-олигоденилатсинтетаза (OAS), РНКазы L (RNase L) и протеинкиназа R (PKR), чья активность напрямую связана с наличием в клетке дсРНК. Активированная дсРНК OAS катализирует образование коротких олигоденилатов, которые при взаимодействии с RNase L переводят ее в активную форму, разрушающую геномную вирусную РНК, препятствуя образованию вирусных белков, что приводит к подавлению репликации вирусов в клетках [10].

Интерфероновая защита реализуется посредством индукции трех различных типов ИФН: ИФН I типа ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega$ ),

ИФН II типа ( $\gamma$ ), ИФН III типа ( $\lambda$ ). Антивирусная активация развивается не только в клетке, пораженной вирусом, но и в окружающих ее клетках за счет продукции ИФН стимулированной клеткой [11, 12].

Типы ИФН имеют свои отличия и особенности. Так, ИФН- $\alpha$  (семейство из 20 полипептидов, состоящих из 166 аминокислотных остатков) кодируется 24 различными генами, а ИФН- $\beta$  — одним геном. ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$  взаимодействуют с одним рецептором, CD118, тогда как ИФН- $\gamma$  (кодирующий ген расположен на 12-й хромосоме) имеет «свой» специфический клеточный рецептор, т. е. отсутствует гомология между геном ИФН- $\gamma$  и генами ИФН I типа [11, 13].

Доказанная роль ИФН в блокировании инфекционных процессов и присутствие потенциально активных генов ИФН практически во всех клетках человеческого организма обеспечивает возможность «подключения» собственных (индуцированных) ИФН, что и определило новый вектор развития интерферонотерапии [5, 14, 15]. Перечень противовирусных препаратов для применения в медицинской практике значительно расширился с момента внедрения в терапевтические схемы индукторов ИФН (ИИ), действие которых основано на стимуляции выработки собственного (эндогенного) ИФН [4, 5].

В медицинской практике ИИ используют как в монотерапии, так и в комплексном лечении. Одним из вариантов развития линейки ИИ стало создание препаратов — имитаторов вирусных частиц (нуклеиновой кислоты), среди которых наиболее соответствующими требованиям эффективности и безопасности оказались синтетические полинуклеотиды — дсРНК [15–17].

Интерферонотерапия с использованием как ИИ, так и рекомбинантных ИФН позволяет добиваться высокого терапевтического результата, а в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами способствует более быстрой положительной динамике патологического процесса. Например, комбинация ИИ и противовирусных препаратов (синтетические аналоги пуриновых нуклеозидов) обеспечивает потенцированный эффект, что позволило повысить эффективность лечения вирусных заболеваний [15–17].

Фармацевтическая индустрия поставляет на рынок различные варианты ИФН (экзогенных), представляющих собой белковые соединения, которые наряду с терапевтическим воздействием могут вызывать нежелательные явления со стороны различных органов и систем (нервная, сердечно-сосудистая системы, желудочно-кишечный тракт и др.) при парентеральном введении, а при частом введении (особенно в больших дозах) провоцируют выработку антиинтерфероновых антител [5].

Накопленные к настоящему времени данные показывают, что ИИ дсРНК, рибонуклеонат натрия, являясь мультиклональным стимулятором, индуцирует синтез ИФН несколькими клеточными популяциями (клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы, гранулоциты, нейтрофилы, клетки эндотелия и фибробласты) и характеризуется высокой активностью (специфической) и безопасностью [15].

Двуспиральная РНК служит активным индуктором ИФН- $\alpha$  (лимфоцитарный) и ИФН- $\beta$  (фибробластный) и при парентеральном введении индуцирует выработку большого количества ИФН, необходимого для формирования длительной противовирусной защиты ор-

ганизма, а также влияет на альтернативные механизмы функционирования системы иммунитета (клеточного и гуморального) [15, 17, 18].

