

REFERENCES

1. Freydlin I.S. Modern trends in the development of Immunopharmacology. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal*. 2004; 1: 88–100. (in Russian)
2. Chereshnev V.A., Yushkov B.G., Klimin V.G., Lebedeva E.V. *Immunophysiology*. Ekaterinburg: UrO RAN; 2002. (in Russian)
3. Magaeva S.V., Morozov S.G. *Neuroimmunophysiology*. Moscow: Izdatelstvo GU NII biomeditsinskoy himii im. V.N. Orekhovicha RAMN; 2005. (in Russian)
4. Pal'tsev M.A., Kvetnoy I.M. *Guidelines for Neuroimmunoendocrinology*. Moscow: Meditsina; 2006. (in Russian)
5. Korneva E.A. *Meditsina XXI vek: nauchno-prakticheskiy zhurnal*. 2007; 5: 16–23. (in Russian)
6. Irwin M.R. Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery. *Brain Behav. Immunol.* 2008; 22 (2): 129–39.
7. Samotrueva M.A., Teplyy D.L., Tyurenkov I.N., Luzhnova S.A. Changes in emotional state under conditions of suppression of immunogenesis in mice and rats. Correction of disorders by the GABA-positive drugs. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal*. 2010; 2: 115–220. (in Russian)
8. Grazhdantseva N.N., Samotrueva M.A., Tyurenkov I.N., Khlebtsova E.B., Berestovitskaya V.M., Vasileva O.S. Immunotropic activity of Phenotropil and its composition with glutamic acid. *Farmatsiya*. 2010; 8: 38–40. (in Russian)
9. Davydova O.N., Boldyrev A.A. Glutamate receptors in the nervous and immune systems cells. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii*. 2007; 1 (4): 28–34. (in Russian)
10. Kryzhanovskiy G.N., Magaeva S.V., Makarov S.V., Sepiashvili R.I. *Neuroimmunopathology: Rukovodstvo*. Moscow: Meditsina; 2003. (in Russian)
11. Samotrueva M.A. Immune disorders in certain neuropsychiatric disorders. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 3: 14–24. (in Russian)
12. Petrov V.I., Tiurenkov I.N., Bagmetova V.V., Samotrueva M.A., Berestovitskaya V.M., Vasil'eva O.S. et al. *Substance with Antidepressant, Anxiolytic, Neuroprotective and Immunostimulatory Effects. Patent RF № 2429834*, 2011. (in Russian)
13. Volotova E.V., Mazina N.V., Kurkin D.V., Tyurenkov I.N. The neuroprotective effect of beta-phenylglutamic acid hydrochloride (RGPU-135) in rats under cerebrovascular insufficiency. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2013; 1: 40–2. (in Russian)
14. Khabriev R.U., red. *Guidelines for Experimental (Preclinical) Studies of New Pharmacological Agents*. 2nd ed., Rev. and add. Moscow: OAO "Izdatel'stvo "Meditsina"; 2005. (in Russian)

Received 15.12.13

ЦИТОКИНЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК

Горская Ю.Ф., Семенова Е.Н., Грабко В.И., Суслов А.П., Нестеренко В.Г.

**ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ “КАГОЦЕЛ®” ОКАЗЫВАЕТ МОДУЛИРУЮЩЕЕ
ДЕЙСТВИЕ НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ МЫШЕЙ ЛИНИИ
СВА, ФОРМИРУЮЩИЙСЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ КОМПЛЕКСА АНТИГЕНОВ
S. TYRPHIMURIUM IN VIVO**

ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, 123098, г. Москва

Известно, что вирусная инфекция нередко сопровождается бактериальной инфекцией. В данной работе изучено действие противовирусного препарата “Кагоцел®” на цитокиновый профиль (концентрация интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12, GM-CSF, интерферона- γ (IFN γ), фактора некроза опухоли α (TNF α)) сыворотки крови мышей линии СВА, формирующийся под действием комплекса антигенов S. typhimurium in vivo. Введение кагоцела® в использованной дозе (внутрибрюшинно, 30 мкг на мышью) через 1 ч вызывало умеренный (в 1,3–1,6 раза) подъем концентрации ИЛ-2, ИЛ-10, IFN γ , ИЛ-12, ИЛ-4 и TNF α в сыворотке крови мышей, а через 3, 7 и 23 ч практически не влияло на их уровень, что соответствует ранее полученным данным. Введение мышам антигенов S. typhimurium через 2 и 4 ч вызывало в сыворотке их крови повышение концентрации ИЛ-2 (соответственно в 1,8 и 3,3 раза), ИЛ-10 (в 4,7 и 2,9 раза), ИЛ-12 (в 2,4 и 3,7 раза), TNF α (в 1,3 и 1,6 раза), ИЛ-4 (в 1,3 раза через 4 ч), GM-CSF (в 2 раза через 4 ч), IFN γ (в 5,9 раз через 4 часа). Таким образом, через 4 ч после введения антигенов S. typhimurium по сравнению с 2 ч спектр цитокинов с повышенной концентрацией расширился, их уровень существенно повышался и достигал высоких значений. Через 20 ч после введения антигенов S. typhimurium уровень цитокинов сыворотки крови либо примерно соответствовал уровню контроля (ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-4), либо становился ниже его в 1,4–1,9 раза для остальных цитокинов (IFN γ , ИЛ-12, TNF α).

Предварительное введение кагоцела® перед введением антигенов S. typhimurium модулировало вышеуказанные изменения цитокинового профиля следующим образом: для одной группы цитокинов – ИЛ-10, ИЛ-4, GM-CSF и TNF α – снижало высокую (2 и 4 ч после введения антигенов S. typhimurium) концентрацию цитокинов и поднимало низкую концентрацию TNF α (имеющую место через 20 ч после введения антигенов S. typhimurium), в результате поддерживая их на уровне нормы или (ИЛ-10) выше уровня нормы; для другой группы цитокинов – ИЛ-2, IFN γ и ИЛ-12 – практически не влияло на высокий уровень (через 2 и 4 ч) после введения антигенов S. typhimurium и обеспечивало повышение сниженного через 20 ч после введения антигенов S. typhimurium содержания этих цитокинов до уровня, превышающего нормальный в 1,4–1,8 раза. Таким образом, кагоцел® оказывал разнонаправленное модулирующее действие на цитокиновый профиль сыворотки крови, формирующийся под действием бактериальных антигенов. Это может вносить вклад в его лечебный и профилактический эффект наряду с ранее показанной способностью стимулировать синтез IFN α и IFN β в течение нескольких дней.

Ключевые слова: кагоцел; цитокины сыворотки крови; иммуномодулирующее действие.

Gorskaya U.F., Semyonova E.N., Grabco V.I., Suslov A.P., Nesterenko V.G.

ANTIVIRUS PREPARATION KAGOCEL® EXERTS MODULATING MULTIDIRECTIONAL INFLUENCE ON BLOOD SERUM CYTOKINES PROFILE FORMING BY S. TYPHIMURIUM ANTIGEN COMPLEX INJECTION IN CBA MICE

Gamaleya Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Injection of interferon inducer Kagocel® to mice CBA (30 mkg per mouse) in 1 hour slightly increased (1,3–1,6 times) their blood serum cytokines concentrations IL 2,4, 10,12, IFN γ and TNF α but in 3, 7 and 23 hours practically did not change them. Injection of S. typhimurium antigen complex to mice CBA increased in 2 and 4 hours their blood serum cytokines concentrations – IL2 (respectively 1,8 and 3,3 times), IL10 (4,7 and 2,9 times), IL12 (2,4 and 3,7 times), TNF α (1,3 and 1,6 times) and in 4 hours – IL4 (1,3 times), GM-CSF (2 times), IFN γ (5,9 times). In 20 hours after S. typhimurium antigen complex injection blood serum cytokines concentrations corresponded to control level (IL-2, 4, 5, 10) or was lower than it 1,4–1,9 times (IFN γ , ИЛ-12, TNF α). Injection of Kagocel® to mice 3 hours before injection of S. typhimurium antigen complex modulated blood serum cytokines profile forming by the latter in following way: for IL-10, 4, GM-CSF and TNF α (Group 1) decreased high (2 and 4 hours after S. typhimurium antigen complex injection) cytokines levels and increased low TNF α concentration (in 20 hours after S. typhimurium antigen complex injection), keeping them all on the control level or above it for IL-10; for IL-2, IFN γ and IL-12 (Group 2) practically did not influenced on high cytokines concentrations (in 2 and 4 hours after S. typhimurium antigen complex injection) and increased their low concentrations (in 20 hours after S. typhimurium antigen complex injection) to level higher than normal in 1,4–1,8 times. On the whole it have been shown that Kagocel® exerts modulating multidirectional influence on blood serum cytokines profile forming by S. typhimurium antigen complex injection in CBA mice.

