

УДК 616.022.6: 616.085

ІНДУКТОРИ ІНТЕРФЕРОНУ ЯК ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ: НОВІ АСПЕКТИ СТАРОЇ ПРОБЛЕМИ

М.Я.Співак, С.А.Андронаті*, С.А.Ляхов*, О.В.Карпов, Н.М.Жолобак,
Л.О.Литвинова*, Д.Р.Шай

Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К.Заболотного НАН України,
01000, м. Київ, вул. Заболотного, 152. E-mail: spivak@serv.imv.kiev.ua, Zholobak@serv.imv.kiev.ua

* Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України

Ключові слова: інтерферони; індуктори; інтерферогенна активність; структура; протівірусна дія

Наведені сучасні погляди щодо агентів, здатних індукувати інтерферони різних типів в умовах *in vivo* та *in vitro*. Особлива увага приділена взаємозв'язку між структурою та інтерферогенною активністю низькомолекулярних індукторів інтерферонів. Наведені відомості відносно спектра різноманітних видів біологічної активності, притаманних таким сполукам. Розглянуті різні аспекти застосування індукторів інтерферонів як протівірусних препаратів.

INTERFERON INDUCTORS AS ANTIVIRAL AGENTS: NEW ASPECTS OF THE WELL-KNOWN PROBLEM
N. Ya. Spivak, S. A. Andronati, S. A. Lyakhov, A. V. Karpov, N. M. Zholobak, L. A. Litvinova, D. R. Shay
Modern opinions on different types of interferon inducers *in vivo* and *in vitro* conditions have been given. A special attention is paid to the structure — interferon inducing activity relationships among the low-molecular inducers. The information about the spectrum of the biological activity for these compounds has been presented. Different aspects of application of interferon inducers as antiviral drugs have been described.

ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА КАК ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ СТАРОЙ ПРОБЛЕМЫ

Н. Я. Спивак, С. А. Андронаті, С. А. Ляхов, А. В. Карпов, Н. М. Жолобак, Л. А. Литвинова, Д. Р. Шай
Приведены современные воззрения на агенты, способные индуцировать интерфероны различных типов в условиях *in vivo* та *in vitro*. Внимание уделено прежде всего связи структуры с интерферониндуцирующей активностью низькомолекулярных индукторов интерферона. Приведены сведения о спектре активности, присущем этим соединениям. Рассмотрены различные аспекты применения индукторов интерферона как протівірусных препаратов.

Інтерферони (ІФН) — це родина індукційних цитокінів, яким притаманна здатність до створення протівірусного стану в клітинах і загалом в організмі. Окрім протівірусної дії ІФН впливають на ряд інших процесів, включаючи регуляцію росту клітин, диференціацію, апоптоз, опосередковану участь у становленні імунної відповіді, а також включення механізмів антибактеріального захисту. Вказані властивості дозволяють віднести ІФН до поліфункціональних біорегуляторів широкого спектру дії [1-3].

Як і у випадку багатьох інших цитокінів, синтез ІФН регулюється за допомогою індукції — активації відповідних генів, яка здійснюється за допомогою різноманітних індукторів. Встановлено, що без індукції рівень мРНК генів ІФН у клітинах-продуцентах є настільки низьким, що не піддається визначенню. Але вже через годину після початку індукції продукується біля 2000 транскриптів мРНК на клітину. Слід відмітити, що

вказаний процес не є довготривалим: рівень мРНК ІФН досягає піку через 6-12 годин після індукції, після чого швидко знижується [4, 5]. Подібний імпульсний прояв синтезу мРНК призводить до короткочасної продукції ІФН. Таким чином, саме індукцію слід вважати ключовим етапом біосинтезу ІФН, а індуктори ІФН — головними чинниками, що викликають продукцію ІФН.

Багаторічний досвід клінічного використання препаратів ІФН дозволив встановити їх ефективність для профілактики та лікування не тільки вірусних, але й деяких онкологічних та бактеріальних захворювань. Разом із цим клінічне застосування вказаних препаратів виявило деякі досить суттєві недоліки та обмеження в ряді випадків їх застосування. Так, при лікуванні ряду довготривалих захворювань (гепатитів, герпетичних захворювань, злоякісних новоутворень тощо) подовжене введення препаратів ІФН у великих дозах викликало формування в організмі анти-

інтерферонових антитіл, які, в свою чергу, нейтралізували молекули ІФН, що надходили при подальших введеннях. Вказане явище, у свою чергу, зводить нанівещь ефект лікування [1, 6, 7]. Інше суттєве обмеження при використанні препаратів ІФН у клінічній практиці пов'язане з великою кількістю небажаних побічних ефектів, що спостерігаються при їх передозуванні [8, 9]. І, нарешті, слід відмітити, що довготривалі курси лікування препаратами ІФН до цього часу залишаються надзвичайно дорогими.

Разом із тим практично з самого початку вивчення ІФН був винайдений альтернативний шлях дії ІФН, позбавлений вказаних недоліків. Суть такого альтернативного шляху, який отримав назву “ендогенної інтерферонізації”, зводиться до включення в організмі власної системи продукції ІФН під дією індукторів і, таким чином, позбавлення необхідності введення екзогенного ІФН [6]. У випадку вірусної інфекції, як буде показано далі, протівірусна дія багатьох індукторів ІФН зумовлена не тільки їхньою здатністю до інтерфероногенезу, але й іншими механізмами. Це, у свою чергу, дозволяє розглядати індуктори ІФН як окремий клас протівірусних сполук неспецифічної дії.

Структура і властивості індукторів інтерферону

Усі ІФН відповідно до їхньої структури, фізико-хімічних та біологічних властивостей поділяють на два типи [10, 11]. ІФН типу I відомі як вірусні ІФН; до них належать вісім видів — лейкоцитарний ІФН (ІФН- α), ІФН фібробластів (ІФН- β), ІФН- δ , ІФН- ϵ , ІФН- κ , ІФН- λ , ІФН- ω та трофобластний ІФН- τ [12]. ІФН типу II відомий як імунний ІФН (ІФН- γ). На подібні типи, відповідно до типу індукованого ними ІФН, можна розділити й індуктори. При цьому існують певні закономірності щодо природи індукторів, які індукують синтез ІФН того чи іншого типу. ІФН I типу індукують у клітинах багатьох тканин віруси, дволанцюгові РНК (длРНК), а також низку синтетичних низькомолекулярних сполук. ІФН II типу продукується Т-клітинами і клітинами — природними кілерами (ПК) у відповідь на чужорідні антигени та мітогени [13].

Недавно було встановлено, що головними продуцентами ІФН I типу в крові людини є клітини, що отримали назву природних ІФН- $\alpha\beta$ -продукуючих клітин (natural IFN- $\alpha\beta$ -producing cells — IPC). Ці клітини виявилися ідентичними дендритним клітинам-попередникам CD⁴IL-3R α ^{high}CD3⁻CD11c⁻ (pre-DC2) [14, 15], які диференціюються у дендритні клітини у відповідь на дію інтерлейкіну-3 (IL-3) та вірусів.

Щодо індукторів ІФН I типу, то окрім вірусів, інтерфероногенні властивості яких добре описані [16, 17] і які в силу зрозумілих причин не можуть розглядатися як протівірусні агенти, до цієї групи входять, у першу чергу, високомолекулярні препарати нуклеїнової природи.

Індуктори ІФН полінуклеотидної природи

Залежність здатності нуклеїнових кислот до індукції ІФН від їхньої структури було предметом багатьох досліджень. У результаті великої експериментальної роботи, яка проводилася в цьому напрямку на протязі 60-80-х років минулого сторіччя у різних лабораторіях світу, був проаналізований ряд структурних параметрів нуклеїнових кислот щодо їх впливу на інтерфероногенез [18].

По-перше, було встановлено, що здатність до запуску інтерфероногенезу притаманна не кожному полінуклеотиду. Критичним моментом виявилася наявність 2'-ОН груп у цукрових залишках полінуклеотидних ланцюгів. Це означало, що цукром може бути лише рибоза, але не дезоксирибоза [19]. При цьому було заявлено, що ДНК, гібриди ДНК-РНК, а також дволанцюгові комплекси синтетичних полідезоксирибонуклеотидів і комплекси полірибонуклеотидів із полідезоксирибонуклеотидами інтерфероніндукуючої активності майже позбавлені. Слід підкреслити, що практично всі дослідники, які працювали в цьому напрямку, використовували у своїх дослідах тимусну (тобто еукаріотичну) ДНК; значення цього факту виявилося пізніше. До того ж у цей час було заявлено, що хімічні модифікації 2'-ОН групи в рибозі (хлорування, метилювання та ін.) як у піримідиновою, так і в пуриновому ланцюгах зменшували інтерфероногенну активність комплексів полірибонуклеотидів у 10-10000 разів [20].

Іншою необхідною структурною умовою для індукції ІФН виявилася наявність дволанцюгової структури природних РНК, а також синтетичних рибополінуклеотидів. Здатність до індукції ІФН була притаманною як природним длРНК, так і дволанцюговим комплексам різних комплементарних полінуклеотидів, таких як poly(I)-poly(C), poly(G)-poly(C) та poly(A)-poly(U), а також ряду сополімерів, здатних утворювати впорядковану дволанцюгову структуру, таку як poly(A-U) і poly(I-C). Відсутність активності в одностанцюгових гомополірибонуклеотидів була доведена в ряді робіт [19, 21]. Багатоланцюгові полірибонуклеотидні комплекси (з кількістю ланцюгів, більше двох) інтерфероногенної активності позбавлені. Саме можливістю переходу із дволанцюгової структури до неактивної триланцюгової навіть за звичайних фізіологічних умов, пояснюється низька активність poly(A)-poly(U), як індуктору ІФН.

Концепція щодо нездатності ДНК індукувати ІФН проіснувала майже 30 років, після чого була спростована. Було доведено, що бактеріальна ДНК та синтетичні олігодезоксинуклеотиди, які містять у своєму складі унікальні паліндромні мотиви CpG, здатні індукувати ІФН у клітинах мишачої селезінки [22] та мононуклеарних клітинах периферійної крові [23].

Раніше було відомо, що геномна ДНК бактерій і хребетних розрізняється за частотою зустріча-

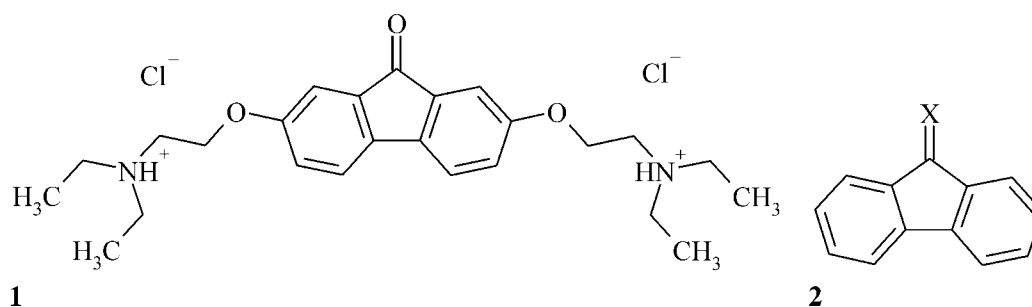


Схема 1

ємості та метильованістю динуклеотиду CpG, який є відносно звичним та неметильованим у бактеріальній ДНК, але рідко зустрічається і до того ж метильований в геномах хребетних [24]. Внаслідок супресії динуклеотидів CpG та їх метилювання в геномах еукаріотів неметильовані CpG гексамери зустрічаються у прокаріотичних геномах у 20 разів частіше, ніж в еукаріотичних [25].

Відомо, що імунна система організму хребетних приводить у дію механізм, що забезпечує швидку відповідь на чужорідні патогени за допомогою рецепторів, які відрізняють метильовану прокаріотичну ДНК від неметильованої еукаріотичної [26]. При цьому як бактеріальна ДНК, так і синтетичні олігодезоксинуклеотиди, що містять CpG, разом з певними фланкуючими регіонами (так звані CpG мотиви) активують макрофаги, дендритні клітини та В клітини для секреції ІФН- $\alpha\beta$, ІФН- γ та низки імуномодуляторних цитокінів, таких як ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18 [27]. Таким чином, мотиви CpG не тільки мобілізують природну імунну систему, але й підключають ефекторні клітини, які входять до складу адаптивної імунної системи.