Эндогенные ИФН, вырабатываемые в ответ на введение ИИ, имеют ряд преимуществ перед экзогенными (рекомбинантными): не стимулируют выработку антител к ИФН; более длительно действуют на организм; оказывают не только терапевтический, но и профилактический эффект; не требуют частого введения, что особенно значимо в контексте фармакоэкономики [19]. Образование эндогенных ИФН регулируется системой цитокинового контроля, который исключает переизбыток ИФН, угнетение синтеза собственных ИФН, возможность повреждающего действия на клетки и ткани организма, что определяет целесообразность применения ИИ в контексте безопасности. Еще одним конкурентным преимуществом ИИ можно считать эффект усиления противовоспалительного потенциала нейтрофильных гранулоцитов за счет усиления генерации ими активных форм кислорода и, как следствие, повышение противовирусных и антибактериальных свойств крови [15, 17, 19–23].

## Двуспиральные РНК — индукторы ИФН. Опыт клинического применения

Основным источником чужеродной дсРНК в клетках являются вирусы, при этом двуспиральные формы РНК в естественных условиях представляют собой либо собственно геном вируса, либо возникают в ходе вирусного репродуктивного цикла [24].

Двуспиральные РНК обладают регуляторными функциями в отношении индукции ИФН и ряда других механизмов врожденного иммунитета [25, 26]. Природная дсРНК, выделенная из киллерного штамма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, является ИИ, обладает противовирусными, иммуномодулирующими свойствами. Ответ организма на вирусное вторжение и введение экзогенной дсРНК имеет общие закономерности (узнавание, инициация внутриклеточных сигнальных путей), что и обратило внимание исследователей на двуспиральные полирибонуклеотиды как активные фармацевтические субстанции (АФС) с целью создания эффективных противовирусных препаратов [27, 28].

Двучепочечные комплексы полирибонуклеотидов Поли(И)-поли(Ц) являются более эффективными ИИ, так как демонстрируют выраженную антивирусную активность по сравнению с поли(А)-поли(Ц) [16].

Природные дсРНК представляют собой репликативные формы РНК, выделенные из фагов и дрожжей [7, 8, 27, 28].

Эффективность и безопасность применения натриевой соли дсРНК в качестве ИИ в медицинской практике подтверждены экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями.

Так, в экспериментальном исследовании показано, что использование дсРНК вызывает синтез ИФН в сыворотке крови кроликов уже в первые часы после введения («ранняя» продукция ИФН (7000 ИЕ/мл) через 6 ч после введения), позже модулирует активность клеток иммунной системы и влияет на развитие специфического иммунного ответа [17, 29].

В экспериментальном исследовании установлено, что дсРНК, выделенная из дрожжей *S. cerevisiae*, увеличивает экспрессию TLR3 и активность ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , ОАС (в макрофагах мышей) в условиях как *in vitro*, так и *in vivo*.

Максимальный уровень транскрипционной активности перитонеальных макрофагов мышей в первые часы после введения дсРНК в эффективной противовирусной дозе (0,5 мг/кг) был отмечен для генов ИФН- $\alpha$  [7].

В эксперименте на клеточных культурах и в условиях *in vivo* с использованием разных видов животных и вирусов регистрировали противовирусную устойчивость под действием ИИ (дсРНК) при однократном введении, варьировавшую от 40% до 100% (в зависимости от вирусной модели и объекта исследования) [17].

Раннее включение в процесс выработки собственных ИФН ИИ «раннего типа» (дсРНК) позволяет получить быстрый терапевтический результат, что и было продемонстрировано в клиническом исследовании: у 93% обследованных регистрировали повышение титров ИФН- $\alpha$  в сыворотке крови в течение первых часов до 8–64 ИЕ/0,1 мл сыворотки, что и позволяет отнести дсРНК к ИИ «раннего типа» [17].

В клинике ИИ на основе дсРНК использовали при комплексном лечении больных с ограниченной склеродермией. На фоне положительного лечебного эффекта было установлено стимулирующее влияние на функционирование эндогенного ИФН (увеличение показателя на 99,7%), при этом положительная реакция ингибирования антител отмечалась у 62,1% пациентов, что вдвое выше, чем до лечения [30].