Key words: Kagocel®; blood serum cytokines; modulating action.

Введение. Известно, что вирусная инфекция нередко сопровождается бактериальной инфекцией. Выяснилось, что причиной такой сопутствующей бактериальной инфекции может быть взаимодействие вирусов и бактериальных клеток. Получены данные, согласно которым под влиянием вирусов может происходить частичное разрушение присутствующих в организме человека бактериальных биопленок, сопровождающееся поступлением бактерий в легкие и кровотоки [1]. Таким образом, становится ясной первостепенная роль противовирусных препаратов в предотвращении развития бактериальных инфекций как осложнений вирусных заболеваний. Антигены бактерий способны вызвать в крови подъем концентрации цитокинов в первые же несколько часов посредством активации мембранных (TLR) рецепторов [2]. В связи с этим представляется интересным выяснить, как противовирусный препарат “Кагоцел®” влияет на цитокиновый профиль сыворотки крови, формирующийся при введении бактериальных антигенов. Лекарственная форма кагоцела выпускается в виде таблеток, содержащих активное вещество кагоцел®, а также ряд вспомогательных веществ. Кагоцел применяют у детей и взрослых в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе и других респираторно-вирусных инфекциях, а также как лечебное средство при герпесе [3, 4]. Индукторы интерферона (IFN), к которым относится кагоцел®, обеспечивают продукцию эндогенного IFN в физиологической концентрации [3]. Показано, что кагоцел® вызывает продукцию IFN практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках [5, 8].

В данной работе была поставлена задача выяснить, как меняется уровень цитокинов в сыворотке крови (IFN γ , интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12, GM-CSF и фактор некроза опухоли α (TNF α)) у интактных мышей линии CBA через 2, 4, и 20 ч после введения животным комплекса антигенов S. typhimurium, а также у мышей, которым предварительно (за 1 и 3 ч) до введения комплекса антигенов S. typhimurium вводили 30 мкг кагоцела®.

Материал и методы. В работе использовали самцов мышей линии CBA массой 18–20 г, полученных из Центрального питомника лабораторных животных “Крюково”. Комплекс антигенов S. typhimurium (НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи) (200

мкг на мышь) и/или кагоцел® (30 мкг на мышь; соответствует суточной терапевтической дозе для человека) вводили внутривенно в 0,4 мл физиологического раствора, как описано ранее [9]. Кровь у мышей брали через 1, 3, 7 и 23 ч после введения кагоцела® и через 2, 4 и 20 ч после введения антигенов S. typhimurium. В части опытов кагоцел® и комплекс антигенов S. typhimurium вводили мышам последовательно в следующих комбинациях: 1) введение антигенов S. typhimurium через 1 ч после введения кагоцела®, забор крови через 2 ч после введения антигенов S. typhimurium, 2) введение антигенов S. typhimurium через 3 ч после введения кагоцела®, забор крови через 4 ч после введения антигенов S. typhimurium, 3) введение антигенов S. typhimurium через 3 ч после введения кагоцела®, забор крови через 20 ч после введения антигенов S. typhimurium. Сыворотку крови получали по стандартной методике [9] и использовали либо на следующий день, либо разливали на аликвоты и замораживали при -70°C. Непосредственно перед употреблением сыворотку размораживали. Содержание ряда цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12, GM-CSF, IFN γ и TNF α) определяли на приборе BioPlex с помощью набора соответствующих реагентов для мышей (BioRad, США), как было описано [9]. Результаты анализа обрабатывали с использованием прикладной компьютерной программы BioPlex Manager Software.

