

Циклоферон для профилактики, лечения и контроля COVID-19: мультидисциплинарные и сравнительно-исторические аспекты

*П. В. МАЗИН¹, Р. Х. ХАФИЗЬЯНОВА², В. П. МАЗИН¹, А. А. ГАЛКИН¹, А. К. ОСКАНОВ¹

¹ ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

² ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Cycloferon as a Means for Prevention, Treatment, and Control of COVID-19: Multidisciplinary and Comparative Historical Aspects

*PAVEL V. MAZIN¹, ROFIYA KH. KHAFISIANOVA², VLADIMIR P. MAZIN¹, ALEKSEY A. GALKIN¹, ADAM K. OSKANOV¹

¹ Kirov State Medical University, Kirov, Russia

² Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Резюме

Исследования коронавирусов, в том числе способных вызывать опасные заболевания, продолжались долгие десятилетия. Так же долгое время проводились исследования интерферонов и акридин-уксусной кислоты (АУК), которая является мощным индуктором интерферонов. Долгое время оба направления развивались параллельно друг другу. Однако с момента открытия SARS-CoV и создания на основе АУК препарата Циклоферон обозначилась конвергенция этих направлений. К настоящему моменту накоплено множество фактологических и теоретических предпосылок, достаточных для суждения о потенциальной эффективности АУК против COVID-19.

Ключевые слова: интерфероны; Циклоферон; коронавирусы; COVID-19; SARS-CoV; SARS-CoV-2; MERS-CoV; акридон-уксусная кислота; карбоксиметил-акриданон; индукторы интерферонов

Для цитирования: Мазин П. В., Хафизьянова Р. Х., Мазин В. П., Галкин А. А., Осканов А. К. Циклоферон для профилактики, лечения и контроля COVID-19: мультидисциплинарные и сравнительно-исторические аспекты. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 5–6: 61–69. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-61-69>.

Abstract

The study of coronaviruses, including those capable of causing life-threatening diseases, continued for many decades. So did the study of interferons, as well as acridine acetic acid, which is a powerful interferon inducer. For a long time, both directions of research developed in parallel to each other. However, the discovery of SARS-CoV and the creation of Cycloferon based on acridine acetic acid made both research directions converge. To date, the abundance of factual and theoretical tenets is enough to estimate the potential effectiveness of acridine acetic acid against COVID-19.

Keywords: interferons; Cycloferon; coronaviruses; COVID-19; SARS-CoV; SARS-CoV-2; MERS-CoV; acridone acetic acid; carboxymethyl-acridanone; interferon inducers

For citation: Mazin P.V., Khafisianova R. Kh., Mazin V.P., Galkin A. A., Oskanov A. K. Cycloferon as a means for prevention, treatment, and control of COVID-19: multidisciplinary and comparative historical aspects. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 5–6: 61–69. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-61-69>.

Введение

Группа острых инфекционных поражений дыхательной системы, вызываемых представителями семейства Coronaviridae, изучается специалистами многих стран уже довольно давно [1, 2]. Полученные результаты остаются приоритетным источником данных о возможностях эпиде-

миологического и медикаментозного контроля пандемии COVID-19, окончательная победа над которой до сих пор не очевидна.

Индукторы интерферонов на основе акридин-уксусной кислоты (АУК, часто встречается синонимическое название — карбоксиметил-акриданон, КМА) также имеют длительную историю разработок, испытаний и модернизаций [3–5]. В

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. К. Маркса, Кировский ГМУ, г. Киров, Российская Федерация, 610998.
E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: K. Marx st., Kirov State Medical University, Kirov, 610998 Russian Federation.
E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru

настоящее время АУК/КМА как действующая субстанция является основой отечественного препарата Циклоферон (ЦКФ). Долгое время массивы данных о коронавирусах и АУК развивались параллельно друг другу. Однако глобальный вызов COVID-19 поставил вопрос о мобилизации любых наработок, увеличивающих контроль за пандемией. При имеющемся дефиците полностью клинически испытанных средств лечения COVID-19 [6, 7], сведения об индукторах интерферона с теоретическими предпосылками эффективности против нового грозного недуга, представляют несомненную ценность [7].

Конвергенция массивов данных о любых коронавирусах и о противовирусных свойствах АУК может создать серьёзные гносеологические предпосылки для прорывных решений по COVID-19.

Цель — демонстрация достаточных формально-логических оснований применимости АУК для профилактики, лечения и контроля COVID-19.

Метод — мобилизация и структурирование сравнительно-исторического и мультидисциплинарного контекста на основе семантических полей [8] «акридин-уксусная кислота (АУК)», «карбоксиметил-акриданон (КМА)», «интерфероны», «индукторы интерферонов», «Циклоферон», «коронавирусы», «SARS-CoV», «SARS-CoV-2», «MERS-CoV», «COVID-19» с актуализацией нечётко-логических [9] моментов возможной связи данных.

Параллельный старт (XX век — 2002 г.)

Первые коронавирусы были открыты ещё в 1920 г. как возбудители бронхитов птиц и с тех пор постоянно изучались [1]. Была установлена способность различных представителей Coronaviridae поражать грызунов, домашних животных (кошек, собак, свиней и др.). В 1960-х годах описаны первые случаи заболеваний человека. В 1962 г. удалось выделить HCoV-B814 из клинических образцов, полученных от нескольких пациентов с простудой [2]. Приблизительно в это же время α -коронавирус HCoV-229E и, чуть позже (с 1967 г.), β -коронавирус HCoV-OC43 стали считать типичной причиной инфекций верхних дыхательных путей и лёгких простудных заболеваний человека [10].