Использование ИИ (дсРНК) для купирования поствакцинальных осложнений после оспопрививания способствовало нормализации биохимических показателей крови на протяжении всего срока наблюдения и характеризовалось практически полным подавлением репродукции вакцинального вируса во внутренних органах [31].

Целесообразность применения ИИ на основе дсРНК с целью повышения терапевтического эффекта и, как следствие, включение в схему лечения герпетических и хламидийных урогенитальных инфекций базируется на данных об эффективности и безопасности, полученных в ходе клинических исследований.

Высокую эффективность ИИ на основе дсРНК наблюдали при лечении 785 больных смешанными урогенитальными инфекциями (сочетание хламидиоза, герпеса и др.). Регресс клинических проявлений наступил у 68,6% пациентов, у 93% регистрировали нормализацию иммунного статуса в целом и показателей ИФН в частности [17]. Было доказано, что применение у больных с хроническим сальпингоофоритом иммуномодулирующей терапии ИИ на основе дсРНК улучшало показатели Т- и В-клеточного звена иммунитета, при этом происходила коррекция фагоцитарного индекса до контрольных значений [32].

В Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии наблюдали 574 женщины и 384 мужчины детородного возраста с урогенитальными инфекциями (69,1% — хламидийная инфекция, 61,1% — вирус простого герпеса), которые получали ИИ (дсРНК) в составе комплексной терапии. Результатом лечения стали увеличение количества Т- и В-лимфоцитов, а также нормализация интерферонового статуса у 93% пациентов [17].

Включение ИИ на основе дсРНК в комплексную терапию беременных женщин, страдающих смешанной генитальной инфекцией — хламидиозом в сочетании с уреоплазмозом и бактериальным вагинозом, позволило добиться положительных результатов лечения у 89,4% беременных, что свидетельствует о целесообразности подобно-



го комплексного воздействия [17]. При использовании ИИ (дсРНК) в комплексном лечении 106 пациентов (мужчин), больных урогенитальным хламидиозом (моноинфекции у 64 (60,4%) человек, сочетание с другими урогенитальными инфекциями у 42 (39,9%) человек), этиологическое излечение было достигнуто у 67 (84,8%) пациентов [17].

В Хабаровском кожно-венерологическом диспансере использовали ИИ (дсРНК) при лечении урогенитального герпеса и хламидийной инфекции мочеполовой сферы у мужчин и женщин. Под наблюдением находились 62 пациента с генитальным герпесом (из них 22 супружеские пары), 38 — с хламидийной инфекцией (из них 14 супружеских пар), 21 — с микоплазменной инфекцией (из них 8 супружеских пар). У 14 пациентов (7 супружеских пар) отмечали отсутствие рецидивов в течение 1,5 года после 3 курсов лечения. У больных хламидиозом в 88% наблюдений наступило излечение [17].

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ ПРЕПАРАТОВ ИИ (дсРНК)

Природные дсРНК — одни из важнейших медиаторов, обеспечивающих индукцию ИФН в ответ на вирусную инфекцию в организме, при этом дсРНК вызывают индукцию всех типов ИФН. Терапевтический потенциал дсРНК является перспективным объектом для создания на их основе противовирусных, антибактериальных, противовоспалительных и противоопухолевых препаратов, а также средств для повышения неспецифической защитной реакции и снижения восприимчивости организма к действию патогенных агентов различной природы [26, 33].

Источниками дсРНК могут являться РНК-содержащие вирусы растений и животных, а также некоторые микроорганизмы и дрожжи, в частности так называемые киллерные штаммы вида *S. cerevisiae* [27]. Несмотря на большой интерес к природной дсРНК, описанные способы ее получения недостаточно эффективны и требуют совершенствования.