Данные, полученные в работе, статистически обрабатывали по методу Стьюдента; статистически достоверными считали отличия при $p \leq 0,05$. Результаты представлены в виде средних величин (полученных не менее, чем в трех опытах) с величиной отклонения ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение. Существуют данные, что у человека активные компоненты молекул кагоцела® стимулируют экспрессию генов регулирующего IFN фактора (Interferon Regulatory Factor) (IRF), вызывающего активацию генов IFN α и IFN β , расположенных в 9-й хромосоме человека, с последующим синтезом мРНК IFN α и IFN β . IFN α и IFN β в свою очередь стимулируют экспрессию IFN γ в Т-клетках [3, 8]. Экспрессия IFN регулирует протеины с антивирусной активностью через ISRE (IFN stimulated response element) [3, 4, 8].

В табл. 1 представлены результаты, где введение антигенов S. typhimurium проводили через 1 ч после введения кагоцела®, а забор крови – через 2 ч после введения антигенов S. typhimurium. Введение кагоцела® через 1 ч вызывало в сыворотке крови мышей умеренный подъем концентрации ИЛ-2, ИЛ-10, IFN γ и ИЛ-12 (соответственно в 1,4; 1,5; 1,6 и 1,5 раза), а также ИЛ-4 и TNF α (в 1,3 раза), а к моменту забора крови – через 3 ч – практически не влияло на уровень цитокинов в сыворотке крови, что соответствует ранее полученным данным. Введение антигена S. typhimurium через

Для корреспонденции: Горская Юлия Федоровна, e-mail: Uliya.Gorskaya@nearmedic.ru

For correspondence: Gorskaya Yuliya Fedorovna, e-mail: Uliya.Gorskaya@nearmedic.ru

Таблица 1
Концентрация (в пг/мл) цитокинов сыворотки крови мышей линии СВА через 2 ч после введения животным комплекса антигенов *S. typhimurium* с предварительным за 1 ч введением животным 30 мкг кагоцела® (1 ± 2 ч) (*M±m*)

Цитокин	Контроль	Антигены <i>S. typhimurium</i> (2 ч)	Кагоцел® (3 ч)	Кагоцел® + антигены <i>S. typhimurium</i> (1 + 2 ч)	Кагоцел® (1 ч)
ИЛ-2	10±1	18±2	10±1	11±1	14±2
ИЛ-5	14±1	15±1	16±2	15±4	15±1
ИЛ-10	82±15	389±20	86±10	262±18	124±21
GM-CSF	77±3	82±11	72±4	72±8	86±9
IFN γ	23±3	24±3	19±1	16±2	37±6
ИЛ-12	37±3	89±5	45±4	74±3	57±7
ИЛ-4	3,5±0,3	4,0±0,7	3,6±0,2	3,5±0,2	4,7±0,5
TNF α	219±28	282±20	184±23	249±19	293±82

2 ч вызывало в сыворотке крови повышение концентрации следующих цитокинов: ИЛ-2 (в 1,8 раза), ИЛ-10 (в 4,7 раза), ИЛ-12 (в 2,4 раза), TNF α (в 1,3 раза), оставляя без изменения концентрацию ИЛ-5, GM-CSF, ИЛ-4 и IFN γ . Предварительное введение кагоцела® за 1 ч перед введением антигенов *S. typhimurium* по сравнению с введением только антигенов *S. typhimurium* снижало концентрацию ИЛ-2 (в 1,6 раза, доводя ее до уровня нормы) и ИЛ-10 (в 1,5 раза, оставляя ее тем не менее выше нормального уровня в 3 раза) и практически не влияло на уровень ИЛ-12.