Изучение интерферонов началось в 1957 г. с обнаружения интересного феномена. Заразить подопытное животное патогенным вирусом в случае недавнего (24 ч и менее) инфицирования этого животного другим вирусом оказывалось в эксперименте невозможно [11]. A. Isaacs и J. Lindenmann [11] первоначально характеризовали интерферон как «белок, значительно меньший, чем иммуноглобулины, производимый клетками животных после заражения живыми или инак-

вированными вирусами. Данный белок способен ингибировать рост разнообразных вирусов в клетках тех же животных, в нетоксичных для клеток дозах» [11, 12]. Получение сначала очищенных, а затем рекомбинантных человеческих интерферонов в конце XX века было очень дорогостоящим, их противовирусная эффективность и безопасность использования оставляли желать лучшего. В то же время уже первоначальные публикации A. Isaacs и J. Lindenmann [11] содержали в себе указание на техническую возможность стимуляции выработки собственного интерферона макроорганизма, например, в ответ на введение инактивированных вирусов. Таким образом, идея медикаментозной индукции эндогенных интерферонов стала интенсивно разрабатываться с конца 1950-х годов [11, 12].

Свидетельства о способности ЦКФ или основных действующих веществ, используемых для его создания, индуцировать выработку разных интерферонов, появились в научной печати со второй половины 1970-х годов [13–16]. Чуть ранее, в 1972 г. 10-карбоксиметил-9-акриданон натрия (КМА) был запатентован в США как фарм-агент, эффективный против нескольких вирусов (R. I. Fryer, E. Grunberg, U.S. Patent 3,681,360, 1972) [17]. Уже в публикациях тех лет 10-карбоксиметил-9-акриданон довольно часто упоминается и как 9-оксо-10-акридинуксусная кислота (АУК) [18]. Одно из первых фундаментальных исследований эффективности АУК относится к 1976 г. [17]. Тогда была продемонстрирована эффективность этого соединения против большого перечня патогенных вирусов у лабораторных животных. В частности, посредством внутрибрюшинного введения АУК удавалось защитить до 50% подопытных мышей от летальных инфицирующих доз вирусов Semliki forest, Columbia SK, Коксаки B1, западного лошадиного энцефалита, простого герпеса и вируса псевдобешенства. Менее выраженный, но статистически достоверный защитный эффект наблюдался против гриппа A2/Asian/J305 и Коксаки A21 [17]. Смена пути введения на пероральный и на подкожные инъекции не изменяла защитный потенциал АУК/КМА против Semliki forest и псевдобешенства, однако эффективность в отношении Коксаки B1 и простого герпеса уменьшалась без утраты статистической достоверности. Зачастую задержка с началом лечения АУК в 2–24 ч после инфицирования не сказывалась полной потерей противовирусного эффекта. Так же было установлено, что прямой контакт АУК с вирионами перечисленных возбудителей не нарушал их жизнеспособность и вирулентность [17].

В начале 80-х при изучении АУК/КМА обладали опыты на животных моделях, а также на выделенных из живых объектов лейкоцитах и других клетках, способных к продукции биоло-

гически активных веществ. Так, эффективность АУК против вируса японского энцефалита, открытая 1980 г. на материале детёнышей хомяков и мышей, зависела от дозы и времени инъекции после заражения вирусом [5, 19]. Наибольшая действенность этого соединения наблюдалась у грызунов при введении в день инфицирования. Если животные получали АУК через день или два после заражения, эффективность заметно снижалась, но полностью не пропадала. Виремия на фоне введения АУК снижалась у детёнышей хомяка в 10 000 раз [5–19]. К 1982 г. удалось зафиксировать свидетельства индукции высоких титров интерферона посредством АУК в разных клеточных популяциях: в клетках тимуса, лимфатических узлов, селезёнки, в клеточных элементах перитонеальных экссудатов [14, 20]. Наибольшим потенциалом индукции как α -, так и β -ИНФ обладали очищенные макрофаги, получаемые из костного мозга, с оптимальной дозой индукции 500 мкг/мл. Индукция как α -, так и β -ИНФ отмечалась также при стимуляции посредством АУК мышинных Т-лимфоцитов, причём эффект был зафиксирован в субпопуляции IL-2-зависимых Т-клеток. В то же время очищенные функционально неактивные (resting) Т-клетки селезёнки отвечали на такую индукцию только в случаях $\text{Lyt } 1+/-$ и $\text{Lyt } 1-/+$ фенотипов [14]. Воздействие АУК на очищенные макрофаги мыши приводило к выработке ими двух фракций пептидов массами 24 000–27 000 дальтон и 32 000–34 000 дальтон. При обработке данных пептидов антителами к мышинному β -ИНФ происходила нейтрализация активности обеих фракций [15].

В начале 1980-х АУК считался единственным из низкомолекулярных индукторов интерферона, способным конкурировать в эффективности индукции интерферонов *in vitro* с вирусом болезни Ньюкастла. До конца прошлого века АУК считался одним из самых мощных индукторов интерферонов, известных науке [15].

Практически в одно время с обнаружением у АУК свойств индуктора интерферона была изучена способность некоторых соединений по адьювантному усилению этого эффекта. Многие НПВС продемонстрировали потенциал увеличения интерфероновой индукции фибробластами, популяциями лейкоцитов из селезёнки и перитонеального экссудата посредством АУК, а также — наиболее отчётливо — макрофагами костного мозга. Из лекарственных веществ, в наибольшей степени усиливающих интерферон-стимулирующие эффекты АУК, были отмечены индометацин и особенно карпрофен [16]. Этот препарат в 500 раз усиливал индукцию интерферонов, причём ингибирование циклооксигеназы на данный эффект не влияло [16].

Кроме поиска перспективных адьювантов для АУК в течение 1980-х годов предпринимались попытки изменить молекулы этого лекарственного вещества и уточнить количественные параметры интерферон-индуцирующего эффекта [4, 20]. Было обнаружено, что АУК/КМА в оптимальной нетоксичной дозе 600 мкг/мл запускает выработку культурой макрофагов костного мозга до 3500 единиц активности интерферона на мл [4]. Искусственные модификации молекулы АУК чаще всего приводили к потере свойств интерфероновой индукции при изолированном применении веществ с новыми формулами. Однако ряд из модифицированных соединений (например, натриевая соль 9-оксо-10-акридинбутировой кислоты) при совместном применении с АУК значительно (в 10–40 раз) усиливали основной интерферон-стимулирующий эффект АУК/КМА. Напротив, такая модификация молекулы АУК, как натриевая соль 2,7-дибром-9-оксо-10-акридинбутировой кислоты полностью подавляла индукцию интерферона [4].