Сложности в выделении дсРНК из киллерных штаммов *S. cerevisiae* состоят в разработке такого способа разрушения клеточных стенок дрожжей, который должен быть достаточно эффективным для извлечения максимального количества дсРНК из клетки и при этом достаточно мягким, чтобы сохранить неизменной структуру дсРНК. Другой проблемой, стоящей перед исследователями, является необходимость разработки технологии очистки дсРНК, способной давать продукт с минимальным содержанием примесей (в том числе родственных примесей белка и ДНК), сохраняя высокий выход продукта и не приводя к повышению стоимости препарата.

Известны способы экстракции РНК из клеток дрожжей *S. cerevisiae*, основанные на кипячении клеточной суспензии в различных водных растворах, в том числе в водных растворах олеата натрия (патент РФ № 2522900), олеиновой кислоты, оттитрованной щелочью (патент РФ № 2435862, патент РФ № 2510854, патент РФ № 2403288, патент РФ № 2392329), додецилсульфата натрия с добавлением (патент РФ № 2302464) или без добавления (патент РФ № 2430969) литических агентов, а также в водном растворе 2-этилгекрановой кислоты, содержащем 0,1–0,5 М раствор

натрия хлорида (патент SU № 936701). Недостатком данных способов является необходимость нагревания суспензии дрожжей до температур, превышающих 70 °С, или кипячения, поскольку в процессе подобного рода термической обработки происходит разрушение водородных связей между пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, ответственными за образование двуспиральной структуры РНК и, как следствие, ее денатурация.

Другие способы экстракции РНК из клеток дрожжей, не включающие в себя этапы термической обработки суспензии, например разрушение клеток дрожжей в буфере путем обработки додецилсульфатом натрия в концентрации 1,0% при 20–30 °С и хлороформом в концентрации до 25% при 20–30 °С (патент РФ № 2722731) являются малоэффективными, поскольку для разрушения белково-полисахаридных комплексов и липидов, входящих в состав клеточной стенки дрожжей, использования одних лишь химических агентов недостаточно.

При производстве АФС препарата РАДАМИН®ВИРО используется запатентованный способ экстракции РНК из клеток киллерного штамма *S. cerevisiae* (патент РФ № 2781832), основанный на комбинации механического (гомогенизация под давлением 600–1400 бар) и ферментативного (использование фермента зимолитина) способов разрушения клеточных стенок. Состав буферного раствора, в котором суспендируются клетки в процессе гомогенизации, способствует стабилизации структуры РНК и разрушению РНК-белковых комплексов, что позволяет увеличить чистоту и выход продукта.

В РФ зарегистрирован лекарственный препарат РАДАМИН®ВИРО (дсРНК), при производстве которого применена инновационная запатентованная методика очистки дсРНК (патент РФ № 2781833), включающая в себя в том числе и поэтапное фракционирование в растворах с различными концентрациями хлорида лития, а также несколько этапов депротенизации, что позволяет добиться высокого качества и безопасности препаратов, минимизируя содержание примесных ДНК и белков. Инновационные технологии позволили улучшить характеристики ИИ, соответствующие высоким требованиям, предъявляемым к данной группе противовирусных препаратов.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что РНК двуспиральной натриевой соль, полученная по новой технологии из киллерных штаммов дрожжей *S. cerevisiae*, проявляет высокую терапевтическую и профилактическую активность в отношении вирусов (в том числе коронавируса, включая SARS-CoV-2), что подтверждено экспериментальным исследованием, на основании которого получены патентные решения на изобретения (патент РФ № 2781832).

РАДАМИН®ВИРО, основу которого составляет разработанная по новой методике АФС, являясь ИИ «раннего типа», обладает высокой терапевтической эффективностью и благоприятным профилем безопасности, необходимость которых продиктована современными требованиями в контексте повышения результативности лечения!