В табл. 2 представлены результаты, где введение антигенов *S. typhimurium* проводили через 3 ч после введения кагоцела®, а забор крови – через 4 ч после введения антигенов *S. typhimurium*. Из табл. 2 видно, что введение антигенов *S. typhimurium* через 4 ч вызывало в сыворотке крови повышение концентрации следующих цитокинов: ИЛ-2 (в 3,3 раза), ИЛ-10 (в 2,9 раза), GM-CSF (в 2 раза), IFN γ (в 5,9 раза), ИЛ-12 (в 3,7 раза), ИЛ-4 (в 1,3 раза), TNF α (в 1,6 раза); уровень ИЛ-5 практически не менялся. Таким образом, через 4 ч по сравнению с 2 ч спектр цитокинов с повышенной концентрацией расширялся, и их уровень повышался, за исключением ИЛ-10, максимальную концентрацию которого отметили через 2 ч после введения антигенов *S. typhimurium*. Введение кагоцела® за 7 ч (к моменту забора крови) (см. табл. 2) и за 3 ч (см. табл. 1) практически не влияло на уровень цитокинов в сыворотке крови. Предварительное введение кагоцела® за 3 ч перед введением антигенов *S. typhimurium* по сравнению с введением только антигенов *S. typhimurium* снижало концентрацию ИЛ-10 (в 1,8 раза, оставляя ее выше нормы в 1,6 раза), GM-CSF (в 1,7 раза, доводя ее практически до уровня нормы), ИЛ-4 (в 1,3 раза, доводя ее до уровня нормы) и TNF α (в 1,8 раза, также доводя ее до уровня нормы) и практически не влияло на уровень ИЛ-2, IFN γ и ИЛ-12.

Таким образом, Кагоцел® вызывал снижение до контрольного уровня TNF α и частичное снижение уровня ИЛ-10, вызванное введением антигенов *S. typhimurium*, не затрагивая величины концентраций ИЛ-2, IFN γ и ИЛ-12, которые остаются высокими. При этом, концентрации части цитокинов оказывались практически доведенными до уровня контроля (GM-CSF, ИЛ-4 и TNF α), а части (ИЛ-10) – превышали этот уровень.

Через 20 ч после введения антигенов *S. typhimurium* уровень цитокинов сыворотки крови либо примерно соответствовал уровню контроля (ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-4), либо становился ниже его: IFN γ (в 1,5 раза), ИЛ-12 (в 1,9 раза), TNF α (в 1,7 раза) (табл. 3). Введение только кагоцела® через 23 ч (см. табл. 3) и 3 ч (см. табл. 1) практически не влияло на уровень ИЛ-5, ИЛ-10, IFN γ , ИЛ-12,

TNF α по сравнению с таковым в контроле. Предварительное введение кагоцела® за 3 ч до последующего введения антигенов *S. typhimurium*, вызывало по сравнению с введением только антигенов *S. typhimurium* или уровнем в контроле повышение концентрации цитокинов в сыворотке крови: соответственно ИЛ-2 (в 2,5 и 1,8 раза), ИЛ-5 (в 1,5 и 1,3 раза), ИЛ-10 (в 1,4 и 1,5 раза), IFN γ (в 2,3 и 1,6 раза), ИЛ-12 (в 2,6 и 1,4 раза), ИЛ-4 (в 1,2 и 1,1 раза), TNF α (в 2,1 и 1,2 раза). Таким образом, при низком (ниже нормы) уровне цитокинов (20 ч после введения антигенов *S. typhimurium*) кагоцел® вызывал его повышение или примерно до уровня в контроле (ИЛ-5, ИЛ-4, TNF α), или выше, чем в контроле, в 1,8 раза (ИЛ-2) и в 1,4–1,6 раза (ИЛ-12, ИЛ-10, IFN γ).

Таким образом, предварительное введение кагоцела® перед введением антигенов *S. typhimurium* по сравнению с введением только антигенов *S. typhimurium* избирательно и неодинаково сказывалось на уровне цитокинов сыворотки крови. Полученные данные согласуются с данными о том, что кагоцел® является индуктором эндогенного IFN с одной стороны и иммуномодулятором – с другой [3–8]. Предварительное введение кагоцела® (до введения антигенов *S. typhimurium*) поддерживало в сыворотке крови на достаточно высоком уровне в основном Th1-цитокины (ИЛ-12, IFN γ , ИЛ-2), снижало высокую и поднимало низкую концентрацию ИЛ-10 и доводило до уровня в контроле концентрацию других цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, TNF α). Этот эффект имел место и в том случае, если к моменту введения антигенов *S. typhimurium* (через 3 ч), цитокиновый профиль, сформированный кагоцелом®, уже соответствовал уровню нормы. Следует, однако, учесть, что использованная в данной работе панель, не учитывала концентрации IFN α и IFN β . Между тем основным механизмом действия активного вещества кагоцела® является способность индуцировать продукцию IFN α и IFN β , обладающих высокой противовирусной активностью [7, 8]. При этом интерфероновый ответ организма на введение кагоцела® характеризуется продолжительной (до 4–5 сут) циркуляцией IFN в кровотоке, а IFN поддерживает иммунный ответ по Th1-типу.

Следует отметить, что избыточное повышение уровня провоспалительных цитокинов, в особенности TNF α , может оказывать разрушительное воздействие на ткани организма. Так, генетически закрепленное повышение уровня продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF α) всего в 1,5–2 раза наблюдается при тяжелом течении болезни Крона по сравнению с легким течением этого

Таблица 2
Концентрация (в пг/мл) цитокинов сыворотки крови мышей линии СВА через 4 ч после введения животным комплекса антигенов *S. typhimurium* с предварительным за 3 ч введением животным 30 мкг кагоцела® (3 + 4 ч) (*M±m*)

Цитокин	Контроль	Антигены <i>S. typhimurium</i> (4 ч)	Кагоцел® (7 ч)	Кагоцел® + антигены <i>S. typhimurium</i> (3 + 4 ч)
ИЛ-2	9±3	30±3	12±3	27±1
ИЛ-5	22±3	19±1	14±1	15±3
ИЛ-10	63±9	182±5	63±10	100±9
GM-CSF	80±14	156±6	68±8	90±12
IFN γ	20±4	118±12	18±4	99±6
ИЛ-12	30±6	110±10	32±6	96±14
ИЛ-4	2,6±0,1	3,5±0,5	2,4±0,2	2,6±0,3
TNF α	162±14	261±8	138±17	145±12

Таблица 3

Концентрация (в пг/мл) цитокинов в сыворотке крови мышей линии СВА через 20 ч после введения животным комплекса антигенов *S. typhimurium* с предварительным за 3 ч введением животным 30 мкг кагоцела® (3 + 20 ч) (*M±m*)

Цитокин	Контроль	Антигены <i>S. typhimurium</i> (20 ч)	Кагоцел® (23 ч)	Кагоцел® + антигены <i>S. typhimurium</i> (3 + 20 ч)
ИЛ-2	9±1	7±1	9±1	16±2
ИЛ-5	23±1	19±2	30±2	29±3
ИЛ-10	72±14	80±12	86±10	112±12
IFN γ	21±1	14±2	23±2	32±2
ИЛ-12	37±8	20±2	44±3	52±2
ИЛ-4	3,5±0,3	3,7±0,5	3,5±0,5	3,9±0,4
TNF α	181±11	106±12	201±17	225±14

заболевания [10]. Вместе с тем избыточное снижение концентрации провоспалительных цитокинов может осложнить течение иммунного ответа организма на антигены. Поэтому способность кагоцела® снижать вызванную бактериальными антигенами высокую концентрацию TNF α в сыворотке крови (через 4 ч после введения антигенов), а также поднимать сниженный уровень этого цитокина до контрольного уровня (через 20 ч после введения антигенов) может оказаться полезной в терапии инфекционных заболеваний.

В целом, из полученных данных следует, что лечебный и профилактический эффект кагоцела® наряду с ранее показанной способностью стимулировать синтез IFN α и IFN β в течение нескольких дней [7, 8] может быть обусловлен его модулирующим влиянием на цитокиновый профиль сыворотки крови, формирующийся под действием бактериальных антигенов.

ЛИТЕРАТУРА

- Marks L.B., Davidson B.A., Knight P.B. et al Interkingdom signalling induces *Streptococcus pneumoniae* biofilm dispersion and transition from asymptomatic colonization to disease. *Mbio. Asm. Org.* 2013, 4 (4): e00438–13.
- Abdelsadic A., Trad A. Toll-like receptors on the fork roads between innate and adaptive immunity. *Hum. Immunol.* 2011; 72 (12): 1188–93.
- Нестеренко В.Г., Наровлянский А.Н., Семенова Е.Н., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Кистенева Л.Б. и др. Эффективность препарата Кагоцел при лечении гриппа и острых респираторных вирусных заболеваний (ОРВЗ) у взрослых. *Russ. J. Immunol. Offic. J. Russ. Soc. Immunol.* 2004; 9 (Suppl. 1): 174–9.
- Полонский В.О., Оспельникова Т.П., Тутушкина Т.В., Мезенцева М.В., Шульженко А.Е., Нестеренко В.Г., Наровлянский А.Н. Кагоцел – новый отечественный индуктор интерферона. В кн.: *Интерферону – 50 лет: Материалы научно-практической конференции, 19–20 ноября 2007 года.* М.; 2007: 317–9.
- Ершов Ф.И. *Справочник «Антивирусные препараты».* М.; 1998: 147–57.
- Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина; 1996.
- Ершов Ф.И., Киселев О.И. *Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств).* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
- Оспельникова Т.П., Соколова Т.М., Колодяжная Л.В., Мироннова Т.В., Чкадуа Г.З., Ершов Ф.И. Механизмы действия препарата «Кагоцел» в клетках человека. В кн.: *Интерферон: 2–11. Сборник научных статей.* М.; 2012: 401–7.
- Горская Ю.Ф., Данилова Т.А., Лунин В.Г., Грабко В.И., Шаропова Н.Е., Нестеренко В.Г. Влияние сыворотки крови мышей, иммунизированных антигенами стрептококка группы А, на эффективность клонирования (ЭКО-Ф) стромальных клеток-предшественников (КОК-Ф) *in vitro*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2008; 12: 663–6.
- Lee J.C., Espell M., Anderson C.A. et al. Human SNP links differential outcomes in inflammatory and infectious disease to a FOXO3-regulated pathway. *Cell.* 2013; 155: 57–69.

Поступила 23.04.14

REFERENCES

- Marks L.B., Davidson B.A., Knight P.B. et al Interkingdom signalling induces *Streptococcus pneumoniae* biofilm dispersion and transition from asymptomatic colonization to disease. *Mbio. Asm. Org.* 2013, 4 (4): e00438–13.
- Abdelsadic A., Trad A. Toll-like receptors on the fork roads between innate and adaptive immunity. *Hum. Immunol.* 2011; 72 (12): 1188–93.
- Nesterenko V.G., Narovlyanskiy A.N., Semenova E.N., Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Kisteneva L.B. et al. Effectiveness of the drug Kagocel in the treatment of influenza and acute respiratory viral diseases (actual respiratory diseases) in adults. *Russ. J. Immunol. Offic. J. Russ. Soc. Immunol.* 2004; 9 (Suppl. 1): 174–9. (in Russian)
- Polonskiy V.O., Ospel'nikova T.P., Tutushkina T.V., Mezentseva M.V., Shulzhenko A.E., Nesterenko V.G., Narovlyanskiy A.N. The kagocel – new domestic interferon inducer. In: *Materials of scientific-practical conference, 19–20 November 2007 [V kn.: Interferonu – 50 let: Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii, 19–20 noyabrya 2007 g.]*. Moscow; 2007: 317–9. (in Russian)
- Ershov F.I. *Directory "Antiviral drugs."* Moscow; 1998: 147–57. (in Russian)
- Ershov F.I. *System interferon in norm and in pathology. [Sistema interferona v norme i pri patologii]*. Moscow: Meditsina; 1996. (in Russian)
- Ershov F.I., Kiselev O.I. *Interferons and their inducers (from molecules to drugs. [Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств)]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. (in Russian)
- Ospel'nikova T.P., Sokolova T.M., Kolodyazhnaya L.V., Mironov T.V., Chkadua G.Z., Ershov F.I. Mechanisms of action of the preparation "Kagocel" in human cells. In: *Interferon: 2–11. Collection of scientific articles. [Mekhanizmy deystviya preparata "Kagotsel" v kletkakh cheloveka. V kn.: Interferon. 2–11. Sbornik nauchnykh statey]*. Moscow; 2012: 401–7. (in Russian)
- Gorskaya Yu.F., Danilova T.A., Lunin V.G., Grabko V.I., Sharapova N.E., Nesterenko V.G. Influence the serum of mice immunized with antigens of *Streptococcus* group A, on the efficiency of cloning (ECO-f) stromal precursor cells (KOK-f) *in vitro*. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2008; 12: 663–6. (in Russian)
- Lee J.C., Espell M., Anderson C.A. et al. Human SNP links differential outcomes in inflammatory and infectious disease to a FOXO3-regulated pathway. *Cell.* 2013; 155: 57–69.

Received 23.04.14