В другой работе тот же коллектив авторов сообщил об интерферон-индуцирующем потенциале холиновых и галогеновых модификаций молекулы АУК [20]. Если холинсодержащие аналоги сохраняли индукцию, то модификации с бромом и йодом обладали слабым или никаким индуцирующим эффектом, причём модификации молекулы АУК с двумя атомами брома, наоборот ингибирующие синтез интерферона, провоцировали у мышей гиперреактивное состояние на применение АУК без химических модификаций [20].

Таксономия коронавирусов (к которым относятся открытые сравнительно недавно SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV и родственные виды) разработана к текущему моменту вполне подробно, во многом благодаря усилиям учёных 20-го столетия [1, 2, 10]. Эти возбудители относятся к IV классу по D. Baltimore [21], являясь оболочечными одноцепочечными РНК-вирусами с позитивной цепью, и входят в порядок Nidovirales. В семействе Coronaviridae иногда выделяют два подсемейства, из них более многочисленным является Orthocoronavirinae [22]. Последнее, в свою очередь, охватывает 4 рода: Alpha- Beta- Delta- и Gammacoronavirus [22].

На сегодняшний день известно в общей сложности около 40 видов семейства Coronaviridae, и, как минимум, 7 из них способны поражать человека. Из них 4 вида вызывают респираторные заболевания небольшой тяжести (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) и не отличаются выраженной эпидемической опасностью [1]. Остальные 3 вида (MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2) ассоциированы с опасностью тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС — severe acute respiratory syndrome, SARS) и обладают

значительным потенциалом эпидемического распространения [1].

Таким образом, в течение прошлого века была накоплена довольно подробная фактология о противовирусных эффектах низкомолекулярных индукторов интерферона (в частности, АУК), так же были открыты и таксономированы корона-вирусы. Однако представления о механизмах действия АУК к концу XX века ограничивались констатацией связи этих соединений со стимуляцией эндогенных интерферонов без чёткого описания молекулярных, транскриптивных и транслятивных механизмов этой связи. Также и работы с коронавирусами носили достаточно поверхностный характер, поскольку эти возбудители не представляли серьёзной опасности для человека или домашних животных. Массивы данных и семантические поля «АУК индуктор интерферонов» и «коронавирусы» до начала XXI века не имели общих моментов соприкосновения прикладного уровня. Тем не менее, происходило созревание общетеоретических предпосылок взаимной актуальности этих семантических полей.

Начало XXI-го века. SARS-CoV, MERS-CoV, интерес к Циклоферону

Период уравновешенного исследовательского интереса к группе коронавирусов продолжался до 2002 г., до первых случаев тяжёлого респираторного дистресс-синдрома у заражённых вирусом SARS-CoV в провинции Гуандонг в Китае (ноябрь 2002 г.) [23]. В последующие 7 мес. (2002–2003 гг.) имело место эпидемическое распространение инфекции, вызываемой SARS-CoV, с более чем 8000 случаев в 37 странах мира и летальностью до 9,6% [1, 23].

Через 10 лет в Саудовской Аравии у пациентов с острой пневмонией и почечной недостаточностью был выявлен MERS-CoV. За пределами региона первичного обнаружения MERS-CoV стал причиной 186 подтверждённых случаев инфекции в Южной Корее в 2015 г. К январю 2020 г. во всём мире было лабораторно подтверждено 2500 случаев заболевания MERS-CoV с летальностью 34,4% [1, 23].

Конец 1990-х — начало «нулевых» годов параллельно с феноменом SARS-CoV и открытием коронавирусов, представляющих серьёзную опасность для человека, ознаменовалось внедрением в клиническую практику линейки фармпрепаратов Циклоферон (ЦКФ) на основе АУК/КМА, большим количеством доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности этого лекарственного средства [24–27]. В частности, подробно исследовались свойства ЦКФ подавлять развитие герпетических поражений в

культурах клеток Vero из почки зелёной мартышки и у подопытных животных [26]. При отсутствии видимой цитотоксичности ЦКФ значительно задерживал наступление 100% цитопатогенного действия после заражения клеток вирусом герпеса, а также сильнее рекомбинантного $\alpha 2$ -интерферона Риальдерона снижал инфекционность вирусного потомства [26]. По данным электронной микроскопии, применение ЦКФ снижало количество внеклеточных вирионов и повышало процент частиц, лишённых оболочки, а также внутриклеточных капсидов без ДНК (в сравнении с контролем и культурами, обработанными риальдероном). Так же было отмечено, что ЦКФ обладает дополнительным по сравнению с интерфероном подавляющим вирус действием на стадиях синтеза и инкапсидации вирусной ДНК [26].

В эксперименте с поражением рогаговы подопытных кроликов вирусом простого герпеса [27] препарат ЦКФ превосходил полудан и тем более контроль по параметрам васкуляризации, обратного развития сосудов, снижения воспаления и регенеративных процессов. Также ЦКФ существенно снижал частоту генерализации инфекции у подопытных животных и частоту смертей, обусловленных вирусом [27].

Реализация этих эффектов препарата против ВПГ была бы невозможна без способности КМА нивелировать эффекты уклонения этого возбудителя от эндогенных интерферонов. А таких механизмов уклонения у данного вируса в ходе его эволюции возникло много. Так, например, особенностью ряда серотипов *Herpesviridae* является подавление синтеза ИФН 1-го типа посредством протеазы UL36USP, которая способна разрушать внутриклеточный IFNAR-каскад [28]. Другой механизм ослабления клеточных механизмов защиты связан с циклической ГМФ-АМФ-синтазой (сGAS) [29]. Оболочечный протеин ВПГ-1 VP22 действует как ингибитор сGAS-опосредованных реакций, связываясь с этим ферментом, и нарушает запуск транскрипции генов продукции интерферона [29]. Так же ВПГ-1 может запускать естественные супрессоры цитокиновых сигналов (SOCS) [30]. Известны 8 молекул семейства SOCS, и ВПГ-1 избегает ИФН 1-го типа, индуцируя синтез SOCS1 и SOCS3. Эти молекулярные факторы, в свою очередь, разрывают внутриклеточные сигнальные последовательности, ведущие к усилению продукции ИФН [30].