♦ стимулирует образование эндогенных ИФН I (ИФН-α, ИФН-β) и ИФН II (ИФН-γ) типов, которые являются важнейшими цитокинами иммунного ответа;

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата РАДАМИН®ВИРО (Электронный ресурс). URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2e3ad776-6616-4e43-99c1-3133cd95b280](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2e3ad776-6616-4e43-99c1-3133cd95b280).

- ♦ индуцирует дифференцировку миелоидных клеток;
- ♦ стимулирует фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов;
- ♦ активирует NK-клетки, усиливает Т-хелперный ответ 1-го типа, таким образом запуская врожденный и адаптивный иммунный ответ;
- ♦ обеспечивает высокую защиту организма уже на ранних стадиях заражения вирусными или бактериальными инфекциями;
- ♦ подавляет репродукцию вирусов и различных микроорганизмов (в том числе хламидий) на клеточном уровне;
- ♦ препятствует развитию инфекционного процесса за счет активации неспецифической резистентности организма;
- ♦ оптимизирует воспалительные реакции;
- ♦ обладает выраженным противовоспалительным действием;
- ♦ опосредованно стимулирует репаративные и регенераторные процессы в организме;
- ♦ произведен по инновационной технологии (высокая степень очистки).

В терапевтических дозах препарат хорошо переносится, не обладает мутагенным, тератогенным, эмбриотоксическим, канцерогенным действием, сенсибилизирующими, кумулятивными и местно-раздражающими свойствами, что обеспечивает высокий уровень безопасности лекарственного препарата, обусловленный в том числе использованием современных технологий производства. Все вышеперечисленные преимущества и терапевтические свойства позволяют рассматривать РАДАМИН®ВИРО как перспективный препарат для медицинской практики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система ИФН выступает первой линией защиты в борьбе с инфекционными агентами преимущественно вирусной природы. Препараты, относящиеся к группе индукторов эндогенного ИФН на основе дсРНК, обладают высоким потенциалом защиты организма человека от вирусов и ряда бактерий за счет активации и нормализации работы собственной иммунной системы. Несомненным их преимуществом можно считать отсутствие рисков, ассоциированных с введением экзогенных ИФН, также используемых в составе интерферонотерапии вирусных инфекций. При этом стремление к повышению эффективности данной группы препаратов при минимизации риска развития нежелательных явлений стимулировало поиск методов обработки сырья, обеспечивающих получение более чистой, а значит, более безопасной АФС, удовлетворяющей всем предъявляемым к ней требованиям. Современные технологии, используемые, например, при производстве АФС препарата РАДАМИН®ВИРО, позволили получить высокоочищенный биологический продукт, что существенно повышает безопасность препарата и открывает широкие перспективы его использования в клинической практике. ▲

## Литература

1. Isaacs A., Edney M. Interference between inactive and active influenza viruses in the chick embryo. I. Quantitative aspects of interference. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1950;28(2):219–230. DOI: 10.1038/icb.1950.20.
2. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond Biol Sci.* 1957;147(927):258–267.