Цікаво, що CpG ДНК та poly(I)-poly(C) для продукції ІФН- $\alpha\beta$ стимулюють різні клітини. У той час як CpG ДНК стимулює дендритні клітини-попередниці 2 типу CD4⁺CG11c⁻ (preDC2), poly(I)-poly(C) стимулює клітини CD11c⁺DC [28].

Індукцію ІФН I типу здатні здійснювати також деякі інші високомолекулярні сполуки, такі як полікарбоксилати [29], а також сполуки малеїнового ангідриду та дивінілового етеру з молекулярною масою 17000 [18]. Останні, однак, виявилися досить токсичними й не здатними до деградації та екскреції з організму.

Низькомолекулярні синтетичні індуктори ІФН

Низькомолекулярні індуктори ІФН є дуже чисельним класом індукторів. Окрім сполук, для яких ця активність є основним або єдиним видом біологічної дії (тобто саме індуктори ІФН), відома низка лікарських засобів, перш за все вазодилаторів, для яких показана здатність до індукції ІФН. Залишаючи поза увагою останні, зупинимось на сполуках, для яких індукція ІФН та противірусна активність є найбільш вираженим видом біологічної дії. Робота з їх синтезу та виявлення інтерферогенних властивостей була розпочата ще наприкінці 60-их років минулого століття

та з більш-менш постійною інтенсивністю продовжується до сьогодення.

Поліциклічні ароматичні та гетероароматичні сполуки посідають основне місце серед низькомолекулярних індукторів ІФН. Серед таких сполук великі групи складають флуорени та флуорениони [30], акридини [31], антрахінони [32], піримідинони [33], фенотіазіни [34].

Тилорон та похідні флуорену

Найбільш відомим представником індукторів ІФН серед цього класу сполук є тилорон гідрохлорид — 2,7-біс-[2-(діетиламіно)етокси]флуорен-9-он дигідрохлорид (1) — перший відомий пероральний індуктор ІФН [35, 36]. Флуорен (2, X = Н,Н), що є попередником тилорону, як і флуоренон (2, X = О), є речовиною, яка містить поліконденсовану ароматичну систему, але здатність індукувати інтерферон для них не виявлена. Водночас, їхні похідні виявилися біологічно активними речовинами, що пригнічують розвиток багатьох вірусних інфекцій та ріст модельних пухлин [37].

Максимальні титри ІФН у мишей при введенні тилорону виявлені в тканинах тимусу і лімфовузлах [38]. Тому був зроблений висновок, що лімфоїдні тканини є джерелом ІФН при стимуляції організму тилороном. Пізніше Ф.І.Єршов зі співавторами продемонстрували утворення інтерферону у великих титрах у тонкому кишечнику вже через 2 год після перорального введення тилорону мишам [39]. Вважають також, що тилорон стимулює нелімфоїдні компоненти ретикуло-ендоцелюлярної системи [40] (схема 1).

У численних дослідженнях виявлений широкий спектр противірусної активності тилорону, причому ця активність не корелювала з індукцією ІФН [41]. Зокрема, противірусна дія тилорону встановлена відносно вірусу везикулярного стоматиту (ВВС), вірусів грипу А, герпесу, енцефаломіокардиту західного Нілу, лісів Семлікі [38]. З іншого боку, відсутність кореляції між індукцією інтерферону і противірусною активністю спостерігалась і при вивченні низки (більш ніж 50 речовин) похідних та аналогів тилорону (3) [42, 43], заміщених у положеннях 3 та 6 флуоренового кільця, за карбонільною групою та термінальною аміногрупою бокового ланцюжка. Знаковим, на наш погляд, є той факт, що тилорон інгібував репродукцію фагів T1, T2, ϕ X-174 у культурі E. coli

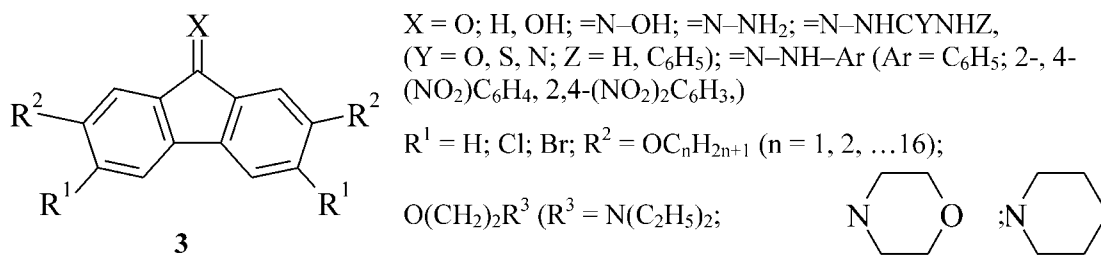


Схема 2

[44], тобто в системі, де індукцію інтерферону та його дію виключено (схема 2).

Виходячи із загальних міркувань, проведені чисельні дослідження нових похідних тилорону, серед яких знайдені активніші за прототип препарати. В результаті вивчення 28 похідних тилорону протівірусна активність виявлена у дигідрохлориду біс(дибутиламінопропіл)-9-оксофлуорен-2,7-дикарбоксилату (4, $Y = COO^-$; $X = -(CH_2)_2-$; $R^1 = n-C_4H_9$; $Q = O$). Описаний синтез та показана інтерфероніндукуюча активність у 2,7-біс-2(4-азатрицикло[4,3,1,1^{3,8}]-ундец-4-іл)етокси-9Н-флуорен-9-ону (5).

Вивчена інтерфероніндукуюча та протівірусна активність похідних бензо[с]флуоренону [45]. Встановлено, що всі біс-основні сполуки флуоренону, флуорен-кетони та естери в тій чи іншій мірі виявляють інтерфероніндукуючу активність [30]. Водночас не зафіксована інтерфероніндукуюча активність *in vivo* окремо від бічного ланцюга або

ядра флуоренонової системи [46]. Те ж явище відмічено і для моноосновної сполуки 6. Похідні флуорену та 9-гідроксифлуорену (4, $Q = H, H; H, OH$) теж проявляють інтерфероніндукуючу та протівірусну активність, але в цьому випадку $Y = S, CSO, C=O$ або $C=S$ [46-54]. Нещодавно показана інтерференогенна активність глікозидного похідного флуорену-9 (7), причому автори пов'язують її з інтеркаляційною здатністю препарату [55] (схема 3).

Вивчення біологічної властивості похідних флуорену та флуоренону спонукало авторів роботи [56] сформулювати основні вимоги, необхідні для прояву інтерфероніндукуючої та протівірусної активності цими сполуками, а саме:

— наявність у бічному ланцюгу молекули двох груп з основними властивостями (наприклад, амінів, причому аміногрупа в цьому випадку може бути первинною, вторинною, а також третинною);

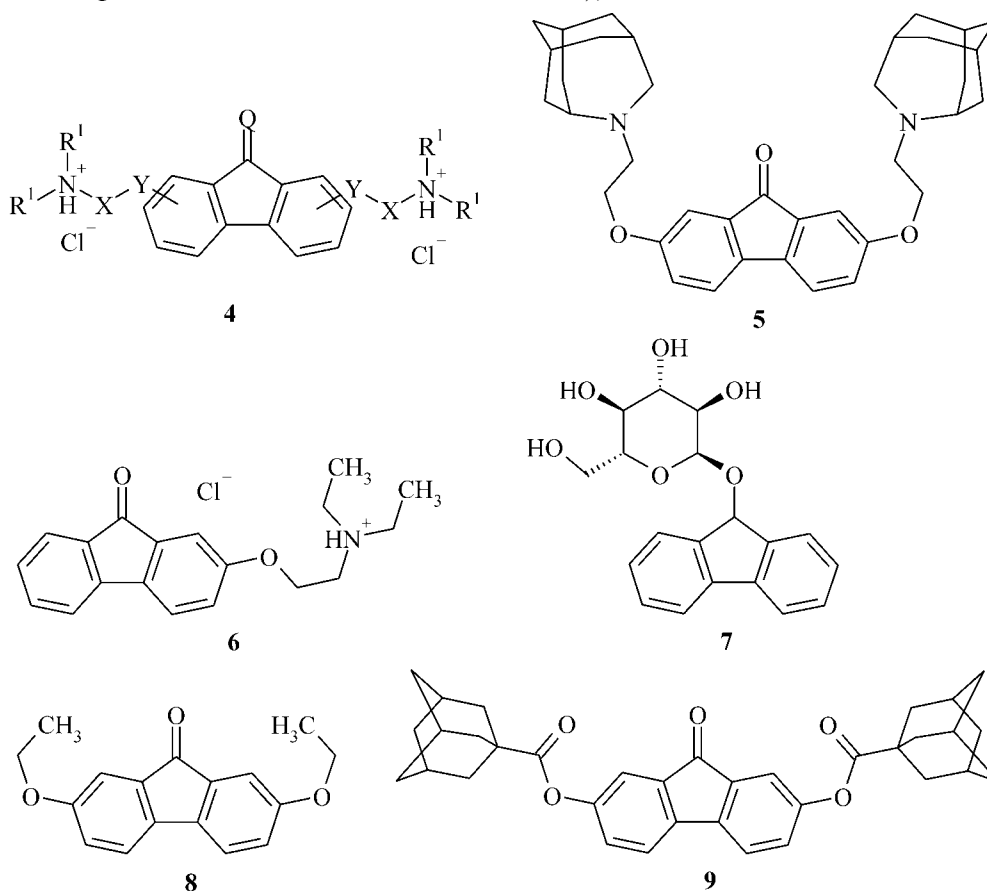
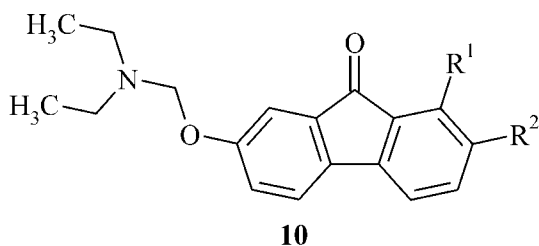


Схема 3



- a): $R^1 = H; R^2 = CH_3;$
 b): $R^1 = -COOR^3; R^2 = CH_3;$
 c): $R^1 = -COOR^3; R^2 = R^3$



Схема 4

— наявність центральної ліпофільної системи ароматичної природи.

З іншого боку, виявлені пізніше висока інтерфероніндукуюча активність у 2,7-діетоксифлуоренону (8) [57] та противірусна — у 2,7-ди-(адамantan-1-оїлокси)флуоренону (9). У [58] зводиться той висновок нанівець, принаймні стосовно основності бічних ланцюгів. З іншого боку, не виявлено [59] інтерфероніндукуючої та противірусної активності деяких біс-основних сполук, аналогічних тилорону за будовою, але які не містять планарної системи. Це спостереження остаточно спрощує висновки роботи [56]. Слід зазначити, що обидві вимоги до структури активного індуктора, безумовно, мають рацію, але не як необхідні структурні особливості молекули індуктора, а як структурні ознаки, що значно підвищують вірогідність виявлення активності серед цих сполук. У цьому сенсі заперечувати їх недоцільно.

На основі вищенаведених вимог була створена теоретична модель найбільш активного індуктора ІФН- $\alpha\beta$ і противірусного препарату для сполук цього типу [60]. Але ці зроблені висновки слід вважати передчасними, бо, як було показано пізнішими дослідженнями [43, 57, 61], висока противірусна та інтерфероніндукуюча активність притаманна не лише біс-основним флуоренонам [62], але і їх неосновним [57, 58, 63, 64], моно- та триосновним [65] похідним флуоренону (10a та 10c), численним гідразонам, семікарбазонам та оксимам біс-основних сполук (3) [42, 66, 68] та низці похідних антрацену [69, 72] (схема 4).

Гетероциклічні аналоги тилорону

Виходячи із загальних міркувань, були синтезовані численні низки біс-основних аналогів тилорону — карбазоли (11, X = NH) [73, 74], дибензофурану (11, X = O) [75], дибензотіофену (11, X = S) [76]; фенантрени (12, X = CH) [77, 78], фенантридини (12, X = N, 13, X = NH) [79], дибензопірану (13, X = O) [80], ксантени (14, X¹ = O) [81] та аценафтени (15) [84].