ДНК ВПГ-1 в настоящее время хорошо изучена, и способности вируса к подавлению защитных реакций клеток макроорганизма связывают с геном $\gamma_1 34.5$. Этот участок вирусного генома нарушает функционирование TANK-связывающей киназы 1-го типа (TBK1) в сетевом комплексе последовательностей врождённого защитного ответа клеток хозяина [31]. При участии гена $\gamma_1 34.5$ про-

исходит нарушение транслокации внутриклеточных стимуляторов выработки ИФН на аппарат Гольджи эукариотической клетки [31].

В эти же годы появились независимые свидетельства клинической эффективности ЦКФ при острых и хронических вирусных гепатитах В и С. В работе С. Г. Агаевой [24] было произведено множественное сравнение качества терапии хронического гепатита В у детей 4–17 лет в контрольной группе и в группах с назначением виферона, реаферона и циклоферона. До 13% детей, получавших реаферон, отмечались психомоторные расстройства и нарушения сна, в то время как приём ЦКФ не вызывал побочных эффектов. Первые 2 мес. приёма ЦКФ сопровождались выраженным клинико-химическим эффектом у 73,3% обследованных детей, до 60% больных отмечали стабильную ремиссию через 6 мес. после завершения курса. Такие показатели эффективности выгодно отличали ЦКФ от виферона и реаферона [24]. Значительная эффективность ЦКФ против гепатитов В и С независимо воспроизводилась в результатах исследований использования этого препарата против острых и хронических форм гепатитов В и С по различным конечным точкам (нормализация уровней АлАТ, АсАТ, билирубина, нормализация тимоловой пробы, частоты полной ремиссии через разные промежутки времени и др.).

Глубокое понимание способности вирусов гепатитов В и С ослаблять эндогенную продукцию интерферонов стало приходить после 2010 г. Домены TRIF, индуцирующие синтез ИФН- β , подавляются во фрагментах печёночной ткани, содержащих вирус гепатита В. Последний через протеосомальный каскад уменьшает экспрессию белка TRIF с помощью протеина HBX [32]. Вирус гепатита С также подавляет индукцию ИФН- β , поражая TRIF-механизм [33], но кроме того взаимодействует с белком циклофилин А (СурА) из системы эффекторной протеин-киназы R [34]. Это делает систему уклонения HCV от интерфероновой защиты макроорганизма-хозяина ещё эффективней.

Поверхностные факторы, HBsAg и HBeAg, а также е-антиген HBV ингибируют сигнальные функции главного белка рибонуклеопротеинового свода (major vault protein — MVP) в каскадах запуска выработки интерферонов I типа через разрушение взаимодействий MPV с протеином-адаптером MyD88 [35]. Так же HBV ухудшает сигнальные свойства лиганда TLR9 плазматидоидных дендритных клеток, снижая таким образом синтез ИФН- α [36].

Приведённые фундаментально-доклинические и клинические исследования позволили с разных сторон подойти к обнаружению механизмов уклонения разных вирусов от действия природных интерферонов и к подтверждению

наличия нескольких точек воздействия ЦКФ на эндогенную стимуляцию сборки интерфероновых молекул. Важнейшим итогом первой декады XXI века, «нулевых» годов, стало понимание способности ЦКФ к преодолению вирусных анти-интерфероновых защит по нескольким направлениям, которые могут быть основными и резервными в зависимости от таксономической принадлежности вируса. В немалой степени этому поспособствовало параллельно происходившее интенсивное изучение систем анти-интерфероновое уклонения SARS-CoV, что можно рассматривать как феномен дальнейшей гносеологической конвергенции научных массивов о коронавирусах как о причине группы сходных болезней и о ЦКФ как о перспективном методе их лечения.

Почти одновременно с SARS-CoV, в 2003 г. были описаны интерфероны III типа (первые 3 цитокина, λ 1,2,3-ИФН), также дающие противовирусный эффект [37–39]. Впоследствии, в 2013 г. выделили λ 4-ИФН [40]. Интерфероны III типа вырабатываются в эпителиальных клетках, в частности, в слизистой дыхательных путей. Запуск их продукции происходит очень быстро, ещё до развития воспаления, в момент первого контакта эпителия с вирусом-возбудителем [37, 38]. Являясь, таким образом, первой линией неспецифической защиты от вирусных инфекций, передающихся воздушно-капельным путём, интерфероны III типа демонстрировали отчётливую эффективность против MERS-CoV в экспериментах *in vitro* [38]. Факт подавления экспрессии λ -ИФН коронавирусами многое объясняет в тяжести вызываемых этими возбудителями респираторных синдромов, что предопределило попытки применения пегилированных версий этих цитокинов для борьбы с вирусными инфекциями [38, 39]. В 2014 г. было установлено, что меглюминовые соли акридонуксусной кислоты запускают выработку не только α - и γ -ИФН, но и нескольких типов λ -ИФН, обеспечивая высокие титры этих соединений в крови до 72 ч после однократной инъекции [3].

Серьёзный эпидемиологический потенциал MERS-CoV предопределил в начале второго десятилетия XXI века развёртывание значительных исследовательских усилий с мощной публикационной активностью учёных для борьбы с новым возбудителем. В тени этой темы важные достижения по раскрытию механизмов действия АУК/КМА, эффективности этого вещества против более широкого спектра вирусов не привлекли должного внимания со стороны учёных и стейкхолдеров. Поэтому имеет смысл подчеркнуть содержательную сторону этих данных.