3. Isaacs A., Lindenmann J., Valentine R.C. Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc R Soc Lond Biol Sci.* 1957;147(927):268–273.
4. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
5. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.; 2005.
6. Matsumoto M., Seya T. TLR3: interferon induction by double-stranded RNA including poly(I:C). *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(7):805–812.
7. Батенева А.В., Гамалей С.Г., Лебедев Л.Р., Даниленко Е.Д. Стимулирующее влияние дрожжевой двуспиральной РНК на активность генов белков системы интерферона. *Медицинская иммунология.* 2020;22(6):1155–1162. DOI: 10.15789/1563-0625-SEO-2082.
8. Даниленко Е.Д., Сысоева Г.М., Рослякова Е.Ю. и др. Влияние L- и M-форм двуспиральных РНК из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* на функцию фагоцитов. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2010;4(32):39–42.
9. Dunlevy F., McElvaney N.G., Greene C.M. TLR3 sensing of viral infection. *Open Infect Dis J.* 2010;4:1–10.
10. Gantier M., Williams B. The response of mammalian cells to double-stranded RNA. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007;18(5–6):363–371. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2007.06.016.
11. Вавиленкова Ю.А. Современные представления о системе интерферона. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2012;2:74–82.
12. *Medical microbiology.* Baron S., ed. 4<sup>th</sup> ed. University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Ch. 49.
13. Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. *Клиническая медицина.* 2015;4:16–24.
14. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol.* 2008;89(Pt 1):1–47. DOI: 10.1099/vir.0.83391-0.
15. Иммуноterapia: руководство для врачей. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
16. Полосков В.В., Ершов Ф.И. Активаторы синтеза эндогенных интерферонов (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017;1(18):188–192.
17. Сборник материалов «Круглого стола» научной конференции «Применение ридостина для лечения вирусных и бактериальных инфекций и перспективы использования при заболеваниях неинфекционной природы». Бердск; 1998.
18. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: справочник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
19. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А. и др. Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней. *Антибиотики и химиотерапия.* 2018;63(3–4):28–36.
20. Соколова Т.М. Иммунное узнавание вирусных нуклеиновых кислот приводит к индукции интерферонов и воспалительных цитокинов. В кн.: сборник научных статей «Интерферон-2011». М.; 2012:52.
21. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Вахитова Л.Ф. и др. Индукторы интерферона в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(3):103–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108.
22. Халдин А.А., Игнатъев Д.В. Новый индуктор интерферона Кагоцел в терапии простого герпеса: возможности и перспективы. *Эффективная фармакотерапия. Дерматология и венерология.* 2011;2:14–18.
23. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. *Вопросы вирусологии.* 2018;63(1):10–18. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18.
24. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В., Ершов Ф.И. Стимуляция генов сигнальной трансдукции препаратами «Ридостин», «Циклоферон» и «Ингавирин». *Цитокины и воспаление.* 2015;14(2):26–34.