Серед них найбільшу інтерфероніндукуючу активність проявили діетиламінопропілфлуорантен (16, R = -(CH₂)₃N(C₂H₅)₂), диметиламіноацетилдибензотіофен (11, X = S, R = -CO-CH₂-N(CH₃)₂) та диметиламіноацетилдибензофуран (11, X = O, R = -CO-CH₂-N(CH₃)₂) [85].

Похідні антрахінону (14, X¹ = C=O, R = Y-(CH₂)₂N(R¹)₂; Y = O, NH) виявилися теж здатними до противірусної та інтерфероногенної дії [86, 87]. Так, серія похідних антрахінону із заміщенням аміногруп у положеннях 1,5 індукували ІФН в організмі мишей [32]. Найбільш активним з цих похідних виявився 1,5-біс-[2-(діетиламіно)етиламіно]антрахінон. Дванадцять з похідних антрахінону досліджені [88] на здатність підвищувати противірусну активність poly r(A-U) на моделі фібробластів людини, інфікованої вірусом везикулярного стоматиту при співвідношенні речовина/рибонуклеотид, що дорівнювало 1/4. П'ять з цих речовин, а саме, мітоксантрон, адріаміцин, аметантрон, кармінова кислота та даунаміцин підвищували противірусну активність poly r(A-U) в 9-13 разів (схема 5).

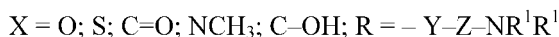
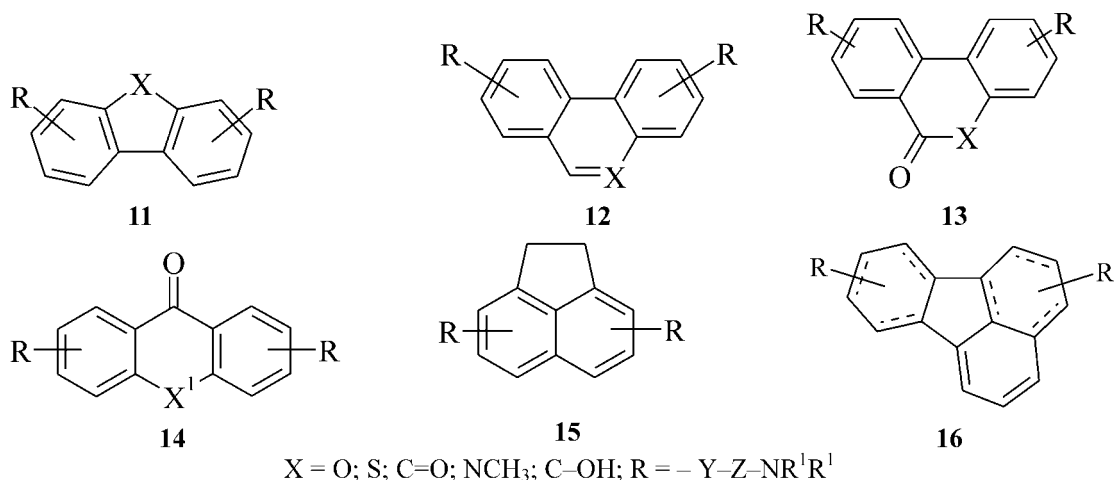


Схема 5

де Y = -O-; -CH₂-; -CO-; -COO-; -S-; -CS-; -CSO-; Z = -(CH₂)_n-; R¹ - алкіл, або NR¹R¹ - N-вмісний гетероцикл.

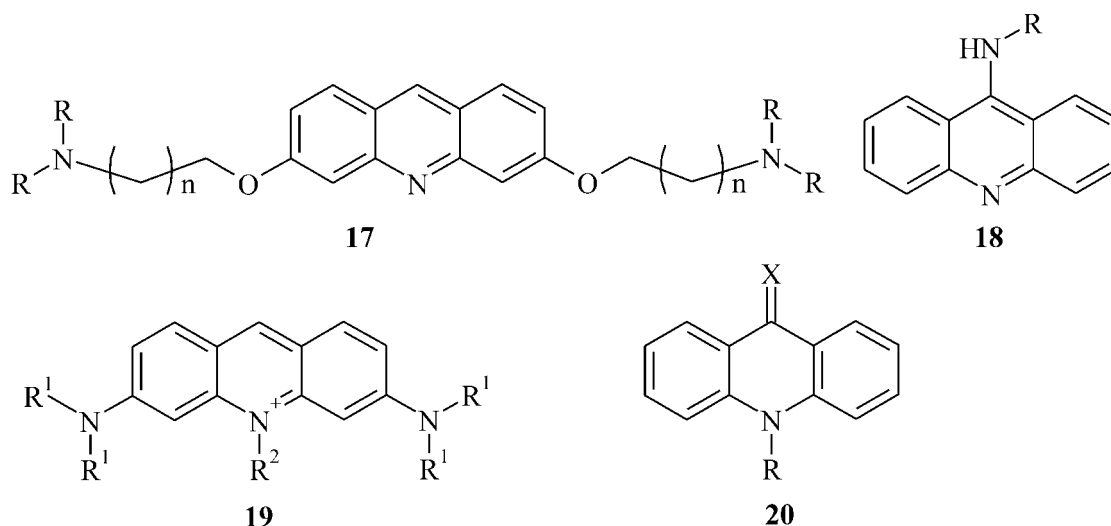


Схема 6

Вивчалась також інтерферогенна та протівірусна дія деяких барвників ксантенової групи (14, $X^1 = O$) [89]. Для цих сполук відмічені ті ж самі закономірності, що й для антрахінонів.

У той час як біс-основні поліциклічні сполуки виявились активними індукторами інтерферону для аналогічно заміщених бензолів, нафталенів та аліфатичних кетонів, не вдалося виявити будь-якої інтерфероніндукуючої активності [90].

Похідні акридину

Серед акридинів теж виявлені індуктори інтерферону та протівірусні агенти. Умовно цю групу сполук можна поділити на декілька досить визначених класів:

- біс-(аміноалкокси)акридини — аналоги тилорону (17) [91, 92];
- похідні 9-аміноакридину (18) [31, 46, 93, 97];
- аміноакридини, що містять аміногрупи в бензольних ядрах — акридиновий оранжевий (19, $R^1 = CH_3$; $R^2 = H$), трипафлавін, профлавін (19, $R^1 = R^2 = H$) [34, 98, 99];
- похідні 9,10-дигідро-9-оксоакридину: карбоксиметилакридон (20, $X = O$; $R = CH_2COONa$) [100] та ацетилгідрозони акридону (20, $R = H$; $X = R' R''NCH_2CO-NH-N=$) [101].

3,6-Біс-(аміноалкілокси)-акридини [104], як і інші біс-основні трициклічні сполуки, проявили

високу інтерферогенну та протівірусну активність. Автори виявили для цього класу ті ж закономірності взаємозв'язку між хімічною структурою та інтерфероніндукуючою активністю, що й для похідних тилорону.

Похідні 9-аміноакридину (18) виявились значно активнішими за акридини (19). Атабрин та акраніл [31, 46] індукували інтерферон у титрах дещо менших за тилорон, причому автори наголошували на спорідненості цих сполук до останнього (основні бічні ланцюги, які за їхньою думкою є суттєвими для прояву активності). До того ж атабрин виявився здатним пригнічувати ДНК-полімеразну активність вірусу гепатиту В. Крім того, обидва препарати позитивно впливали на імунну систему дослідних тварин при ряді вірусних інфекцій (схема 6).

Біс-основні акридини з третинними (акридинний оранжевий) або первинними (трипафлавін) амінами виявились здатними індукувати ІФН як *in vivo*, так і *in vitro* (миші), хоча активність їх як індукторів була невисокою (схема 7).

З іншого боку, моноосновні акридиніламіноспирти (23) та естери акридиніламінокислот (24) виявились вельми активними індукторами, що не поступаються тилорону [93]. Для цих сполук теж виявлена протівірусна активність [94]. Слід зазначити те, що попри значущість основних бічних

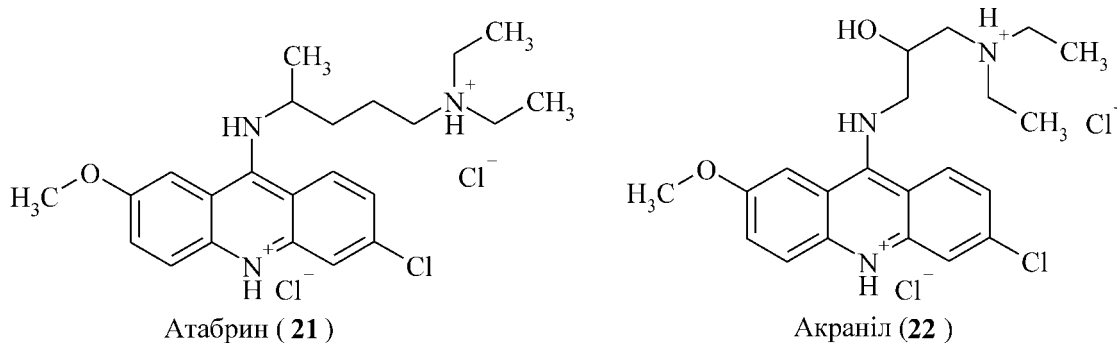
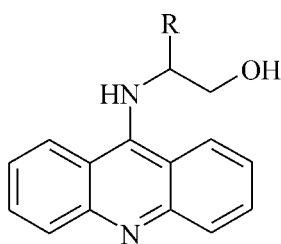
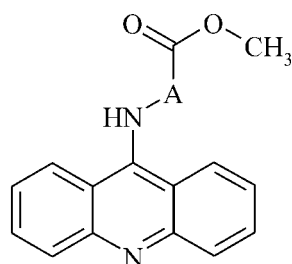


Схема 7



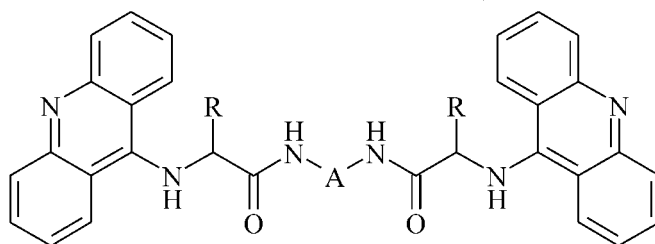
23

R = H; CH₃; CH(CH₃)₂;
CH₂CH(CH₃)₂; PhCH₂



24

A = -(CH₂)_n-; n = 1 – 5; >CH-R
(R – аналогічно як для 23)



25

A = -(CH₂)_n- (n = 2, 4 – 6); >CH-R (R – аналогічно як для 23)

Схема 8

ланцюгів, біс-акридини (25), які не мають такої, виявились навіть більш активними як індуктори не тільки за 23 та 25, але і за тилорон [95] (схема 8).

10-Карбоксиметил-9-акриданон

Особливий інтерес як індуктор складає 10-карбоксиметил-9-акриданон (20, X = O; R¹ = CH₂COONa — КМА) завдяки таким високим титрам індукваного інтерферону (до 400000 од./мл) як *in vitro*, так і *in vivo*, що це похідне акридину отримало неофіційну назву “суперіндуктор”, причому максимум індукції спостерігається вже через 2 год після введення препарату мишам. У всіх випадках продукція ІФН залежала від дози КМА [105, 106]. КМА проявляв помітний захисний ефект при широкому спектрі інфекцій, викликаних ДНК- і РНК-вмісними вірусами (вірусами лісу Семлікі, Коксакі, герпесу та ін.) [107]. Ефективність препарату обумовлена продукцією високих титрів ІФН, що виявляється не тільки в сироватці, але і в клітинах лімфовузлів, селезінки і перитонеального ексудату мишей [108]. Була отримана значна кількість похідних КМА. Модифікація вихідної структури при цьому включала варіації алкілкарбоксильних груп за допомогою подовження та ізомеризації вуглецевих ланцюгів, а також перетворення їх на карбоксамідні та карбоксіетильні групи [109, 110]. Індукція “раннього” інтерферону та висока залежність титрів від замісників у акридиноному кільці дали підставу для “рецепторної” моделі індукції інтерферону цим класом сполук [105, 106, 109, 110].