Цитомегаловирус имеет мощные механизмы подавления врождённой защиты от вирусных инфекций, связанной с выработкой интерферона-

Таблица 1. Сравнение достоинств и недостатков ЦКФ и препаратов ИФН- α
Table 1. Comparison of the advantages and disadvantages of Cycloferon and IFN- α preparations

Показатель	Рекомбинантные варианты ИФН- α (для беременных ИФН- α 2b) [47]	ЦКФ
Повышение титров ИФН- α во внутренней среде организма	Да	Да
Повышение титров ИФН- β во внутренней среде организма	Нет, хотя реальная возможность эффективности SARS-CoV-2 не опровергнута	Да. ИФН- β повышается в плазме и внутренней среде организма до уровней, способных подавлять репликацию SARS-CoV-2, но не способствующих «цитокиновому шторму»
Повышение титров ИФН- λ во внутренней среде организма	Нет	Да. ИФН- λ продолжает рассматриваться как серьёзная перспективная методика борьбы с COVID-19
Подавление синтеза ИЛ-1 β , цитокина, на который возлагают ответственность за развитие «цитокинового шторма»	Нет	Да
Воздействие на митохондрии, «оксидантный стресс» и запуск продукции ИФН через STING	Нет	Да
Угнетение экспрессии супероксид-дисмутазы 2-го типа (SOD2) с поддержкой функции ИФН через оксидантный стресс	Нет	Да
Побочные эффекты	Серьёзная опасность гриппоподобного синдрома, лейкопении, аутоиммунных поражений печени и щитовидной железы, неврологических и эндокринных нарушений	Опасность побочных эффектов минимальна

γ (ИФН- γ). Цитомегаловирус синтезирует протеин UL23, который взаимодействует с Nmi [41], уменьшая внутриклеточную выработку STAT1. Это, в свою очередь, нарушает синтез достаточных количеств ИФН- γ и приводит к уклонению цитомегаловируса от систем интерфероновой защиты, увеличивая его вирулентность [41]. Также фактор pUL83 (pp65) через блокаду IRF1 и угнетение активности NF- κ B ингибирует экспрессию генов ИФН- α , ослабляет продукцию ИФН- β через селективное связывание с компонентами оси «сGAS/STING (стимулятор генов интерферонов)/IRF3 (регулятор интерферонов 3-го типа)» [42]. Кроме того, связываются с циклической ГМФ-АМФ-синтазой и разрушают всю ось взаимодействия сGAS/STING/IRF3 такие факторы цитомегаловируса, как pUL31, pUL82, pUL122 (IE86). Фактор US9 ингибирует каскад ИФН- β не только через нарушение системы сигналов STING, но и через сбой митохондриальных MAVS-опосредованных соединений [42].

Возможность использования циклоферона в терапии цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) проверялась на макаках-резусах, как адекватной модели для изучения этого заболевания у людей [43]. Животные были обследованы на наличие латентных вирусов и интерфероновый статус до и после введения циклоферона. Взятие крови проводили дважды с интервалом в месяц, то есть

через 15 и 45 дней после окончания введения препаратов у животных исследовали показатели ИФН статуса и клинический анализ крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, базофилов, эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов, гемоглобина, цвет. показатель, СОЭ) [43]. Терапия, проведённая циклофероном, оказала влияние на продукцию ИФН- α , обладающего противовирусным эффектом. После введения обезьянам ЦКФ уровень ИФН- α повысился в 4–8 раз на 45-е сутки. При этом обезьяны, принимавшие циклоферон, оставались в ремиссии к ЦМВ-инфекции в осенне-зимний период, а у обезьян контрольной группы отмечалось обострение, сопровождавшееся повышением титров антител класса IgM к ЦМВ. Таким образом полученные результаты показали, что циклоферон вызывает повышение у обезьян выработки ИФН- α и способствует продлению ремиссии у животных-носителей цитомегаловирусной инфекции [43].

Возбудитель лихорадки Западного Нила устраняет опасные для себя внутриклеточные последовательности синтеза интерферонов через снижение уровней IFNAR1-вовлечённых соединений (то есть имеет место разрушение каскада IFNAR — JAK/TYK — STAT1/STAT2 — ISRE/GAS) [44]. Однако по опыту назначений ЦКФ во время вспышки

Таблица 2. Исторические этапы конвергенции семантических полей «Циклоферон» и «COVID-19»
Table 2. Historical stages of convergence of semantic fields «Cycloferon» and «COVID-19»

Этап	Характеристика	Хронология
Начальный	Параллельное развитие массивов данных, семантических полей без значимых общих моментов соприкосновения	1920–2002 гг.
Открытие SARS-CoV, и MERS-CoV, появление на рынке препарата Циклоферон	Исследуются механизмы вирулентности новых коронавирусов, связанные в том числе с уклонением от систем продукции интерферона. Исследуется эффективность АУК/ЦКФ против вирусов, обладающих системами уклонения от интерферона. Оформляются теоретические предпосылки для суждений об эффективности АУК/ЦКФ против SARS-CoV, однако практической потребности в этом пока нет	2002–2014
Открытие способности АУК/ЦКФ индуцировать выработку интерферона лямбда	Интерфероны «лямбда» активно исследуются с начала 21-го столетия, интерес представляет потенциал из воздействия в точках первичного контакта вирусов со слизистыми. Подтверждена способность АУК/ЦКФ стимулировать выработку не только α -ИФН и β -ИФН, но и ИФН III типа	2014–2018
Предковид	Начало конвергенции. Благодаря транскриптомному анализу достигнуто понимание механизмов действия АУК (ЦКФ) на уровне экспрессии генов [48], что эквивалентно по глубине многим современным молекулярно-генетическим и молекулярно-биологическим исследованиям взаимодействий вирусов с интерферонами.	2017–2019
Текущий момент (пандемия COVID-19)	Оформление и структурирование конвергенции баз знаний по ЦКФ и SARS-CoV-2, ожидание начала практического внедрения ЦКФ для контроля пандемии COVID-19	Конец 2019 — наши дни

лихорадки Западного Нила на территории Волгоградской Области в 2012 г. (препарат назначался группе из 69 больных) удавалось добиваться достоверного по сравнению с контрольной группой (28 пациентов) снижения тяжести клиники, частоты осложнений и длительности госпитализации [45].

2019 г. по достигнутому уровню науки и технологий Циклоферон должен использоваться против COVID-19

Интерфероновые препараты продолжают использоваться для профилактики и лечения COVID-19 во многих странах. Рекомбинантные/пегелированные версии ИФН- β активно назначались при первых «волнах» COVID-19 в начале пандемии (конец 2019-го/первая половина 2020-го года) [46], однако в последующих Временных рекомендациях 13-го пересмотра [47] ИФН- β не был рекомендован [47]. Рекомбинантные варианты ИФН- α (для беременных ИФН- α 2b) Версия 13 Временных рекомендаций [47] предписывала назначать при амбулаторном лечении лёгких и средне-тяжёлых форм COVID-19, а также для его профилактики [47]. Как индуктор ИФН- α ЦКФ, в силу перечисленных разносторонних и многогранных

данных, мог бы значительно усилить имеющийся арсенал средств борьбы с пандемией.

В табл. 1 приведено сопоставление таких положительных качеств ИФН- α и ЦКФ, которые являются достаточным основанием для использования этих препаратов в профилактике и начальной терапии нетяжёлых форм COVID-19.

Заключение

Приведённые выше факты свидетельствуют о значительной эффективности АУК/ЦКФ в преодолении систем уклонения вирусов от разных типов эндогенных интерферонов, в том числе и от сходных с коронавирусами (SARS-CoV-1/2, MERS-CoV) антиинтерфероновых защит. Индуцирующий эндогенный синтез большого спектра противовирусных интерферонов АУК отличается от препаратов интерферона А более выгодным профилем безопасности, меньшей вероятностью нежелательных явлений средней и большой тяжести. Препараты ИФН- α и - β использовались и продолжают использоваться в различных протоколах лечения COVID-19, а доводы о фармакодинамической близости к ним ЦКФ и даже о преимуществах ЦКФ над ИФН- α и - β позволяют сформулировать утвердительные суждения о применимости ЦКФ для лечения и профилактики COVID-19.

Для лучшей контекстной оформленности семантические и фактологические поля, касающиеся COVID-19 с прочими коронавирусами, а так же АУК/КМА/ЦКФ, резюмированы в табл. 2. Такое представление этих данных может быть полезным при планировании дальнейших доклинических и клинических этапов исследований эффективности и безопасности различных дозировок и режимов введения ЦКФ при профилактике и лечении разных форм COVID-19.

Временные рекомендации 15-го пересмотра не содержат запретов сочетаний индукторов интерферонов с препаратами этиотропного и патогенетического лечения COVID-19 [6]. Вместе с тем, в этом документе обозначена допустимость назначения препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью «off-label» (то есть с медицинской целью не соответствует инструкции по медицинскому применению), при этом их на-

значение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании действующего законодательства [6]. Вышеуказанная практика оценки целесообразности применения лекарственных препаратов вне показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению, является общепризнанной в мире и применима к ситуации с экспериментальным назначением ЦКФ/АУК/КМА для профилактики и лечения COVID-19.

Это создаёт предпосылки для организации быстрого и экономического доисследования режимов использования ЦКФ против COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести. Не исключено, что в случае статистически достоверных свидетельств об эффективности таких режимов можно будет сформулировать достаточные основания для изучения приёма КМА против тяжёлых форм COVID-19 в условиях стационара и реанимации.

Литература/References

1. Fung S.Y., Yuen K.S., Ye Z.W., Chan C.P. et al. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 14; 9 (1): 558–570. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644. eCollection 2020.
2. Kendall E.J., Bynoe M.L., Tyrrell D.A. Virus isolations from common colds occurring in a residential school. *Br Med J.* 1962; 2: 82–86. doi: 10.1136/bmj.2.5297.82.
3. Коваленко А. Л., Григорян С. С., Романцов М. Г., Петров А. Ю. и др. Интерферониндуктивная активность и продукция интерферонов под влиянием солей акридонуксусной кислоты. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014; 77 (11): 16–19. [Kovalenko A. L., Grigoryan S. S., Romantsov M. G., Petrov A. Yu. i dr. Interferoninduktivnaya aktivnost' i produktsiya interferonov pod vliyaniem solej akridonuksusnoj kisloty. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2014; 77 (11): 16–19. (in Russian)]
4. Szulc B., Ingnot A.D., Szulc Z., Mlochowski J. Competition of sodium salt of 9-oxo-10-acridineacetic acid with analogs during induction of interferon in the mouse bone marrow-derived macrophages. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1985; 33 (2): 287–97.
5. Taylor J.L., Schoenherr C.K., Grossberg S.E. High-yield interferon induction by 10-carboxymethyl-9-acridanone in mice and hamsters. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980 Jul; 18 (1): 20–26.
6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Министерство здравоохранения РФ. 2021; 245. [Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 15 (22.02.2022). Ministerstvo Zdravookhraneniya RF. 2021; 245. (in Russian)]
7. Мазин П.В., Хафизьянова Р.Х., Мазина Н.К., Коваленко А.Л. и др. Мерлюмин акридонатсета против COVID-19: перспективы использования. Инфекционные болезни. 2020; 18 (4): 42–52. [Mazin P.V., Khafizyanova R.Kh., Mazina N.K., Kovalenko A.L. i dr. Meglyumin akridonatsetat protiv COVID-19: perspektivy ispol'zovaniya. *Infektsionnye Bolezni.* 2020; 18 (4): 42–52. (in Russian)]
8. Башарина А. К. Понятие «семантическое поле». Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. 2007; 4 (1): 93–96. [Basharina A. K. Ponyatie «semanticheskoe pole». *Vestnik Severo-Vostochnogo Federal'nogo Universiteta im. M. K. Ammosova.* 2007; 4 (1): 93–96. (in Russian)]
9. Смирнов А.А. Применение нечёткой логики при формировании знаний. Инновационная наука. 2016; 3: 184–186. [Smirnov A.A. Primenenie nechetkoy logiki pri formirovani znanij. *Innovatsionnaya Nauka.* 2016; 3: 184–186. (in Russian)]
10. McIntosh K. Coronaviruses: a comparative review. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1974; 63: 85–129.
11. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957; 147: 258–267.
12. Isaacs A., Lindenmann J., Valentine R.C. Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc R Soc Lond Biol Sci.* 1957; 147 (927): 268–273.
13. Brehm G., Storch E., Kirchner H. Characterization of Interferon Induced in Murine Macrophage Cultures by 10-carboxymethyl-9-acridanone. *Nat Immun Cell Growth Regul.* 1986; 5(1): 50–9.
14. Storch E., Kirchner H. Induction of Interferon in Murine Bone Marrow-Derived Macrophage Cultures by 10-carboxymethyl-9-acridanone. *Eur J Immunol.* 1982 Sept; 12 (9): 793–796. doi: 10.1002/eji.1830120918.
15. Storch E., Kirchner H., Brehm G., Hüller K. et al. Production of Interferon-Beta by Murine T-cell Lines Induced by 10-carboxymethyl-9-acridanone. *Scand J Immunol.* 1986 Feb; 23 (2): 195–199. doi: 10.1111/j.1365-3083.1986.tb01958.x.
16. Storch E., Kirchner H., Hüller K., Martinotti M.G. et al. Enhancement by carprofen or indomethacin of interferon induction by 10-carboxymethyl-9-acridanone in murine cell cultures. *J Gen Virol.* 1986 Jun; 67 (Pt 6): 1211–1214. doi: 10.1099/0022-1317-67-6-1211.
17. Kramer M. J., Cleeland R., Grunberg E. Antiviral activity of 10-carboxymethyl-9-acridanone. *Antimicrob Agents Chemother.* 1976; 9(2): 233–238. doi: 10.1128/AAC.9.2.233.
18. Ingnot A.D., Mlochowski J., Szulc Z., Ingnot O., Albin M. Induction of interferon in mice by sodium salt of 9-oxo-10-acridineacetic acid: specific enhancement by analogs. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1985; 33 (2): 275–285.
19. Taylor J.L., Schoenherr C., Grossberg S.E. Protection against Japanese encephalitis virus in mice and hamsters by treatment with carboxymethylacridanone, a potent interferon inducer. *J Infect Dis.* 1980 Sep; 142 (3): 394–399.
20. Szulc B., Ingnot A.D., Ingnot O. Tolerance or hyperreactivity to interferon induction by sodium salt of 9-oxo-10-acridineacetic acid and analogs in mice and in the mouse macrophage cultures. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1987; 35 (3): 389–395.
21. Baltimore D. Expression of animal virus genomes. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* American Society for Microbiology, 1971; 35 (3): 235–241.
22. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy>
23. Пащенко М.В., Хаитов М.Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. Иммунология. 2020, 41 (1): 5–18. [Pashchenkov M.V., Khaitov M.R. Immunnyj otvet protiv epidemicheskikh koronavirusov. *Immunologiya.* 2020, 41 (1): 5–18. (in Russian)]
24. Агаева С. Г. Влияние противовирусной терапии на течение хронического гепатита В у детей. Детские инфекции. 2004; 1: 33–35. [Agayeva S. G. Vliyaniye protivovirusnoy terapii na techenie khronicheskogo gepatita V u detej. *Detskie Infektsii.* 2004; 1: 33–35. (in Russian)]
25. Еришов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: 2005. [Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferony i ikh induktory (ot molekul do lekarstv). Moscow: 2005. (in Russian)]
26. Зарубаев В. В., Сухинин В. П., Слута А. В., Сироткин А. К. Влияние циклоферона на морфогенез и репродукцию вируса простого герпеса 1 типа в культуре клеток vero. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. М. Мечникова. 2003; 4 (4): 152–156. [Zarubaev V.V., Sukhinin V.P., Sluta A.V., Sirotkin A.K. Vliyaniye tsikloferona na morfogenez i reproduksiyu virusa prostogo gerpesa 1 tipa v kul'ture kletok vero. *Vestnik Sankt-Peterburgskoj Gosudarstvennoy Meditsinskoj Akademii im. I. M. Mechnikova.* 2003; 4 (4): 152–156. (in Russian)]
27. Сухинин В. П., Плесков В.М., Зарубаев В.В., Слута А. В. Использование циклоферона в терапии экспериментального герпетического кератита. Антибиотики и химиотер. 2000; 45 (6): 13–16. [Sukhinin V.P., Pleskov V.M., Zarubaev V.V., Sluta A. V. Ispol'zovanie tsikloferona v

- terapii eksperimental'nogo gerpeticheskogo keratita. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2000; 45 (6): 13–16. (in Russian)]
28. Yuan H., You J., You H., Zheng C. Herpes Simplex Virus 1 UL36USP Antagonizes Type I Interferon-Mediated Antiviral Innate Immunity. *J Virol*. 2018; 92 (19): e01161–18. doi: 10.1128/JVI.01161-18.
 29. Huang J., You H., Su C., Li Y. et al. Herpes Simplex Virus 1 Tegument Protein VP22 Abrogates cGAS/STING-Mediated Antiviral Innate Immunity. *J Virol*. 2018; 92 (15): e00841–18. doi: 10.1128/JVI.00841-18.
 30. Sato Y., Koshizuka T., Ishibashi K., Hashimoto K. et al. Involvement of herpes simplex virus type 1 UL13 protein kinase in induction of SOCS genes, the negative regulators of cytokine signaling. *Microbiol Immunol*. 2017; 61 (5): 159–167. doi: 10.1111/1348-0421.12483.
 31. Pan S., Liu X., Ma Y., Cao Y. et al. Herpes Simplex Virus 1 γ 134.5 Protein Inhibits STING Activation That Restricts Viral Replication. *J Virol*. 2018; 92 (20): e01015–18. doi: 10.1128/JVI.01015-18. Print 2018 Oct 15.
 32. Hong Y., Zhou L., Xie H., Zheng S. Innate immune evasion by hepatitis B virus-mediated downregulation of TRIF. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Aug 7; 463 (4): 719–725. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.05.130.
 33. Qu L., Lemon S.M. Hepatitis A and hepatitis C viruses: divergent infection outcomes marked by similarities in induction and evasion of interferon responses. *Semin Liver Dis*. 2010 Nov; 30 (4): 319–332. doi: 10.1055/s-0030-1267534.
 34. Colpitts C.C., Ridewood S., Schneiderman B., Warne J., Tabata K., Ng C.F., Bartenschlager R., Selwood D.L., Towers G.J. Hepatitis C virus exploits cyclophilin A to evade PKR. *Elife*. 2020 Jun 16; 9: e52237. doi: 10.7554/eLife.52237.
 35. Liu S., Peng N., Xie J., Hao Q. et al. Human hepatitis B virus surface and e antigens inhibit major vault protein signaling in interferon induction pathways. *J Hepatol*. 2015 May; 62 (5): 1015–1023. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.035. Epub 2014 Dec 3.
 36. Vincent I.E., Zannetti C., Lucifora J., Norder H. et al. Hepatitis B virus impairs TLR9 expression and function in plasmacytoid dendritic cells. *PLoS One*. 2011; 6 (10): e26315. doi: 10.1371/journal.pone.0026315. Epub 2011 Oct 25.
 37. Felgenhauer U., Schoen A., Gad H.H., Hartmann R. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons. *J Biol Chem*. 2020 Oct 9; 295 (41): 13958–13964. doi: 10.1074/jbc.AC120.013788. Epub 2020 Jun 25.
 38. O'Brien T.R., Thomas D.L., Jackson S.S., Prokunina-Olsson L. et al. Weak Induction of Interferon Expression by SARS-CoV-2 Supports Clinical Trials of Interferon Lambda to Treat Early COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (6): 1410–1412. doi: 10.1093/cid/ciaa453.
 39. Prokunina-Olsson L., Alphonse N., Dickenson R.E., Durbin J.E. et al. COVID-19 and emerging viral infections: The case for interferon lambda. *J Exp Med*. 2020 May 4; 217 (5): e20200653. doi: 10.1084/jem.20200653.
 40. Chung J.H., Hong S.H., Seo N., Kim T.S. et al. Structure-based glycoengineering of interferon lambda 4 enhances its productivity and anti-viral potency. *Cytokine*. 2020 Jan; 125: 154833. doi: 10.1016/j.cyt.2019.154833. Epub 2019 Aug 31.
 41. Feng L., Sheng J., Vu G.P., Liu Y. et al. Human cytomegalovirus UL23 inhibits transcription of interferon- γ stimulated genes and blocks antiviral interferon- γ responses by interacting with human N-myc interactor protein. *PLoS Pathog*. 2018; 14 (1): e1006867. doi: 10.1371/journal.ppat.1006867. eCollection 2018 Jan.
 42. Marques M., Ferreira A.R., Ribeiro D. The Interplay between Human Cytomegalovirus and Pathogen Recognition Receptor Signaling. *Viruses*. 2018; 10 (10): E 514. doi: 10.3390/v10100514.
 43. Мезенцев М.В., Азрба В.З., Карал-оглы Д.Д., Агумава А.А. Циклоферон в терапии цитомегаловирусной инфекции обезьян. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012; 75 (12): 37–40. [Mezentsev M.V., Azrba V.Z., Karal-ogly D.D., Agumava A.A. Tsikloferon v terapii tsitomegalovirusnoj infektsii obez'yan. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2012; 75 (12): 37–40. (in Russian)]
 44. de Weerd N.A., Nguyen T. The interferons and their receptors—distribution and regulation. *Immunology and Cell Biology*. 2012; 90 (5): 483–491. doi: 10.1038/icb.2012.9. Epub 2012 Mar 13.
 45. Иоанниди Е. А., Чернявская О.А., Божко В.Г. Опыт применения циклоферона в лечении лихорадки Западного Нила. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2013; 4: 38–42. [Ioannidi E. A., Chernyavskaya O.A., Bozhko V.G. Opyt primeneniya tsikloferona v lechenii likhoradki Zapadnogo Nila. Volgogradskij Nauchno-Meditsinskij Zhurnal. 2013; 4: 38–42. (in Russian)]
 46. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). Министерство здравоохранения РФ, 2020; 166. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Versiya 7 (03.06.2020). Ministerstvo zdravookhraneniya RF, 2020; 166.]
 47. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021). Министерство здравоохранения РФ. 2021; 237. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Versiya 13 (14.10.2021). Ministerstvo Zdravookhraneniya RF, 2021; 237. (in Russian)]
 48. Plotnikova M.A., Klotchenko S.A., Kiselev A.A., Gorshkov A.N. et al. Meglumine acridone acetate, the ionic salt of CMA and N-methylglucamine, induces apoptosis in human PBMCs via the mitochondrial pathway. *Sci Rep*. 2019 Dec 3; 9 (1): 18240. doi: 10.1038/s41598-019-54208-9.

Информация об авторах

Мазин Павел Владимирович — руководитель Центра внедрения биомедицинских и медицинских технологий, ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

Хафизьянова Рюфия Хафизьяновна — д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Заслуженный деятель науки РФ и РТ, ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Мазин Владимир Павлович — к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

Галкин Алексей Анатольевич — к. м. н., заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

Осканов Адам Камаудинович — сотрудник Центра внедрения биомедицинских и медицинских технологий, ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

About the authors

Pavel V. Mazin — Head of the Center of Biomedical and Medical Technologies Implementation, Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Rofiya Kh. Khafisyanova — D. Sc. in medicine, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Vladimir P. Mazin — Ph. D. in medicine, Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Aleksey A. Galkin — Ph. D. in medicine, Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Adam K. Oskanov — employee of the Center of Biomedical and Medical Technologies Implementation, Kirov State Medical University, Kirov, Russia