25. Масычева В.И., Даниленко Е.Д., Игнатъев Г.М. и др. Особенности формирования противовирусной устойчивости при местном применении индуктора интерферона ридостина. Вопросы вирусологии. 1997;42(3):126–129.
26. Yoneyama M., Fujita T. Recognition of viral nucleic acids in innate immunity. *Rev Med Virol.* 2010;20(1):4–22. DOI: 10.1002/rmv.633.
27. Даниленко Е.Д., Белкина А.О., Сысоева Г.М. Создание лекарственных препаратов на основе высокополимерных дуспиральных РНК для противовирусной и противоопухолевой терапии. *Биомедицинская химия.* 2019;65(4):277–293.
28. Цыпленкова Е.С., Сысоева Г.М., Шимица Г.Г. и др. Сравнительное исследование иммуномодулирующей активности индуктора интерферона дсРНК при разных способах введения. *Российский иммунологический журнал.* 2014;8(17):3:749–751.
29. Логинова С.Я., Щукина В.Н., Борисевич С.В. Изучение динамики и уровня накопления интерферона в сыворотке крови лабораторных животных. *Антибиотики и химиотерапия.* 2018;63(11–12):3–7.
30. Бахметьев А.А. Оптимизация лечения ограниченной склеродермии на основе комбинированного применения ридостина и низкоинтенсивного лазерного излучения: дис. ... канд. мед. наук. Курск; 2007.
31. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. и др. Купирование поствакцинальных осложнений после оспопрививания индукторами интерферона. *Антибиотики и химиотерапия.* 2010;55(1–2):6–11.
32. Конопля А.А., Петров С.В., Газазян М.Г., Гаврилюк В.П. Клинико-иммунологическая эффективность ридостина и эспалипона в лечении больных хроническим сальпингоофоритом. *Современные наукоемкие технологии.* 2005;7:47–48.
33. De Faria I.J., Olmo R.P., Silva E.G., Marques J.T. dsRNA sensing during viral infection: lessons from plants, worms, insects, and mammals. *J Interferon Cytokine Res.* 2013;33(5):239–253. DOI: 10.1089/jir.2013.0026.
14. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol.* 2008;89(Pt 1):1–47. DOI: 10.1099/vir.0.83391-0.
15. Immunotherapy: a guide for physicians. Khaitov R.M., Ataulkhanov R.I., Shulzhenko A.E., eds. 2<sup>nd</sup> ed. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).
16. Poloskov V.V., Ershov F.I. Activation of synthesis of endogenous interferon (review). *Drug development & registration.* 2017;(1):188–192 (in Russ.).
17. Collection of materials of the "Round table" of the scientific conference "The use of ridostin for the treatment of viral and bacterial infections and the prospects for use in diseases of a non-infectious nature." Berdsk; 1998 (in Russ.).
18. Ershov F.I. Antiviral drugs: a handbook. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2006 (in Russ.).
19. Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Soboleva L.A. et al. The Use of Interferon Inducers in an Infectious Disease Clinic. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2018;63(3–4):28–36 (in Russ.).
20. Sokolova T.M. Immune recognition of viral nucleic acids leads to the induction of interferons and inflammatory cytokines. In the book: collection of scientific articles "Interferon-2011". M.; 2012:52 (in Russ.).
21. Vakhitov H.M., Pikuza O.I., Vakhitova L.F., Zakirova A.M., Rizvanova F.F. Interferon inducers in prevention and treatment of respiratory infections in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2019;64(3):103–108 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108.
22. Khaldin A.A., Ignatiev D.V. New interferon inducer Kagocel in the treatment of herpes simplex: possibilities and prospects. *Effective pharmacotherapy. Dermatology and venereology.* 2011;2:14–18 (in Russ.).
23. Ershov F.I., Narovlyansky A.N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60<sup>th</sup> anniversary of the discovery of interferons. *Problems of Virology.* 2018;63(1):10–18 (in Russ.). DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18.
24. Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V., Ershov F.I. Stimulation of signaling transduction gene expression with drugs Ridostin, Cycloferon and Ingavirin. *Cytokines & inflammation.* 2015;14(2):26–34 (in Russ.).
25. Masycheva V.I., Danilenko E.D., Ignatiev G.M. Features of the formation of antiviral resistance in the local application of interferon inducer ridostin. *Voprosy virusologii.* 1997;42(3):126–129 (in Russ.).
26. Yoneyama M., Fujita T. Recognition of viral nucleic acids in innate immunity. *Rev Med Virol.* 2010;20(1):4–22. DOI: 10.1002/rmv.633.
27. Danilenko E.D., Belkina A.O., Sysoeva G.M. Development of drugs on the basis of high-polymeric double-stranded RNA for antiviral and antitumor therapy. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2019; 65(4):277–293 (in Russ.).
28. Tsyplenkova E.S., Sysoeva G.M., Shimina G.G. et al. Comparative study of immunomodulating activity of interferon inducer dsRNA using different routes of administration. *Russian Journal of Immunology.* 2014;8(17):3:749–751 (in Russ.).
29. Loginova S.J., Shchukina V.N., Borisevich S.V. The Study of the Dynamics and the Level of Accumulation of Interferon in the Serum of Laboratory Animals. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2018;63(11–12):3–7 (in Russ.).
30. Bakhmetiev A.A. Optimization of the treatment of limited scleroderma based on the combined use of ridostin and low-intensity laser radiation: thesis. Kursk; 2007 (in Russ.).
31. Loginova S.Y., Borisevich S.V., Maksimov V.A. et al. Interferon Inductor Cupping of Postvaccinal Complications After Variolation. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2010;55(1–2):6–11 (in Russ.).
32. Konoplya A.A., Petrov S.V., Gazazyan M.G., Gavriilyuk V.P. Clinical and immunological efficacy of ridostin and espalipon in the treatment of patients with chronic salpingo-oophoritis. *Sovremennyye naukoemykiye tekhnologii.* 2005;7:47–48 (in Russ.).
33. De Faria I.J., Olmo R.P., Silva E.G., Marques J.T. dsRNA sensing during viral infection: lessons from plants, worms, insects, and mammals. *J Interferon Cytokine Res.* 2013;33(5):239–253. DOI: 10.1089/jir.2013.0026.