Якщо для більшості раніше розглянутих класів індукторів (біс-основних аналогів тилорону, аміноакридинів, антрахінонів) спостерігається дуже високий збіг у темпах, титрах та типах індукваного інтерферону, то КМА та його похідні значно

відстають від них як за часом максимуму індукції, так і за титрами. Слід зазначити при цьому, що КМА та його похідні є єдиним класом низькомолекулярних індукторів, що мають негативний заряд молекули у фізіологічних умовах. Усе це є підставою вважати, що механізми інтерферон-індукуючої дії КМА та більшості поліциклічних індукторів є різними. На користь цього висновку свідчить і те, що для тилорону показана тенденція концентруватися в клітинному ядрі [111] та в лізосомах [112], у той час як для КМА взаємодія його з рецепторами на поверхні клітин продемонстрована у роботах [109, 110] і підтверджується високою швидкістю відповіді на препарат індукцією. Пізніші дослідження [113], у яких показані внутрішньоклітинна локалізація КМА та його здатність стимулювати продукцію інтерферону деякими клітинними лініями, ставлять, однак, під сумнів цей висновок.

Анельовані похідні хіноліну

До індукторів ІФН- α/β належать також і деякі похідні піразолохіноліну (26 та 28) [114, 115]. Як правило, їх розглядають як окремий (з точки зору структури) клас індукторів. Але з нашого погляду, зважаючи на ізоелектронність та ізостеричність цих сполук з акридинами, такий поділ не слід вважати доцільним. На користь нашої точки зору свідчить той факт, що основні параметри, суттєві для прояву біологічної активності для цих сполук, дуже близькі для аналогічних параметрів сполук 27 та 29 (табл. 1). З усіх параметрів тільки ліпофільність для піразолохінолінів та акридинів відрізняється досить помітно, але ці розбіжності не є принциповими і характерні для введення одного замісника (схема 9).

QSAR-параметри¹ для похідних піразолохінолінів та акридинів

Параметр	26	27	28	29
Поверхня молекули (Å ²)	480,57	468,17	345,83	308,21
Об'єм (Å ³)	897,99	871,53	825,03	777,55
Енергія гідратації (ккал/моль)	-2,57	-2,93	-4,68	-5,23
lgP	-0,32	0,59	1,47	2,38
Молекулярна рефракція (моль ⁻¹ /см)	95,79	96,54	92,98	93,72
Поляризуємість	34,80	33,97	33,93	33,10

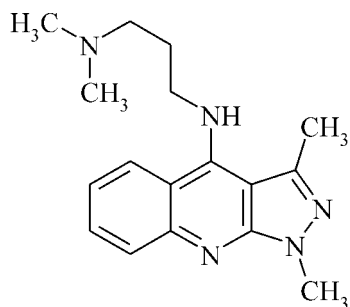
¹ Розраховано із застосуванням ПП "ChemOffice 6.0 Pro" (free trial version)

Додатково слід зазначити, що динаміка індукції цими сполуками дуже близька до такої для інших поліциклічних сполук, що свідчить на користь спільного механізму дії. Так, пероральне та внутрішньоочеревинне введення 26 мишам приводило до індукції ІФН у період від 6 до 40 год з піком до 16-24 год [114].

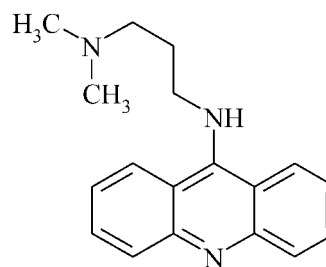
Останнім часом інтенсивно вивчаються похідні імідазохінолінамінів, а саме іміхімод — 1-(2-метилпропіл)-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-амін (31), його метаболіт та його аналог резихімод — 2-(4-аміно-2-(2-етоксипропіл-2)-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)етанол (32), а також споріднені сполуки

[116], внаслідок виявлених інтерферогенної, протівірусної та протипухлинної дії (схема 10).

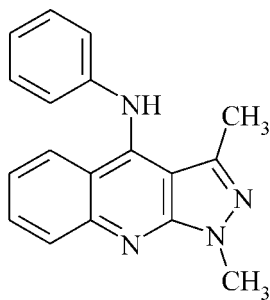
Показано, що 31 індукує ІФН-α в клітинах крові людини в концентрації 0,5 мкг/мл і вище. Індукція ІФН у цьому випадку розпочинається через 2-4 год після внесення індуктора, продовжується 24-48 год і залежить від кількості клітин і концентрації індуктора [125]. Вказані індукційні властивості притаманні й іншому представникові цього класу — резихімоду, що індукує ІФН та інші цитокіни *in vivo* у мишей, пацюків і мавп, та *in vitro* у клітинних культурах мононуклеарів периферійної крові людини. Резихімод (32) показав



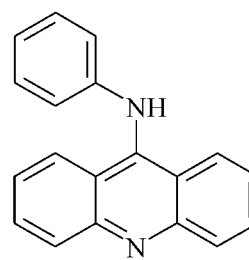
26



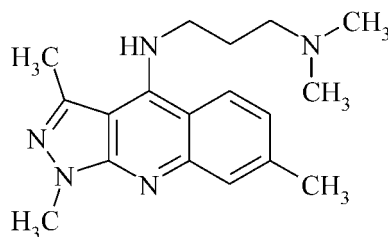
27



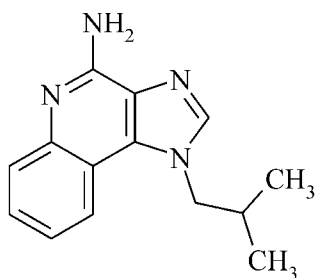
28



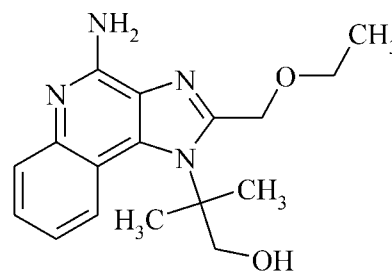
29



30



31 (іміхімод)



32 (S-28463, резихімод)

Схема 10

також противірусну активність відносно ряду вірусів, включаючи вірус простого герпесу (ВПГ). При цьому показано, що противірусна активність цієї сполуки у випадку морських свинок корелює з активністю 2',5'-олігоаденілатсинтети (OAS), що індукується в сироватці крові інфікованих тварин [124].

Виявилося також, що на додаток до відносно високої здатності індукувати ІФН в умовах як *in vivo*, так і *in vitro* іміхімод та споріднені з ним сполуки сприяють індукції цілого ряду цитокінів - ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та фактора некрозу пухлин (ФНП- α) [124, 126]. У клітинах крові людини іміхімод і його аналог S-27609 індукують окрім ІФН- α продукцію ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6. При цьому S-27609 виявився в 5-10 разів більш активним індуктором, ніж іміхімод. Вказані речовини індукували також синтез ІЛ-1 α , антагоніста рецептора ІЛ-1 β тощо. Склад цитокінів, індукованих за допомогою іміхімоду та S-27609, значно відрізнявся від такого, що індукується при дії ліпополісахариду та poly(I)-poly(C). Клітинними популяціями, які відповідають за продукцію цитокінів, індуковану іміхімодом та S-27609, є CD14+, CD36+, HLA-DR+ моноцити [126].

Детальні дослідження інтерферогенної та інтерлейкін-індукуючої дії іміхімоду в організмі мишей у порівнянні з рядом інших індукторів показали, що ця сполука індукує значно вищі рівні ІФН, ніж ЛПС та порівнянний із рівнем індукції ІФН тилорон, але відносно нижчі, ніж poly(I)-poly(C). У той же час тилорон на відміну від

іміхімоду не індукував ФНП та ІЛ-6, а індукція вказаних цитокінів за допомогою poly(I)-poly(C) виявилася значно нижчою [124].

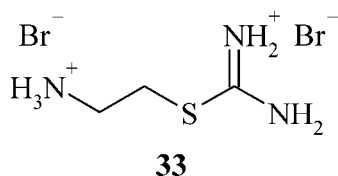
На завершення розділу, присвяченого поліциклічним індукторам, слід зауважити, що для деяких з них характерною є здатність блокувати біологічні функції бактерій, пов'язані з плазмідами [127, 128].

Аліфатичні індуктори

Велику увагу приділяють і досить віддаленому похідному цієї групи сполук, яка містить у своїй структурі атом германію — сексіоксиду 2-карбоксіетилгерманію (Ge-132). Виявилося, що вказаній органогерманієвій сполуці, окрім інтерферогенної та противірусної дії, притаманні унікальні імуномодельючі властивості, а саме, викликати імуносупресивний ефект, індукуючи контрасупресорні Т клітини в організмі мишей [129, 130]. При цьому виявилося, що CD4+ антисупресорні Т клітини, які індукуються за допомогою Ge-132, відрізняються від інших субпопуляцій CD4+ Т клітин.

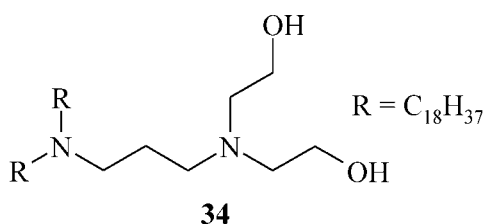
Здатність до індукції ІФН- α/β притаманна похідним амінотіолу та аміносечовини (33). Деякі радіопротекторні тіоли індукують утворення ІФН в нелімфоїдних клітинах людини та мишей і мають противірусну активність [131] (схема 11).

S-2-Аміноетилтіосечовина в організмі мишей пригнічувала репродукцію вірусу лісів Семлікі і ВПГ. При збільшенні метиленових ланок інтерферогенна активність зменшується. В умовах *in vitro* на клітинах мишей більш активним виявилося похідне з пропіленовим ланцюжком. Противірусну дію вказаних препаратів відносно вірусів Синдбіс вивчали на мишах і клітинах людини. Встановлено, що при обробці активними похідними тіосечовини за 24 год до внесення вірусу інфекційність знижується в 18 разів, а при одночасному додаванні препаратів — у 60 разів [132].



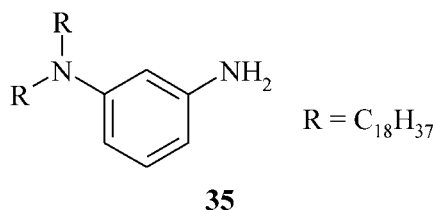
33

Схема 11



34

Схема 12



35

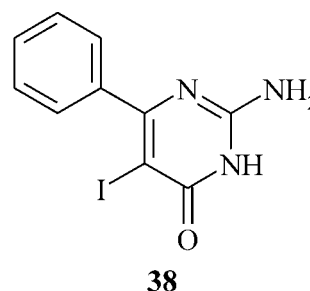
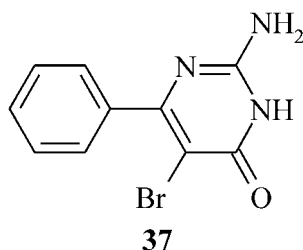
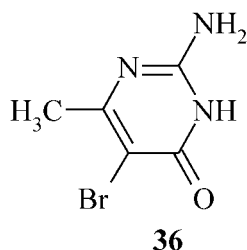


Схема 13

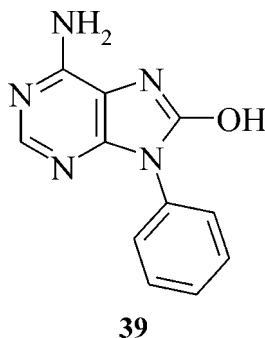


Схема 14

Індукторні та противірусні властивості виявили деякі похідні діамінів [133, 134]. Так, похідні пропандіаміну — *N,N*-діоктадецил-*N',N'*-біс(2-гідроксіетил)-пропандіамін (34, СР-20,961) і ксилендіаміну — *N,N*-дигексадецил-*m*-ксилендіамін (35, СР-28,888) індукували досить високі рівні ІФН в організмі людини і проявляли захисний ефект проти риновірусної інфекції [133]. При цьому відмічено досить незначний рівень токсичності згаданих сполук [135] (схема 12).

Пурини та піримідини як індуктори інтерферону

І, нарешті, до індукторів ІФН- α/β слід віднести деякі похідні азотистих основ нуклеїнових кислот. Так, встановлено, що попередники нуклеїнових кислот можуть підсилювати спонтанну продукцію ІФН та індукувати незначну його кількість. Даний ефект залежить від часу контакту з клітиною і від концентрації попередника [136]. Разом із тим показано, що деяким похідним піримідину притаманна достатньо велика інтерферогенна активність в організмі тварин [34].

2-Аміно-5-бромо-6-метил-4-(1H)-піримідинол (36) індукував високі титри ІФН у мишей [40]. При введенні АВМР виявлена висока захисна ефективність препарату відносно вірусів герпесу та лісів Семлікі. Інша сполука цього типу — 2-аміно-5-бромо-6-феніл-4-(3H)-піримідинол (37) проявляла противірусну дію в дозах, у 10-20 разів менших, ніж 36 [137]. 2-Аміно-5-йод-6-феніл-4(1H)-піримідинон (38) проявляє значно меншу інтерфероніндукуючу активність за відповідне бром похідне 37 (схема 13).

Обидва препарати АВРР та АПРР виявляли противірусну дію на мишах, які були заражені вірусами лісів Семлікі та енцефаломіокардиту,

причому у останнього препарату ефект був більш вираженим [34].

Аналіз структурно-функціональної залежності похідних піримідину виявив структурні компоненти молекули, які досить сильно впливають на інтерфероніндукуючу (ІФН- α / β) активність сполук [3, 4, 138]. Так, індукція ІФН знижувалась при заміні атомів N в положеннях 1 і 3 молекули піримідину. Більшу активність проявляють сполуки, що містять первину аміногрупу в положенні 2 та гідроксигрупу в положенні 4 [139]. По-різному впливає на інтерфероніндукуючу активність та токсичність заміщення в положеннях 5 та 6. Так, 2-аміно-5-бромо-6-феніл-4-піримідинон після заміщення метилу в положенні 6 на фенільну групу був у 10 разів більш активним в організмі щурів [33]. При вивченні здатності до індукції ІФН та противірусної активності 2-аміно-5-бромо-6-феніл-4(3H)-піримідинону, а також серії 2-аміно-5-заміщених 6-арилпіримідинонів виявилось, що найбільш потужними індукторами ІФН- α/β з них є моно- та дифторфенільні аналоги. Вони вказували і найбільшу противірусну дію на моделях вірусу лісів Семлікі та вірусу простого герпесу 1 типу. На відміну від вказаних сполук монометоксифенільні аналоги мали значну противірусну, але відносно слабку інтерферогенну активність [138].

Нещодавно встановлено, що похідні пуринів теж мають здатність індукувати ІФН у культурах клітин. Так, з ряду 6-заміщених 9-бензил-8-гідроксипуринів (39) активними в плані інтерферогенезу виявилися сполуки з первиною аміногрупою в положенні 1 [140] (схема 14).

Деякі аналоги нуклеозидів загалом стимулюють імунну систему. Так, 8-заміщені (8-бром або 8-меркапто) гуанозини активують В-клітини [144], клітини ПК та макрофаги, а також індукують ІФН [145]. Новий імуностимулюючий агент цього сімейства, 7-тіа-8-оксигуанозин хоча й позбавлений противірусної активності *in vitro*, але індукує ІФН і стимулює активність клітин ПК [146]. В умовах *in vivo* ця сполука виявляла противірусну активність відносно широкого спектра вірусів.

На окреме згадування заслуговує арбідол, що є похідним індолу. Цей високоефективний індуктор інтерферону вже понад 7 років застосовується у клінічній практиці для лікування та профілактики вірусних захворювань [147].

Деякі міркування щодо зв'язку структура — властивості серед поліциклічних сполук

Перш за все треба зазначити, що навіть стосовно низькомолекулярних індукторів інтерферону немає підстави вважати, що для них є якийсь єдиний механізм дії. Велика різниця у структурі таких груп індукторів як поліциклічні, аліфатичні та похідні піримідинів виключає існування для них єдиної мішені. Залишаючи поза увагою аліфатичні індуктори та індуктори — похідні піримідину, розглянемо в загальних рисах групу поліциклічних індукторів. Навіть у межах цієї групи структура індукторів варіюється в широких межах. Різниця в топології поліциклічної системи, ліпофільності, формального заряду, кількості та розташування бічних ланцюгів ставить під дуже серйозні сумніви наявність для всієї групи поліциклічних індукторів одного загального рецептора або групи споріднених рецепторів (якщо під рецептором розуміти загальноприйнятий зміст цього терміну — білкову молекулу, або супрамолекулярний трансмембранний ансамбль).

Щодо низькомолекулярних індукторів, то механізм (або механізми) індукції інтерферону нам досі невідомий. У випадку тилорону існує два протилежних погляди — одні дослідники вважають, що тилорон, як і багато, якщо не всі низькомолекулярні індуктори ІФН, діє за допомогою специфічного зв'язування з особливими гіпотетичними рецепторами на поверхні клітин [34, 148, 149]; інші вирішальним фактором інтерферогенної активності тилорону вважають його підтверджену у досліді здатність до інтеркаляції між парами комплементарних основ НК [150-154]. Оскільки за умов дослідів *in vitro* було показано, що при зв'язуванні з тилороном матрична активність полінуклеотидів зменшується, механізм інтерфероніндукуючої дії тилорону вбачають також у пригніченні загального білкового синтезу [37].

На користь першого свідчить сам факт існування описаних вище ТПР і зокрема ТПР7 та ТПР8, лігандом для яких виявилися імідазохіноліни [170]. З іншого боку, показано, що молекулярні комплекси, утворені при взаємодії одноланцюгової РНК з тилороном, містять у складі своєї структури дволанцюгові ділянки, стабілізовані інтеркальованими молекулами тилорону [153, 154]. Виявилось, що такі комплекси здатні до індукції ІФН- α/β в умовах *in vivo* та *in vitro* [155, 156], а також мають противірусну активність [157, 158]. Виходячи з цих даних, була сформульована гіпотеза, що індукторна дія тилорону самого по собі в умовах *in vivo* пояснюється його комплексоутворенням із позаклітинними РНК і подальшою активністю таких комплексів [159]. З іншого боку, концентрування тилорону в внутрішньоклітинному просторі [111, 150] та практично повна відсутність його у сироватці хоча і не спростовує цей механізм, але надає йому більш теоретичного харак-

теру. Додаткову неоднозначність надають результати вивчення інтерфероніндукуючої та противірусної активності ліпосомальних форм тилорону, отримані у роботі [160]. Було показано, що включення тилорону у ліпосоми, тобто виведення його з позаклітинного простору практично виключає індукцію інтерферону, але значно підсилює противірусну дію препарату при внутрішньом'язовому введенні. Таким чином, на сьогодні є тільки дві чітко сформульовані гіпотези щодо механізму індукції інтерферону поліциклічними індукторами, причому сформульовані вони майже одночасно та базуються на властивості поліциклічних сполук до інтеркаляції. Одна з них головним чинником індукції вважає дволанцюгові фрагменти РНК, що стабілізуються інтеркалюючим лігандом [161]; друга вважає за первинну мішень клітинну ДНК у клітинах-продуцентах [111, 152, 162]. Одна частина накопичених в останні роки фактів свідчить на користь однієї гіпотези, інша — на користь другої. Обидві гіпотези мають лише якісний характер та не торкаються кількісної характеристики індукції. Не виключено, що вони не суперечать, а доповнюють одна одну. Таким чином, першочерговим у цьому напрямку досліджень слід вважати зв'язування ролі, значущості і співвідношення обох механізмів шляхом всебічного вивчення різних властивостей однородної виборки сполук з послідовним варіюванням структури індукторів, вивчення їх афінитету до ДНК та РНК і тестуванням на різних моделях — культурах клітин-продуцентів і тваринах.

Передача індукційного сигналу

Незважаючи на численні дослідження, питання про те, яким чином відбувається передача сигналу для біосинтезу ІФН від індукторів різних типів і чи існує якийсь універсальний механізм активації відповідних генів, залишається відкритим. Очевидно, що індукція ІФН є багатоступеневим і, напевне, розгалуженим процесом, який починається з взаємодії індуктора з клітинною поверхнею і завершується ініціацією транскрипції генів ІФН.

У випадку полінуклеотидних індукторів результати ряду досліджень вказували на існування у клітинах спеціальних асоційованих з клітинною мембраною рецепторів, ймовірно білкової природи, здатних розпізнавати просторову та стеричну організацію длРНК [163, 164].

Була доведена взаємодія клітин-продуцентів ІФН з длРНК на першому етапі інтерферогенезу шляхом зв'язування останніх з клітинними рецепторами [19]. Пізніше, незалежно від проблеми індукції ІФН, рецептори для зв'язування нуклеїнових кислот були виділені та підтверджена їх білкова природа [165-167]. Але найбільший прогрес у цьому питанні був досягнутий з відкриттям та характеристикою так званих Toll-подібних рецепторів (Toll-like receptor) (ТПР).

Вони були охарактеризовані у комах як рецептори, необхідні для дорзвентральності протягом ембріогенезу. Далі було встановлено, що ген Toll у *Drosophila* є необхідним для онтогенезу і антимікробної стійкості [168]. Було клоновано гомолог Toll людини (ТПР), який, як виявилось, відповідає за розпізнавання патогенів та за ініціацію антибактеріальної імунної відповіді [169]. На теперішній час описано десять ТПР людини, і для більшості з них ідентифіковано специфічні ліганди [170, 171].

ТПР є рецепторами, які активують імунну відповідь організму, забезпечуючи як безпосередній захист проти різних патогенів, так і керування адаптивною імунною системою шляхом індукції клітин до їх мобілізації та визрівання [172-174]. При цьому ІФН- β індукується у відповідь на сигнали ТПР [175].

Білки сімейства Toll мають позаклітинний домен, що містить лейцин-багаті повтори, С-термінальний фланкуючий регіон та сигнальний домен у цитоплазмі, що отримав назву домен Toll/IL-1рецепторного гомолога (Toll/IL-1 receptor homology domain) (ДТРГ) (TIR) [176]. Кожний із представників сімейства ТПР розрізняє різні молекулярні конфігурації, пов'язані з тим чи іншим патогеном і здійснює активацію NF- κ B та інших сигнальних шляхів. Так, ТПР1, ТПР2 та 6 забезпечують активацію клітин після взаємодії з пептидогліканом та іншими мікробними продуктами [177, 178], ТПР3 — з дволанцюговою РНК (длРНК) [179], ТПР4 — з ліпополісахаридом [180], ТПР5 — з флагеліном [181], ТПР7 та ТПР8 — з імідазохінолінами [170, 182], а ТПР9 — з неметильованою CpG ДНК [183]. Цікаво, що одноланцюгова РНК була ідентифікована як природний ліганд для ТПР7 миші [184].

Рецептори сімейства ТПР разом з рецептором IL-1 мають ті ж сигнальні молекули, включаючи міелоїдний диференціюючий фактор 88 (myeloid differentiation factor 88) (MyD88), IL-1 RI-асоційовані протеїн кінрази (IRAKs) та ФНП рецептор-асоційований фактор 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6) (TRAF6). При стимуляції ТПР активують NF- κ B та MAP кінрази через MyD88-RAK-TRAF6, що приводить до продукції запальних цитокінів, таких як ФНП- α , IL-6 IL-12p40 [170]. Згаданий вище домен ДТРГ, який відповідає за проведення сигналу і мобілізацію адапторного білка MyD88, знаходиться в цитоплазматичних ділянках усіх ТПР. Показано, що ТПР2, ТПР4, ТПР5, ТПР7 та ТПР9 при стимуляції лігандами передають сигнал через MyD88 [185]. Проте існує і MyD88-незалежний шлях, принаймні для ТПР4 [175]. Така активація веде, в свою чергу, до експресії гена ІФН- β та ІФН-індукованих генів у макрофагах, а також експресії ко-стимулюючих молекул у дендритних клітинах [186]. Інший адапторний білок, Mal/TIRAP, кооперативно проводить сигнали від ТПР2 та ТПР4 і не бере участі у MyD88-незалежному шляху [187].

У випадку ТПР3 poly(I:C)-індукована експресія гена ІФН- β також відбувається незалежно від MyD88. Адапторна білкова молекула, асоційована з доменом ДТРГ рецептора ТПР3, отримала назву адапторна молекула, що містить ДТРГ (TIR-containing adaptor molecule — TICAM)-1 [188]. Білок TICAM-1 містить домен ДТРГ, N-кінцевий та C-кінцевий домени, багаті на пролін. Мотив ДТРГ TICAM-1 виявляє невелику схожість з мотивом ДТРГ MyD88 та Mal/TIRAP.

У подальшій експресії гена ІФН- β як транскрипційні фактори функціонують NF- κ B, ATF-2/c-Jun та інтерферон-регулюючий фактор IRF-3. Ці компоненти включаються в TICAM-1-залежну сигналізацію [188].

Індуктори ІФН II типу

Окрему групу складають індуктори ІФН II типу. До них відносяться Т-клітинні мітогени — лектини кормових бобів, квасолі, сої, сочевиці [11, 16, 189, 190], бактерійні ліпополісахариди [191, 192], оксиданти, антилімфоцитарні сироватки, специфічні антигени різного походження в культурах сенсibilізованих лімфоцитів та алоантигени, які беруть участь у процесі розпізнавання клітин [208].

Мітогени — фітагемаглютинін та Кон А у широкому діапазоні концентрацій стимулювали індукцію ІФН- γ у змішаних культурах лейкоцитів [190]. Як перспективні індуктори ІФН- γ розглядаються також деякі немітогенні лектини рослинного походження, зокрема аглютинін проростків пшениці, який зв'язує сіалові кислоти, нейрамінову кислоту та фетуїн, а також взаємодіє з олігосахаридами [193]. Проте не тільки рослинні, але і бактеріальні лектини мають високу γ -інтерферонгенну активність. Встановлено, що позаклітинні лектини *Bacillus subtilis* викликали індукцію ІФН- γ у Т лімфоцитах здорових донорів [192].

Як індуктори ІФН II типу особливий інтерес викликають ЛПС грамнегативних бактерій. Так, препарат ЛПС *Escherichia coli* O55:B5 (Sigma) використовують як класичний індуктор ІФН- γ . Проте, використання ЛПС як противірусних агентів обмежується їх токсичністю та пірогенністю, яка в основному пов'язана з наявністю у складі цих препаратів ліпиду А. У зв'язку з вищесказаним достатньо перспективними в плані подальшого клінічного впровадження можуть бути нетоксичні та апірогенні бактеріальні полісахариди, яким притаманна інтерфероногенна активність.

Противірусна дія індукторів ІФН

Головним механізмом, за допомогою якого індуктори ІФН справляють противірусну дію, є індукція ІФН та інших цитокінів. У свою чергу, такі численні біологічні функції ІФН здійснює, викликаючи експресію більш як 30 генів, що кодують білки з антивірусними, антипроліферативними та імуномодулюючими функціями. Це фермен-

ти, нуклеотид-зв'язуючі білки, фактори транскрипції, антигени МНС класу I, регуляторні білки, лімфоцитарні антигени, деякі цитокіни, а також ряд білків, функції яких досі не встановлені.

Серед білків, які активує ІФН і які беруть участь у створенні під дією ІФН стійкості клітин проти вірусів, слід назвати протеїнкіназу R (PKR) [194], 2',5'-олігоаденілатсинтетазу (OAS) [195], РНКазу L, РНК-специфічну аденозиндезаміназу (ADAR) та ГТФази типу білків Mx [196]. У забезпеченні протівірусної активності клітин беруть участь також макрофагальна синтаза окису азоту (iNOS) [197] і РНК-зв'язуючий білок 9-27 [198]. На теперішній час властивості перерахованих ферментів та механізми їх дії достатньо вивчені і викладені у сучасних оглядах [199, 200].

Вже на прикладі перелічених ферментів виявляється подвійна роль найбільш відомого індуктора ІФН — длРНК. Так, PKR активується внаслідок автофосфорилування — процесу, що опосередкований длРНК [201]. До таких активаторів PKR належать синтетичні та природні длРНК, наприклад, (rI)_n-(rC)_n та двоспіральна геномна РНК реовірусів. З іншого боку, деякі молекули РНК діють як інгібітори автофосфорилування PKR. До них належать длРНК у високих концентраціях, а також вірусні односпіральні РНК з високоупорядкованою структурою — аденовірусна РНК та РНК деяких інших вірусів [199]. Інший ІФН-індукований фермент, OAS, теж активується длРНК під час вірусної інфекції. Добре охарактеризовано дві вірусспецифічні РНК, які впливають на активність OAS; це РНК TAR у ВІЛ та РНК VA у аденовірусу [202].

Ще один ІФН-індукований фермент, РНК-специфічну аденозинову дезаміназу (ADAR), вперше ідентифікували як фактор, який розкручує длРНК в ооцитах *Xenopus* [203]. ADAR, для якої длРНК є субстратом, каталізує ковалентну модифікацію субстратів РНК зі складною структурою, що веде до гідролітичного дезамінування аденозину (A) в положенні C-6 та перетворення його на інозит (I). Переходи A-I розладнують двоспіральну структуру РНК, порушуючи спарювання основ; у РНК з'являється більше односпіральних ділянок, т.я. стабільні пари AU заміщуються менш стабільними IU-парами [203, 204]. Гіпоксантин, основа інозинового нуклеотиду, що виникає внаслідок дезамінування аденозину, звичайно розпізнається механізмами транскрипції та трансляції як гуанін. Перетворення аденозину на інозит після трансляції показано і для вірусних РНК, і для мРНК, кодованих клітинним геномом.

Повертаючись до ролі длРНК у встановленні стану протівірусної резистентності клітин, слід відмітити, що вона не тільки індукує біосинтез ІФН у клітині, але і відіграє основну роль як посередник у процесах фосфорилування білків, розпаду РНК та редагування РНК, які каталізуються

ІФН-індукованими ферментами — PKR-кіназою, синтетазами OAS, дезаміназою ADAR1 [205].

Питання протівірусної активності низькомолекулярних індукторів ІФН, що не залежить від індукції ІФН та інших цитокінів, окремо не ставилося, хоча існують беззаперечні докази існування такого явища. Так, незалежно від системи ІФН, для тилорону встановлена здатність пригнічувати репродукцію деяких онкогенних РНК-вмісних вірусів шляхом специфічної інгібіції їх РНК-залежної ДНК-полімерази [206, 207]. Відомими протівірусними агентами є основні барвники, що мають здатність до інтеркаляції [34]. Деякі інші низькомолекулярні індуктори можуть виступати як інгібітори ферментів вірусної реплікації [46]. Вище вже згадувалось, що при вивченні протівірусної та інтерфероніндукуючої дії тилорону та його аналогів була встановлена відсутність кореляції між індукцією інтерферону препаратами та їх протівірусною дією [42, 43].

Застосування препаратів індукторів ІФН у клінічній практиці

Багаторічні пошуки придатних для клінічного використання індукторів ІФН дозволили отримати декілька перспективних синтетичних високомолекулярних сполук, до яких відносять полінуклеотиди — ампліген, полудан, полігуацил, а також препарат poly(I)- poly(C). Ці високомолекулярні сполуки проявляли активність при різних інфекційних захворюваннях. Полудан вже давно застосовують при герпетичних кератокон'юнктивітах. Полігуацил ефективний при грипі, гепатиті В, енцефалітах, сказі [208]. Серед високомолекулярних природних длРНК слід відзначити ларифан (длРНК бактеріофагу f2) та ридостин (длРНК дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*) [209]. Вони виявились особливо ефективними проти різних форм герпесу, а також при хламідіозах. Обидва індуктори використовуються при грипі як профілактичний засіб і можуть бути корисними при енцефаліті та сказі [208].

Препарати полірибонуклеїнових індукторів викликають продукцію раннього ІФН (максимум продукції 1-2 доби, час дії 3-4 доби). Внаслідок цього ларифан та ридостин слід застосовувати повторно через 5 діб після першої аплікації, оскільки рефрактерна фаза продукції ІФН у відповідь на їх введення починається через 48 год та триває 2 доби [6].

Серед досліджених низькомолекулярних індукторів ІФН як протівірусних агентів у клінічну практику вже впроваджено декілька перспективних препаратів. Серед них слід відмітити аміксин (тилорон) [210], циклоферон (10-карбоксиметил-9-акриданон, КМА) [6], а також авридин (N,N'-діоктадецил-N',N'-біс(2-гідроксіетил)-пропандіамін, CP-20,961) [211]. При цьому аміксин та циклоферон виявились дієвими як при гострих вірусних інфекціях (грип, гепатит А, вірусні енце-

фаліти), так і при хронічних захворюваннях (герпетичні ураження слизових, червоний вовчак, розсіяний склероз) [190].

Крім усіх згаданих вище речовин, які спеціально розроблялися як індуктори ІФН, значну увагу привертають також відомі антибіотики, у яких нещодавно була встановлена інтерфероногенна активність — циклогексимід, стрептомідон, стрептовітацин А, канаміцин, тенуазова кислота. До індукторів ІФН недавно було віднесено також і ряд офіційних препаратів, які раніше знайшли широке застосування при лікуванні інших хвороб, а саме: метилксантини — теофілін, теобромін, еуфілін, дипіридамола, кофеїн; похідні ізохіноліну — папаверин (но-шпа), імідазолу — дибазол, бензофурану — кордарон, хромену — інтеркордин [6]. Інтерфероніндукуюча та противірусна активність цих препаратів дає змогу розширити діапазон їх практичного використання за новим призначенням.

Замість висновків

Загалом необхідно відмітити, що пошук і створення нових препаратів — індукторів різних типів ІФН буде і надалі достатньо актуальним як з метою їх безпосереднього застосування у якості інтерфероногенів в умовах *in vivo* та *in vitro*, так і з огляду на їх терапевтичну і, зокрема, противірусну дію. Останнє вважається найбільш суттєвим, враховуючи, що такі препарати відзначаються універсально широким спектром егіотропної дії, поєднаним з імунокоригуючим ефектом.

До того ж бажано, щоб створені на цьому шляху препарати були позбавлені вказаних недоліків їх попередників і відповідали вимогам як медицини, так і ветеринарії і конкретних біотехнологічних виробництв. Вважається, що майбутнє за стабільними препаратами індукторів інтерферонів пролонгованої дії.

Література

1. Taylor J.L., Sabran J.L., Grossberg S.E. *The cellular effects of interferon. Interferons and their applications.* — Springer-Verlag, 1984. — P. 169-204.
2. Спивак Н.Я. Антибактериальная эффективность препаратов интерферона и его индукторов в различных биологических системах: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — К., 1987. — 56 с.
3. Співак М.Я., Карпов О.В., Жолобак Н.М. та ін. // *Мікробіол. журн.* — 2002. — Т. 65, №1-2. — С. 191-204.
4. Maniatis T., Goodbourn S., Fischer J.A. // *Science.* — 1987. — Vol. 236. — P. 1237-1245.
5. Taniguchi T. // *Annu. Rev. Immunol.* — 1988. — Vol. 6. — P. 439-464.
6. Ершов Ф.И. *Система интерферона в норме и патологии.* — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
7. Bendtzen K., Hansen M.B., Diamant M. et al. // *J. Interferon Res.* — 1994. — Vol. 14. — P. 157-159.
8. Рафальский В.В. *Клиническое применение препаратов интерферона.* — Смоленск: Смоленская гос. мед. акад., 1997. — 256 с.
9. Bottomley J.M., Toy J.L. *Clinical side effects and toxicities of interferon / In: Interferon 4. In vivo and clinical studies.* — Ed. Friedman R.M. — Elsevier — Amsterdam — N.Y. — Oxford, 1984. — P. 125-138.
10. Biron C.A., Sen G.C. *Interferon and other cytokines.* / In: D.M. Knipe, P. M. Howley, D.E. Griffin, M. Martin, B. Roizman and S.E. Straus (Ed.), *Fields virology.* 4th Ed. — Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa, 2001. — P. 321-351.
11. Спивак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. *Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов.* — К.: Фитосоциоцентр, 2002. — 164 с.
12. Kontsek P., Karayianni-Vasconcelos G., Kontsekova E. // *Acta Virol.* — 2003. — Vol. 47. — P. 201-215.
13. DeMayer E., DeMayer-Guignard J. *Interferons and other regulatory cytokines.* — New York: Wiley — Interscience, 1988. — 632 p.
14. Cella M., Jarossay D., Facchetti F. et al. // *Nat. Med.* — 1999. — Vol. 5. — P. 919-1003.
15. Siegal F.P., Kadowaki N., Shodell M. et al. // *Science.* — 1999. — Vol. 284. — P. 1835-1837.
16. Ho M. *Induction and inducers of interferon / In: Interferon 1. General and applied aspects.* Ed. A. Billiau — Elsevier — Amsterdam — N.Y. — Oxford, 1984. — P. 79-124.
17. Marcus P.I. *Interferon induction by viruses: double-stranded ribonucleic acid as the common proximal inducer molecule / In: Interferon 3. Mechanisms of production and action.* Ed. Friedman R.M. — Elsevier — Amsterdam. — N.Y. — Oxford, 1984. — P. 113-175.
18. De Clercq E. // *Methods Enzymol.* — 1981. — Vol. 78. — P. 227-243.
19. Colby C., Chamberlin M.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1969. — Vol. 63. — P. 160-167.
20. Hutchinson D.W., Johnston M.D., Eaton M.A.V. // *J. Gen. Virol.* — 1974. — Vol. 23, №2. — P. 331-333.
21. DeClercq E., Wells R.D., Grant R.C., Merigan T.C. // *J. Mol. Biol.* — 1971. — Vol. 56. — P. 83-100.
22. Yamamoto S., Yamamoto T., Kataoka T. et al. // *J. Immunol.* — 1992. — Vol. 148. — P. 4072-4076.
23. Yamamoto T., Yamamoto S., Kataoka T. et al. // *Jpn. J. Cancer Res.* — 1994. — Vol. 85. — P. 775-782.
24. Krieg A.M., Yi A.K., Matson S. et al. // *Nature.* — 1995. — Vol. 374. — P. 546-548.
25. Bird A.P. // *Trends Genet.* — 1987. — Vol. 3. — P. 342-347.
26. Medzhitov R., Janeway C. // *Immunol. Rev.* — 2000. — Vol. 173. — P. 89-97.
27. Krieg A.M. // *Curr. Opin. Immunol.* — 2000. — Vol. 12. — P. 35-43.
28. Kadowaki N., Antonenko S., Liu Y.-J. // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 166. — P. 2291-2295.
29. DeSomer P., DeClercq E., Billiau A. et al. // *J. Virol.* — 1968. — Vol. 2. — P. 886-893.
30. Albrecht W.L., Fleming H.W., Horgan S.W., Mayer G.D. // *J. Med. Chem.* — 1977. — Vol. 20. — P. 364-371.
31. Glaz E.T., Szolgay E., Stoger I., Talas M. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1973. — Vol. 3. — P. 537-544.
32. Stringfellow D.A., Weed S.D., Underwood G.E. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1979. — Vol. 15. — P. 111-118.
33. Stringfellow D.A., Vanderberg H.C., Weed S.D. // *J. Interferon Res.* — 1980. — Vol. 1. — P. 1-16.

34. Stringfellow D.A. Induction of interferon with low molecular weight compounds / In: *Interferons, Part A*, Ed. S. Pestka, *Methods in Enzymology*. — 1981 — Vol. 78. — N.Y.: Academ Press, 1981. — P. 262-284.
35. Krueger R.F., Mayer G.D. // *Science*. — 1970. — Vol. 169. — P. 1213-1214.
36. Mayer G.D., Krueger R.F. // *Science*. — 1970. — Vol. 169. — P. 1214-1215.
37. Mayer G.D., Krueger R.F. Tilorone hydrochloride and related molecules / In: “*Interferon and interferon inducers*”, Ed. D.A.Stringfellow — N.Y.: Dekker, 1980. — P. 187-221.
38. DeClercq E., Merigan T.C. // *J. Infect. Dis.* — 1971. — Vol. 123. — P. 190-199.
39. Григорян С.С., Ершов Ф.И., Поверенный А.М. и др. // *Вопросы вирусол.* — 1988. — Т. 33, №1. — С. 67-70.
40. Stringfellow D.A. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1977. — Vol. 11. — P. 984-992.
41. Giron D.J., Schmidt J.P., Pindak F.F. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1972. — Vol. 1. — P. 78-79.
42. Ляхов С.А. Аминоалкоксифлуореноны: синтез и свойства. Дисс. ... канд. хим. наук. — Одесса, 1992. — 132 с.
43. Ляхов С.А., Литвинова Л.А., Андронати С.А. и др. // *Укр. биохим. журн.* — 2001. — Т. 74, №4. — С. 108-113.
44. Vaccichetti F., Carlassare F., Bordin F. et al. // *Farmaco*. — 1980. — Vol. 35, №6. — P. 481-489.
45. Smejkal F., Zelena D., Krepelka J. // *Acta Virol.* — 1985. — Т. 29. — P. 11-18.
46. Чижов Н.П., Борисова М.А. // *Антибиотики и мед. биотехнол.* — 1987. — Т. 32. — С. 706-715.
47. Пат. США 3692907 // <http://www.uspto.gov/>
48. Пат. США 3592819 // <http://www.uspto.gov/>
49. Пат. США 3576865 // <http://www.uspto.gov/>
50. Пат. США 3983124 // <http://www.uspto.gov/>
51. Пат. США 3647860 // <http://www.uspto.gov/>
52. Пат. США 3662062 // <http://www.uspto.gov/>
53. Пат. США 3814770 // <http://www.uspto.gov/>
54. Пат. США 4064347 // <http://www.uspto.gov/>
55. Alcaro S., Arena A., Neri S. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 12, №7. — P. 1781-1791.
56. Andrews E.R., Fleming R.W., Grisar J.M. et al. // *J. Med. Chem.* — 1974. — Vol. 17. — P. 882-886.
57. А.с. 1460926 (1988). СССР // Б.И. — 1989. — №7.
58. А.с. 963231 (1982). СССР // Б.И. — 1982. — №36.
59. Burke H.M., Joullie M.M. // *J. Med. Chem.* — 1978. — Vol. 21, №10. — P. 1084-1086.
60. Ермольева З.В., Корнеева Л.В., Балежина Т. И. и др. // *Антибиотики*. — 1973. — №5. — С. 517-520.
61. Березина Л.К., Носик Н.Н., Ляхов С. А. и др. // *Итоги науки и техники. Сер. Вирусология / ВИНТИ*. — М., 1991, 24. — С. 78-79.
62. Пат. 1264 (1993) Украины // Б.И. — 1982. — №36.
63. А.с. 1069355 (1983). СССР // Б.И. — 1984. — №3.
64. А.с. 1466225 (1988). СССР // Б.И. — 1989. — №10.
65. Николаева И.С., Адамская Е.В., Возякова Т. И., Олейник А.Ф. // *Хим.-фарм. журн.* — 1988. — Т. 22, №8. — С. 977-979.
66. А.с. 946183 (1982). СССР // Б.И. — 1982. — №27.
67. Пат. 1315 (1994) Украины // Б.И. — 1994. — №1.
68. А.с. 1462728 (1988). СССР // Б.И. — 1989. — №8.
69. А.с. 725392 (1979). СССР // Б.И. — 1979. — №12.
70. А.с. 879920 (1981). СССР // Б.И. — 1981. — №41.
71. А.с. 1074082 (1983). СССР // Б.И. — 1984. — №6.
72. А.с. 1536753 (1989). СССР // Б.И. — 1990. — №2.
73. Пат. США 3932456 // <http://www.uspto.gov/>
74. Пат. США 3962451 // <http://www.uspto.gov/>
75. Пат. США 4146624 // <http://www.uspto.gov/>
76. Пат. США 3952014 // <http://www.uspto.gov/>
77. Пат. США 3933893 // <http://www.uspto.gov/>
78. Пат. США 4169897 // <http://www.uspto.gov/>
79. Пат. США 3953455 // <http://www.uspto.gov/>
80. Пат. США 4059702 // <http://www.uspto.gov/>
81. Пат. США 3957986 // <http://www.uspto.gov/>
82. Пат. США 3957989 // <http://www.uspto.gov/>
83. Пат. США 4008240 // <http://www.uspto.gov/>
84. Пат. США 4048230 // <http://www.uspto.gov/>
85. Niblack J.F. // *Tex. ReP. Biol. Med.* — 1977. — Vol. 35. — P. 528-534.
86. Пат. США 4108896 // <http://www.uspto.gov/>
87. Sill A.D., Andrews E.R., Sweet F.W. et al. // *J. Med. Chem.* — 1974. — Vol. 17. — P. 965-968.
88. Jamison J.M., Krabill K., Flowers D.G., Tsai C.C. // *Cell Biol. Int. Rep.* — 1990. — Vol. 14, №3. — P. 219-228.
89. Jamison J.M., Krabill K., Hatwalkar A. et al. // *Cell. Biol. Int. Rep.* — 1990. — Vol. 14. — P. 1075-1084.
90. Mayer G.D., Hagan A.C., Bray F. // *Fed. Proc.* — 1973. — Vol. 32. — P. 704.
91. Пат. США 4021551 // <http://www.uspto.gov/>
92. Пат. США 4696936 // <http://www.uspto.gov/>
93. Lyakhov S.A., Suveyzdis Y.I., Berezina L.K. et al // *Die Pharmazie*. — 1994. — Vol. 49, №12. — P. 926-927.
94. Lyakhov S.A., Suveyzdis Ya.I., Litvinova L.A. et al. // *Die Pharmazie*. — 2000. — Vol. 55, №10. — P. 733-736.
95. Сувейздис Я.И., Ляхов С. А., Литвинова Л.А. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2000. — Т. 34, №10. — С. 15-16.

96. Ляхов С.А., Литвинова Л.А., Сувейздис Я.И. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2000. — Т. 34, №9. — С. 20-21.
97. Mucsi I., Molnar J., Tanaka M. et al. // *Anticancer Res.* — 1998. — Vol. 18, №4. — P. 3011-3015
98. Diederich J., Lodemann E., Wacker A. // *Naturwiss.* — 1972. — Vol. 59. — P. 172-173.
99. Diederich J., Lodemann E., Wacker A. // *Arch. Ges. Virusforsch.* — 1973. — Vol. 40. — P. 82-85.
100. Angier R.B., Gitarella R.V., Damiani M. et al. // *J. Med. Chem.* — 1983. — Vol. 26. — P. 1710-1715.
101. Пат. №59034 А (2003) Україна // Б.В. — 2003. — №8.
102. Пат. №60793 А (2003) Україна // Б.В. — 2003. — №10.
103. Ляхов С.А., Ляхова Е.А., Панченко Н.Н. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2001. — Т. 35, №12. — С. 10-13.
104. Angier R.B., Gitarella R.V., Damiani M. et al. // *J. Med. Chem.* — 1983. — Vol. 26. — P. 1710-1715.
105. Szulc B., Inglot A.D., Szulc Z., Mlochowski J. // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* — 1985. — Vol. 33. — P. 287-297.
106. Inglot D.A., Mlochowski J., Szulc Z. et al. // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* — 1985. — Vol. 33. — P. 275-285.
107. Kramer M.J., Cleeland R., Grunberg E. // *Antimicrob. Agents Chemotherapy.* — 1976. — Vol. 9. — P. 233-238.
108. Storch E., Kirchner H. // *Eur. J. Immunol.* — 1982. — Vol. 12. — P. 793-796.
109. Piasecki E., Inglot A.D., Czyrski J. A. et al. // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* — 1985. — Vol. 33. — P. 299-310.
110. Szulc B., Szulc Z., Inglot A.D. et al. // *Antiviral Res.* — 1987. — Vol. 7. — P. 109-117.
111. Gaur V., Chandra P. // *Naturwiss.* — 1973. — Vol. 60, №5. — P. 263.
112. Gupta D.K., Gieselmann V., Hasilik A., von Figura K. // *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* — 1984. — Vol. 365, №8. — P. 859-866.
113. Коваленко А.Л., Казаков В.И., Слута А.В. и др. // *Цитология.* — 2000. — Т. 42, №7. — С. 659-664.
114. Siminoff P., Bernard A.M., Hursky V.S., Price K.E. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1973. — Vol. 3. — P. 742-751.
115. Crenshaw R.R., Luke G.M., Siminoff P. // *J. Med. Chem.* — 1976. — Vol. 19. — P. 262-266.
116. Gibson S.J., Imbertson L.M., Wagner T.L. et al. // *J. Interferon Cytokines Res.* — 1995. — Vol. 15. — P. 537-545.
117. Karaca K., Sharma J.M., Tamai M.A., Miller R.L. // *J. Interferon Cytokines Res.* — 1996. — Vol. 16. — P. 327-332.
118. Пат. США 6348462 // <http://www.uspto.gov/>
119. Пат. США 5525612 // <http://www.uspto.gov/>
120. Пат. США 5482936 // <http://www.uspto.gov/>
121. Пат. США 5346905 // <http://www.uspto.gov/>
122. Пат. США 5268376 // <http://www.uspto.gov/>
123. Пат. США 4689338 // <http://www.uspto.gov/>
124. Reiter M.G., Testerman T.L., Miller R.L. et al. // *J. Leukoc. Biol.* — 1994. — Vol. 55. — P. 214-220.
125. Sidky Y.A., Borden E.C., Weeks C.E. et al. // *Cancer Res.* — 1992. — Vol. 52. — P. 3528-3533.
126. Wagner T.L., Harton V.L., Carlson G.L. et al. // *Cytokine.* — 1997. — Vol. 9. — P. 637-845.
127. Allison R.G., Hahn F.E. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1977. — Vol. 11. — P. 251-257.
128. Hahn F.E., Ciak J. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1977. — Vol. 11. — P. 176-177.
129. Nakada Y., Kosaka T., Kuwabara M. et al. // *J. Vet. Med. Sci.* — 1993. — Vol. 55. — P. 795-799.
130. Ikemoto K., Kobayashi M., Fukumoto T. et al. // *Experientia.* — 1996. — Vol. 52. — P. 159-166.
131. Хаумович А.Н., Львовский Э.А. // *Вопр. вирусол.* — 1975. — №2. — С. 183-186.
132. Lvovsky E., Levy H.B., Doherty D.G., Baron S. // *Infect. Immun.* — 1977. — Vol. 15. — P. 191-196.
133. Hoffman W.W., Korst J.J., Niblack J.F., Cronin T.H. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1973. — Vol. 3. — P. 498-501.
134. Betts R.F., Douglas R.G. *Interferon inducers: propanediamines and related molecules / Interferon and interferon inducers*, Ed. D.A.Stringfellow — N.Y. Dekker, 1980. — P. 223-237.
135. Douglas R.G., Waldman R.H., Betts R.F., Ganguly R. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1979. — Vol. 15. — P. 269-279.
136. Tovey M.G., Begon-Lours J., Gresser I., Morris A.G. // *Nature.* — 1977. — Vol. 267. — P. 455-456.
137. Vileek J. *Interferon production and its regulation. // Interferon 3. Mechanisms of production and action.* Ed. R.M.Friedman. — Elsevier-Amsterdam, N.Y., Oxford. — 1984. — P. 1-10.
138. Skulnick H.I., Weed S.D., Eidson E.E. et al. // *J. Med. Chem.* — 1985. — Vol. 28. — P. 1864-1869.
139. Nichols F.R., Weed S.D., Underwood G.E. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1976. — Vol. 9. — P. 433-446.
140. Hirota K., Kazaoka K., Niimoto I., Sajiki H. // *Org. Biomol. Chem.* — 2003. — Vol. 1, №8. — P. 1354-1365.
141. Kazaoka K., Sajiki H., Hirota K. // *Chem. Pharm. Bull.* — 2003. — Vol. 51 b. — P. 608-611.
142. Hirota K., Kazaoka K., Sajiki H. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 11, №13. — P. 2715-2722.
143. Hirota K., Kazaoka K., Niimoto I. et al. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45, № 25. — P. 5419-5422
144. Dorsch H.-M., Osundwa V., Lam P. // *Immunol. Lett.* — 1988. — Vol. 17. — P. 125-132.
145. Koo G.C., Jewell M.E., Manyak C.L. // *J. Immunol.* — 1988. — Vol. 140. — P. 3249-3252.
146. Smee D.F., Alaghatandan H.A., Cottam H.B. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1989. — Vol. 33. — P. 1487-1492.
147. Глушков Р.Г., Гуськова Т.А., Крылова Л.Ю. и др. // *Вестн. Росс. акад. мед. наук.* — 1999. — №3. — С. 36-40.
148. Fikus M., Golas T., Inglot A. D. et al. // *Chem. Biol. Interactions.* 1987. — Vol. 62. — P. 25-43.
149. Balkwill F.R. // *Lancet.* — 1989. — №8646. — P. 1060-1063.
150. Chandra P., Wright G.S. // *Current. Med. Chem.* — 1977. — Vol. 12. — P. 125-148.
151. Wright R.G., Wakelin L.P. G., Fieldes A. et al. // *Biochemistry.* — 1980. — Vol. 19. — P. 5825-5836.
152. Литвинова Л.А., Ляхов С. А. — *Деп. ВИНТИ № 6264-В89 (Физико-химический институт АН УССР).* — Од., 1989. — 13 с.
153. Карпов О.В. // *Укр. биохим. журн.* — 1997. — Т. 69. — С. 122-125.
154. Карпов О.В. // *Укр. биохим. журн.* — 1997. — Т. 69. — С. 49-52.
155. Карпов А.В., Жолобак Н.М. // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1995. — Т.40. — С. 20-23.
156. Карпов А.В., Жолобак Н.М. // *Вопр. вирусол.* — 1996. — Т. 41. — С. 13-16.
157. Карпов А.В., Антоненко С. В. Барбашева Е.В., Спивак Н.Я. // *Вопр. вирусол.* — 1997. — Т. 42. — С. 17-19.

158. Karpov A.V., Zholobak N.M., Spivak N.Ya. et al. // *Acta Virologica*. — 2001. — Vol. 45. — P. 181-184.
159. Karpov A.V. // *Биополимеры и клетка*. — 1998. — Т. 14. — С. 1-6.
160. Литвинова Л.А., Ляхов С. А., Андронати С. А. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2000. — Т. 27, №12. — С. 35-37.
161. Karpov A.B., Zholobak H.M. // *Антибиотики и химиотер.* — 1995. — Т. 5. — С. 20-23.
162. Lyakhov S.A. Abstract book of 6th international Symposium on molecular aspects of chemotherapy, 9-12 July 1997. — Gdansk, Poland, P. 137.
163. Field A.K., Tytell A.A., Lampson G.R., Hilleman M.R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1967. — Vol. 58. — P. 1004-1010.
164. Green J.J., Alderfer J.L., Tazawa I. et al. // *Biochemistry*. — 1978. — P. 4214-4220.
165. Agrawal S., Goodchild J., Civeira M.P. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1988. — Vol. 85, №19. — P. 7079-7083.
166. Loke S.I., Stein C.A., Zhang X.H. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1989. — Vol. 86, №10. — P. 3474-3478.
167. Yakubov L.A., Deeva E.A., Zarytova V.F. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1989. — Vol. 86. — P. 6454-6458.
168. Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L. et al. // *Cell*. — 1996. — Vol. 86. — P. 973-986.
169. Medzhidov R., Preston-Hurburt P., Janeway C. Jr. // *Nature*. — 1997. — Vol. 388. — P. 394-397.
170. Akira S. // *Curr. Opin. Immunol.* — 2003. — Vol. 15. — P. 5-11.
171. Akira S., Hemmi H. // *Immunol. Lett.* — 2003. — Vol. 85. — P. 85-95.
172. Medzhidov R., Janeway C. // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 338-344.
173. Aderem A., Ulevitch R.J. // *Nature*. — 2000. — Vol. 406. — P. 782-787.
174. Wagner H. // *Immunity*. — 2001. — Vol. 14. — P. 499-502.
175. Matsumoto M., Funami K., Oshiumi H., Seya T. // *Microbiol. Immunol.* — 2004. — Vol. 48. — P. 147-154.
176. O'Neil L.A.J., Dinarello C.A. // *Immunol. Today*. — 2000. — Vol. 21. — P. 206-209.
177. Campos M.A., Almeida I.C., Takeuchi O. et al. // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167. — P. 416-423.
178. Underhill D.M., Ozinsky A., Hajjar A.M. et al. // *Nature*. — 1999. — Vol. 401. — P. 811-815.
179. Alexopoulou L., Holt A.C., Medzhitov R., Flavell R.A. // *Nature*. — 2001. — Vol. 413. — P. 732-738.
180. Poltorak A., He X., Smirnova I. et al. // *Science*. — 1998. — Vol. 282. — P. 2085-2088.
181. Hayashi F., Smith K.D., Ozinsky A. et al. // *Nature*. — 2001. — Vol. 410. — P. 1099-1103.
182. Hemmi H., Kaisho T., Takeuchi O. et al. // *Nat. Immunol.* — 2002. — Vol. 3. — P. 196-200.
183. Bauer S., Kirschning C.J., Hacker H. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2001. — Vol. 98. — P. 9237-9242.
184. Diebold S.S., Kaisho T., Hemmi H. et al. // *Science*. — 2004. — Vol. 303. — P. 1529-1531.
185. Takeda K., Kaisho T., Akira S. // *Ann. Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 335-373.
186. Kawai T., Takeuchi O., Fujita T. et al. // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167. — P. 5887-5894.
187. Horng T., Barton G.M., Medzhitov R. // *Nat. Immunol.* — 2001. — Vol. 2. — P. 835-841.
188. Oshiumi H., Matsumoto M., Funami K. et al. // *Nat. Immunol.* — 2003. — Vol. 4. — P. 161-167.
189. Тимошок Н.О. Антибактеріальна ефективність індукторів інтерферону різного походження: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — К., 2002. — 21 с.
190. Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б. // *Тер. архив.* — 1998. — №11. — С. 35-39.
191. Подгорский В.С., Коваленко Э.А., Симоненко И.А. *Лектины бактерий* — К.: Наукова думка, 1992. — 200 с.
192. Spivak N. Ya., Grabchenko N.I., Lazarenko L.N. et al. // *Науковий вісник Ужгородського державного університету. Серія: Біологія.* — 2000. — №8. — С. 10-13.
193. Ершов Ф.И. *Антивирусные препараты.* — М.: Медицина, 1998. — 187 с.
194. Tanaka H., Samuel C.E. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1994. — Vol. 91. — P. 7995-7999.
195. Staeheli P. // *Adv. Virus. Res.* — 1990. — Vol. 38. — P. 147-200.
196. Schumacher B., Bernasconi D., Schultz U., Staeheli P. // *Virology*. — 1994. — Vol. 203. — P. 144-148.
197. Karupiah G., Xie Q.W., Buller R.M. et al. // *Science*. — 1993. — Vol. 261. — P. 1445-1448.
198. Alber D., Staeheli P. // *J. Interferon Cytokine Res.* — 1996. — Vol. 16. — P. 375-381.
199. Samuel C.E. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 1998. — Vol. 233. — P. 125-145.
200. Samuel C.E. // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2001. — Vol. 14. — P. 778-809.
201. Proud C.G. // *Trends Biochem. Sci.* — 1995. — Vol. 20. — P. 241-246.
202. Muto N.F., Martinand-Mari C., Adelson M.E., Suhadolnik R.J. // *J. Virol.* — 1999. — Vol. 73. — P. 9021-9028.
203. Bass B.L., Weintraub H. // *Cell*. — 1988. — Vol. 55. — P. 1089-1098.
204. Wagner R.W., Smith J.E., Cooperman B.S., Nishikura K. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 1989. — Vol. 86. — P. 2647-2651.
205. Jacobs B.L., Langland J.O. // *Virology*. — 1996. — Vol. 219. — P. 339-349.
206. Chandra P., Zunino F., Gotz A. // *FEBS Lett.* — 1972. — Vol. 22. — P. 161-164.
207. Chandra P., Will G., Gericke D., Gotz A. // *Biochem. Pharmacol.* — 1974. — Vol. 23. — P. 3259-3265.
208. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. // *Вопр. вирусол.* — 1999. — Т. 44. — С. 52-56.
209. Земсков А.М., Передерий В.Г., Земсков В.М., Бычкова Н.Г. *Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение.* — К.: Здоров'я, 1994. — 228 с.
210. Андронати С.А., Литвинова Л.А., Головенко Н.Я. // *Журн. Акад. мед. наук України.* — 1999. — Т. 5, №1. — С. 53-66.
211. Zheng Z.M., Mayo D.R., Fong C.K. et al. // *Intervirol.* — 1985. — Vol. 23. — P. 44-50.

Надійшла до редакції 27.09.2006 р.