## References



**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Радаева Ольга Александровна** — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»; 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68; ORCID iD 0000-0003-1383-2474.

**Таганов Алексей Викторович** — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; медицинский советник ГК «Промомед»; Россия, г. Москва, 129090, пр-т Мира, д. 13, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-5056-374X.

**Рогожина Екатерина Алексеевна** — соискатель кафедры биотехнологии и промышленной фармации РТУ МИРЭА; 119454, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 78; заместитель начальника отдела по разработкам новых технологий фармакологических субстанций ГК «Промомед»; Россия, г. Москва, 129090, пр-т Мира, д. 13, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-3325-2605.

**Контактная информация:** Таганов Алексей Викторович, e-mail: matis87177@yandex.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов:** А.В. Таганов и Е.А. Рогожина являются сотрудниками ГК «Промомед».

**Вклад авторов:** Радаева О.А. — разработка концепции статьи, сбор данных литературы; оформление и редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи; Таганов А.В., Рогожина Е.А. — перевод иностранных источников литературы, представление актуальной информации о современных разработках в области производства фармацевтических субстанций.

**Статья поступила** 29.08.2022.

**Поступила после рецензирования** 21.09.2022.

**Принята в печать** 14.10.2022.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Olga A. Radaeva** — Dr. Sc. (Med.), associate professor, Head of the Department of Immunology, Microbiology and Virology with the course of clinical immunology and allergology, Medical Institute, N.P. Ogarev Mordovia State University; 68. Bol'shevistskaya str., Saransk, 430005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1383-2474.

**Aleksey V. Taganov** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology with the course of cosmetology, the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute, Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; medical advisor of CG Promomed; 13-1, Mira av., Moscow, 129090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5056-374X.

**Ekaterina A. Rogozhina** — external PhD student of the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, Russian Technological University — Moscow Institute of Radio Engineering, Electronics and Automation (MIREA); 78, Vernadsky av., Moscow, 119454, Russian Federation; Deputy Head of the Department for the Development of Novel Pharmacological Substance Technologies, CG Promomed; 13-1, Mira av., Moscow, 129090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3325-2605.

**Contact information:** Aleksey V. Taganov, e-mail: matis87177@yandex.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**Conflict of interests:** A.V. Taganov and E.A. Rogozhina are employees of CG Promomed.

**Contribution of authors:** Radaeva O.A. — article concept development and literature data collection; manuscript preparation and editing; final article version approval; Taganov A.V., Rogozhina E.A. — translation of foreign publications, provision of the up-to-date information on the recent advances in pharmaceutical substances production.

**Received** 29.08.2022.

**Revised** 21.09.2022.

**Accepted** 14.10.2022.

# Индуктор эндогенных интерферонов I и II типов ( $\alpha, \beta, \gamma$ )



**Быстрое контролируемое действие**

Продукция интерферонов через 2-6 часов после введения и возврат к фоновым значениям в течение 2-х суток<sup>1</sup>

**Возможность комплексного лечения и профилактики**

Применение в комплексной терапии с антибиотиками и противовирусными средствами позволяет повысить эффективность лечения<sup>1</sup>

**Гибкие схемы терапии**

Грипп, ОРВИ – 1 инъекция, генитальный и опоясывающий герпес – 3 инъекции, инфекционные урогенитальные заболевания (в том числе хламидоз – 4 инъекции)<sup>1</sup>

## Механизм<sup>1</sup> действия Радамина Виро:

1

Оптимизация воспалительной реакции

2

Активация синтеза белков, тормозящих процесс производства вирусных копий в пораженных клетках

3

Стимуляция репаративных и регенеративных процессов

4

Активация неспецифической резистентности организма



<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению