

# АНТИРЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ — НОВЫЙ КЛАСС СРЕДСТВ ДЛЯ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

© Камышенцев М. В., Шабанов П. Д.

Государственная медицинская академия имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, 195067,  
Российская Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, 194175

## Ключевые слова

антиреспираторно-вирусные метаболитические модуляторы, противовирусные средства, вирусные инфекции, терапия, профилактика, эффективность.

Камышенцев М. В., Шабанов П. Д. Антиреспираторно-вирусные метаболитические модуляторы — новый класс средств для терапии и профилактики респираторно-вирусных инфекций // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии*. 2002. Т. 1. № 2. С. 51–63. Государственная медицинская академия имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, 195067, Пискаревский пр., 47; Российская Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, 194175, Лебедева ул., 6.

Рассматриваются литературные публикации и авторские данные, посвященные новому типу средств, обладающих высокой лечебной и профилактической эффективностью в отношении респираторно-вирусных инфекций, не зависящей от этиологической номенклатуры возбудителя заболевания, например, вирусов гриппа типов А и В. Концептуальные особенности новой группы средств, отличающие их от официальных противовирусных средств, позволили авторам выделить их в отдельный самостоятельный класс препаратов, предназначенных для терапии и профилактики респираторно-вирусных инфекций и других респираторных заболеваний. Библ. 81 назв.

Респираторно-вирусные инфекции (РВИ) занимают одну из лидирующих позиций в проблемах современной медицинской науки и практики. Способы борьбы с ними (вакцинопрофилактика, химиотерапия противовирусными средствами, иммуномодуляция и интерферониндукция) на сегодняшний день, к сожалению, еще не озаменовались весомыми успехами в решении этой проблемы [6, 8, 60]. Поиск принципиально новых подходов и средств высокоэффективной защиты людей от РВИ все еще продолжает оставаться актуальной задачей современной науки и практической медицины [6, 8, 35].

В этом отношении определенным сдвигом в сторону новых разработок становятся подходы нетрадиционной терапии вирусных инфекций, которые

ориентируются на поиск и создание средств, характеризующихся определенными заданными свойствами. Это такие средства, как антиоксиданты [7, 58, 64, 65], адаптогены в их классическом понимании, сформулированном Н. В. Лазаревым и позже И. И. Брехманом [59], фитоадаптогены [41], стереоизомеры [11], модуляторы мембранных рецепторов [39]. Помимо этого расширяются направления разработок и внедрение в практическую медицину средств неспецифического действия, и прежде всего растительных (гомеопатических) препаратов [4, 12, 80]; фулеренов [47, 52], нутрацевтиков и парафармацевтиков [13]. Однако не потеряли своей актуальности, а напротив, продолжают усиливать свои приоритетные позиции традиционные направления решения проблемы РВИ и гриппа, основанные, в частности, на общем для них принципе — достижения терапевтического эффекта через элиминацию внутриклеточного вируса. Уничтожение патогена внутри клетки подразумевается через посредство применения противовирусных средств, иммуномодуляторов, препаратов интерферонов и интерферониндукторов [1, 9, 17, 18, 32, 34, 35, 50, 51].

В последнее время в литературе описана высокая профилактическая и терапевтическая эффективность нового типа средств, названных антиреспираторно-вирусными метаболитическими модуляторами [29–31]. Настоящий обзор посвящен рассмотрению характерных особенностей традиционных противовирусных средств и антиреспираторно-вирусных метаболитических модуляторов.

## АНТИВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Идея элиминации вируса внутри клетки в настоящее время все еще продолжает оставаться основополагающей позицией практически всех современных подходов решения проблемы респираторно-вирусных инфекций, и гриппа, в частности [6, 8, 35, 36]. В общем комплексе вопросов, связанных с решением этой проблемы, продолжает доминировать убеждение, основанное на том, что достичь эффекта выздоровления

организма, пораженного РВИ, можно только путем уничтожения возбудителя РВИ внутри клетки инфицированного организма с помощью применения антивирусных средств [5, 15–18, 32–36, 56, 57].

Антивирусные средства — это вещества, химические соединения, или их композиции, обладающие способностью препятствовать репродукции вирусов в клетке, являющейся эволюционно закрепленной средой для их размножения [19–22, 38, 55].

Механизм фармакологического действия антивирусных препаратов связан с ограничением синтеза новых вирионов посредством блокирования адсорбции вирусов на клетку, проникновения их в клетку и ингибирования этапов вирусной модификации внутри клетки: декапсидации вирусов, торможения протеазной активности, ингибирования пептидов слияния, ограничения интенсивности репликации и транскрипции РНК, блокирования механизма экпирования мРНК, ингибирования выхода вируса из клетки [19–22, 32–35].

Однако уничтожить репродуцирующийся вирус внутри клетки оказалось непросто. Ситуация создавала прецедент для решения данной проблемы [38, 60, 61], а сама проблема вышла на уровень глобальных вопросов для человечества [6].

Еще два-три десятилетия тому назад уже было найдено довольно большое число средств антивирусного действия [46, 56]. К настоящему времени перечислить их все, пожалуй, невозможно. Число их огромно. Арсенал антивирусных средств продолжает ежегодно пополняться многими новыми наименованиями [37, 54, 35].

Как отмечается в ранних публикациях, например, в монографии Г. Н. Першина и Н. С. Богдановой [46], антивирусные средства представляются соединениями тяжелых металлов, например, производными ртути, такими как ацетат-цис-1-метил-2-ацетокси-пропинил-ртуть, которые могли подавлять развитие вирусов гриппа в развивающихся куриных эмбрионах, однако были неэффективными на более сложных моделях — животных (мышях), зараженных тем или иным штаммом вируса.

Фосфорорганические соединения (фосфорированные альдегиды или кетоны), или серосодержащие органические соединения (такие как N, N1-производные 4, 4'-диаминодифенил сульфона) могли проявлять подавляющее действие в отношении широкого спектра вирусов *in vitro*, однако обладали побочными эффектами и слабым действием *in vivo*.

Значительное количество препаратов с антивирусной активностью было обнаружено среди четвертичных аммониевых соединений, карбонильных производных, в том числе альдегидов, кетонов и полиоксоединений, включая оксолин и теброфен (ацетали, тиосемикарбозоны, производные 2-стирилхинолина), а кроме того среди фенолов, их производных, а также среди жирных и ациклических аминов. Причем в последнюю группу данной систематизации антивирусных средств попали амантадин и ремантадин — препараты антигриппового действия [38, 60, 61].

Используя в систематизации антивирусных препаратов классическую номенклатуру, характерную для

органических соединений, Г. Н. Першиным и Н. С. Богдановой [46] выделены антивирусные средства — производные ацетилена и этилена. При этом было отмечено, что эти средства могли бы быть универсальными препаратами в ингибировании репродукции всех РНК-вирусов на основе угнетения активности специфической вирусной РНК-репликазы и РНК-полимеразы.

Из группы ациклических антивирусных агентов соединения типа декалина могли обладать высокоспецифичной избирательностью, например, в отношении штаммов вирусов гриппа А. Однако эти препараты теряли противовирусную активность *in vivo* [46].

Такие соединения, как гетероциклические агенты — производные акридина, в частности, 2,3-диметокси-6-нитро-9-(диэтиламино-оксипропил-амино)-акридингидрохлорид, или производные хинона, изохинона и хинолона, такие как 5,7-дигалоидзамещенные 8-оксихинолина, 3-диалкил-аминоалкил-замещенные хиназола-4, равно как группа антивирусных препаратов — триазинов, таких, как 2-морфолинил-4-амино-S-триазин; 2-(N,N-дибензил-амино)-4-амино-S-триазин, включая средства бензимидазола, например, (2,5-диметилбензимидазол; 2,4, 5,6,7-пентаметилбензимидазол; 5,6-диэтилбензимидазол; 2-этил-5-метилбензимидазол) могли ингибировать репродукцию вирусов гриппа В типа в культуре хорионаллантоисной оболочки. Однако эти средства инициировали сильные побочные эффекты при применении их на животных.

Препараты, выделенные Г. Н. Першиным и Н. С. Богдановой [46] в группу пиримидинов и пуринов, могли тормозить размножение широкого спектра различных вирусов. Эти противовирусные средства (2-тиоурацил, 5-фторурацил, 5-бромурацил, 2,6-диаминопурин, 8-азагуанин, 6-меркаптопурин, 8-меркаптопурин), получившие название антиметаболитов, были способны встраиваться во вновь синтезируемые молекулы РНК или ДНК вирусов и приводить к появлению нежизнеспособных вирионов.

Были систематизированы в отдельные группы антивирусных средств производные гуанина, бигуанидина и амидины, группа препаратов, производных мочевины и тиомочевины, алкилирующих веществ и группа антивирусных антибиотиков. А, кроме того, отдельно — интерферон и его индукторы.

Замыкали эту систематику неидентифицированные в химическом отношении антивирусные средства [46].

Идентичная в смысловом отношении система классификации антивирусных препаратов, практически сходная с вышеотмеченной, была описана в последующих публикациях, например, в монографии Н. П. Чижова и др. [56].

К настоящему времени систематизация огромного числа антивирусных препаратов претерпела заметные изменения [16]. Вместо номенклатуры, позаимствованной у органической химии, современная классификация антивирусных препаратов представляет собой характеристику преимущественно тех средств, которые нашли клиническое или же лабораторное применение. Антивирусные препараты

новой классификации объединяются по особенностям механизма их антивирусного действия или по источнику их происхождения. Поэтому из поля зрения современной систематизации антивирусных средств выпало большое количество химиопрепаратов, мало-перспективных в практическом отношении.

Итак, большинство антивирусных препаратов на сегодняшний день представлено химиопрепаратами [15, 17, 35].

Вторая группа — это интерфероны. Они включают в себя как природные продукты, выделенные, как правило, из клеток донорской крови, так и рекомбинантные интерфероны, получаемые методом генной инженерии, — реафероны. Терапевтическая целесообразность их применения в лечении вирусных заболеваний достаточно аргументирована [16–18, 23].

Выделяется новая группа антивирусных средств. Это индукторы интерферонов и иммуномодуляторы [14, 16, 43, 49].

Из химиопрепаратов в настоящее время рассматриваются только такие антивирусные агенты, которые могли бы быть перспективными для использования в клинической практике, обладать универсальностью действия в отношении широкого спектра различных видов вирусов, многих штаммов вирусов одного вида, и, кроме того, быть слабо токсичными. Они помимо всего прочего, должны обладать и слабым побочным действием, в отдаленные сроки не приводить к развитию новых патологий или осложнений [14, 16, 38, 60, 61].

С учетом отмеченного обстоятельства Ф. И. Ершовым [15–18] антивирусные химиопрепараты в настоящее время классифицируются на 7 групп. В частности, на аномальные нуклеотиды (азидотимидин, ацикловир, ганцикловир, видарабин, идоксуридин, рибавирин, трифлюридин, цитарабин), механизм антивирусного действия которых связан с конкурентным ингибированием на уровне образования ложных субстратов. По такому принципу ориентировано антивирусное действие ацикловира, видарабина, идоксуридина и некоторых других средств. Другие препараты (азидотимидин и производные нуклеотидов) действуют на уровне образования дефектных нуклеиновых кислот вируса (РНК или ДНК, в зависимости от вида вируса), или непосредственно на уровне торможения активности обратной транскриптазы [16].

В отдельную группу антивирусных агентов выделены производные адамантана (адапромин, амантадин, дейтифорин, ремантадин, тремантадин), которые проявляют профилактическое действие в отношении вирусов гриппа типа А (амантадин, ремантадин), парогриппа 3 типа и респираторно-синцитиального вируса (дейтифорин), вируса герпеса простого 1 и 2 типов (тремантадин). Однако отмечено, что антивирусная эффективность указанных средств заметно снижается в зависимости от сроков развития инфекции [60, 61]. То есть чем на более отдаленных сроках развития инфекции применяется данная группа препаратов, тем менее выражен их лечебный эффект. Механизм их фармакологического действия, как предполагается, связан с их мембранотропным действием

(амантадин, ремантадин), конкретно, с протекцией ионных каналов клеточной мембраны [33, 61].

Представителями третьей группы антивирусных химиопрепаратов — тиосемикарбазонов, согласно систематике Ф. И. Ершова и соавт. [15, 16], могут являться, например, марборан (синонимы: метисазан, камовиран, вирузан, N-метилизатин-бета-тиосемикарбозон), который может блокировать синтез поздних структурных белков, РНК, и в конечном итоге нарушать процесс самосборки вирионов оспы.

Четвертая группа представлена синтетическими аминокислотами (аминометилбензойной кислотой — амбенон и аминапроновой кислотой), которые эффективны в торможении репродукции вирусов гриппа А и В типов, а также других вирусов, вызывающих респираторно-вирусные инфекции. Пятая группа антивирусных химиопрепаратов — это аналоги пиррофосфата, такие, как фоскарнет — препарат, ингибирующий развитие вирусов герпеса, цитомегаловируса, вируса гепатита В и ВИЧ-инфекции.

Шестая группа рассматриваемых средств — это химиопрепараты вирулицидного действия (оксалин, теброфен, флореналь), проявляющие эффективность против вирусов герпеса, риновирусов и миксовирусов (аксолин), герпеса простого, герпеса зостер, герпеса простого пузырькового (теброфен), герпеса простого 1 типа, зостер и аденовируса (флореналь).

Седьмая группа химиопрепаратов, объединяемая Ф. И. Ершовым и соавт. [15, 16] в так называемую группу прочих препаратов (пандевир, хельпин, арбидол), может проявлять антивирусное действие в отношении вирусов герпеса 1 и 2 типов (пандевир, хельпин, арбидол), ветряной оспы и опоясывающего лишая (хельпин), гриппа А и В типов (арбидол).

Интерфероны, в отличие от химиопрепаратов, рассматриваются как самостоятельная категория антивирусных агентов.

Интерфероновая система защиты — это система очень быстрого реагирования [14, 17]. Механизм антивирусного действия интерферонов — ингибирование синтеза вирусспецифических белков на уровне блокирования трансляции вирусных информационных РНК [16–18]. Как отмечается в литературе [14, 16–18], данная группа средств подразделяется на две основные категории. Препараты, полученные на основе природных интерферонов, в частности, на основе человеческого лейкоцитарного интерферона (интерферон- $\alpha$ , этиферон, вельферон), человеческого фибробластного интерферона (интерферон- $\beta$ , ферон), человеческого иммунного интерферона ( $\gamma$ -интерферон). Как отмечается в монографии Ф. И. Ершова [17], количество их, как индивидуальных препаратов, может быть весьма большим. Например,  $\alpha$ -интерфероны подразделяются дополнительно еще на 22 подтипа.

Вторая основная категория интерферонов — рекомбинантные интерфероны. Это интерфероны второго поколения. Они представляют собой в основном различные субтипы интерферонов- $\alpha$  [16, 23]. Это интерферон- $\alpha$ -2a (реаферон, роферон), интерферон- $\alpha$ -2b (интрон, инрек), интерферон- $\alpha$ -2c (берофор). Также получены рекомбинантные интерфероны- $\beta$  (бетаферон) и рекомбинантные интерфероны- $\gamma$  (гаммаферон).

Однако несмотря на успехи интерферонотерапии и расширение спектра ее применения, существует много проблем, связанных с лечением интерферонами, и прежде всего с наличием отрицательных побочных и отдаленных эффектов, спектр которых весьма многообразен. Это, как отмечается в литературе, и возможные угнетения кроветворения, и тромбоцитопении, и кожные реакции, и отдаленные эффекты в виде аутоиммунного тиреоидита, острой почечной недостаточности, витилиго и т. д. [14].

К группе противовирусных препаратов, тесно примыкающей к интерферонам, относят и индукторы интерферонов, которые характеризуются одним общим свойством — способностью индуцировать синтез интерферона. Их относят к новой перспективной группе противовирусных средств [43, 49].

Считается, что применение индукторов интерферонов имеет неоспоримые преимущества перед применением экзогенных интерферонов [14]. Наиболее известные из них, входящие в класс синтетических низкомолекулярных мономеров (флуоренов и/или азотистых оснований), — камедон (синонимы: неовир и циклоферон) и амиксин (класс флуоренов). А из класса синтетических соединений-полимеров (поли-А : поли-У и поли-Г : поли-Ц) — это полудан и полигуацил.

Из класса природных низкомолекулярных индукторов интерферона, например, из полифенолов — (производных госсипола) выделяют мегасин, кагоцел, саврац, рагосин, газалидон. Высокомолекулярные индукторы этого класса (полимеры в виде двухспиральных РНК) — это ларифан и ридостин [14, 16].

Другой класс, названный официальными индукторами интерферонов, как отмечается в монографии Ф. И. Ершова и соавт. [15], включает метилксантины (теофиллин, теобромин, эуфиллин, дипиридамола, кофеин) и производные изохинолина (папаверин, ношпа). В эту же группу входят производные имидазола (дибазол). И, наконец, к препаратам группы официальных индукторов интерферона, по данной классификации, относят производные бензофурана (кордарон) и производные соединений хромена (интеркордин) [14, 15].

В настоящее время индукторы интерферонов как противовирусные препараты, за небольшим исключением, все еще проходят стадию лабораторно-доклинического изучения, хотя ряд из них, например, циклоферон, уже входит в клиническую практику [14, 43, 49]. Помимо этого, имеются обнадеживающие результаты при аппликационном способе применения этих агентов в лечении герпетических заболеваний глаз, верхних дыхательных путей при гриппе и риновирусных инфекциях [15].

**Иммуномодуляторы.** Считается, что это специальная группа соединений, различная по химическому составу и источнику происхождения, но объединенная одним общим свойством — способностью изменять функциональное состояние отдельных компонентов системы иммунитета, и тем самым, как отмечается в ряде источников литературы, противодействовать развитию вирусной инфекции [15, 16, 56].

В монографии Ф. И. Ершова [15] иммуномодуляторы как противовирусные средства условно подразделяются на две основные группы. Первую представляют эндогенные иммуномодуляторы, такие как цитокины, интерфероны, интерлейкины, факторы некроза опухолей, миелопептиды, эритропоэтины и другие; вторую группу — экзогенные иммуномодуляторы природного происхождения. Это непосредственно сами вирусы или микроорганизмы, или продукты, полученные на их основе (зимозан, сальмазан, продигиозан, эндотоксины и другие вещества). В состав этой группы входит бесчисленное множество известных соединений синтетической природы (синтетические полинуклеотиды, поверхностно-активные вещества, адаптогены, поликарбонаты, полисульфаты, фосфорорганические соединения и др.).

Отмечается, что несмотря на существование неопределенно большого множества иммуномодуляторов, значительная их часть в роли противовирусных агентов известна лишь на уровне лабораторного испытания, и лишь очень незначительное число — в клинической практике [15, 18]. Дибазол, инозиплекс, левамизол, метилурацил, продигиозан, Т-активин, тималин, тимозин, тимоген и еще некоторые другие — вот немногие иммуномодуляторы, которые, как отмечает Ф. И. Ершов, находят практическое применение в качестве противовирусных агентов. Механизм их противовирусного действия опосредуется через продукцию интерферона (дибазол, продигиозан), стимуляцию Т-лимфоцитов (дибазол, инозиплекс, левамизол, Т-активин, тималин, тимозин, тимоген), активацию фагоцитоза (левамизол, метилурацил, пентоксил, пирогенон, продигиозан), стимуляцию синтеза антител (метилурацил, пентоксил, пирогенон, продигиозан), стимуляцию продукции лимфокинов (Т-активин, тималин, тимозин, тимоген) [15, 18].

К сказанному выше хотелось бы добавить, что в настоящее время продолжают попытки поиска новых химиопрепаратов противовирусного действия, ряд из которых, по мнению авторов, имеет шансы войти в практику здравоохранения уже в ближайшие годы [35]. Механизм действия большинства из таких средств направлен на торможение репродукции вирусов посредством применения ингибиторов адсорбции вируса на клетку и его проникновения в клетку (2-фенил-хлорэтил-4-кето-2,3,5,6-метилгидроксозин, 2-дезоксид-2,3-дигидро-N-трифторацетил нейраминаовая кислота), посредством ингибирования декапсидации вирусов (амантадин, ремантадин), ингибирования активности протеаз и пептидов слияния (ε-аминокапроновая кислота, парааминометилбензойная кислота, амбен), ингибиторов репликации и трансляции РНК и т. д. При этом отмечается, что основу конструирования новых противовирусных средств в настоящее время составляют современные достижения научного прогресса — компьютеризация и «стратегия молекулярного дизайна», результатами которых явилось создание, например, полимерного ремантадина (полирема), а также выбор ориентации в конструировании ингибиторов нейраминидазы вирусов гриппа [34, 35].

## АНТИРЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ

В недавних публикациях было отмечено, что известные номенклатурно различные средства, обладающие одним общим свойством — способностью модулировать (изменять состояние) особо важных (центральных) в условиях патологии систем метаболизма клеток респираторного тракта организма человека или животных (системы липидной пероксидации, протеинкиназное фосфорилирование, контролируемое протеинкиназой А и протеинкиназой С, классическими обычными ее формами, и энергетические системы митохондрий клетки), было предложено называть антиреспираторно-вирусными метаболическими модуляторами [29–31].

Антиреспираторно-вирусные метаболические модуляторы (табл. 1), как отмечают авторы опубликованных работ, в большинстве своем используются в виде аэрозолей, распыляемых в воздушной среде обитания человека, что отличает их от средств, непосредственно вводимых в организм человека или животного парентерально, перорально или аппликационно. Поэтому класс антиреспираторно-вирусных метаболических модуляторов объединяет ряд официальных лекарственных форм (олифен, украин) [45, 75–79], витаминные средства (витамин Е,  $\alpha$ -токоферол), компоненты продуктов питания (каротиноиды) [24, 44], средства народной медицины и религиоз-

но-культовых обрядов, например, дымовой аэрозоль *Peganum harmala* и т. д. [10, 42, 63].

Все антиреспираторно-вирусные метаболические модуляторы, рассмотренные в опубликованных работах, характеризуются как безвредные, не обладающие отрицательными побочными и отдаленными эффектами, не иницирующие кожно-резорбтивной реакции, не оказывающие раздражающего действия на организм человека или животного, не обладающие сенсibiliзирующими свойствами, не вызывающие аллергических реакций, относящиеся к 4-му классу малотоксичных веществ [29–31, 66–74].

Высокая эффективность антиреспираторно-вирусных метаболических модуляторов в профилактике и терапии респираторно-вирусных инфекций, по данным цитированной литературы, не зависит от типовой и штаммовой номенклатуры возбудителя респираторно-вирусной инфекции, например, вирусов гриппа [25, 26, 31, 67–69]. Эффект рассматриваемых средств в защите здоровых людей от респираторно-вирусных инфекций или в терапии больных с респираторно-вирусными инфекциями, как отмечают авторы этих работ, превышает аналогичные показатели, достигаемые, например, с помощью применения известного противогриппового средства ремантадина [27, 29–31, 70–72].

В работах М. В. Камышенцева и сотрудников [29–31, 68–74] в качестве примеров рассмотрена терапевтическая и профилактическая эффективность некоторых из антиреспираторно-вирусных метаболических

**Таблица 1.** Особенности известных средств, отнесенных к антиреспираторно-вирусным метаболическим модуляторам [29]

| Название средства                                                 | Официальная известность, область применения (ссылка литературы)                                        | Преимущественные метаболические мишени в клетках бронхолегочной системы, подверженные модуляции                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Украин                                                            | Клиническое применение в качестве антиракового препарата [76–79]                                       | Окислительное фосфорилирование и митохондриальное дыхание (метаболическое состояние 3 и 4)                                                                                                                                                                                                |
| Олифен                                                            | Клиническое применение в качестве антиоксиданта и антигипоксанта [45]                                  | Аномальные состояния липидной пероксидации при респираторно-вирусной инфекции (активация ферментной системы антиоксидантной защиты: глутатионпероксидаза)                                                                                                                                 |
| $\alpha$ -Токоферол                                               | Витамин Е, природный антиоксидант, средство профилактической терапии [31]                              | Аномальные состояния липидной пероксидации при респираторно-вирусной инфекции (активация ферментной системы антиоксидантной защиты: глутатионпероксидаза)                                                                                                                                 |
| Каротиноиды                                                       | Компоненты пищевых продуктов (антиоксиданты) [31]                                                      | Аналогично $\alpha$ -токоферолу и олифену                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Дымовой аэрозоль медицинского назначения <i>Peganum harmala</i> * | Средство народной медицины и религиозно-культовых мероприятий стран регионов Центральной Азии [42, 63] | (1) аномальные состояния липидной пероксидации;<br>(2) протеинкиназное фосфорилирование, контролируемое Са, фосфолипид-зависимой (классические формы) и cAMP-зависимой протеинкиназами;<br>(3) окислительное фосфорилирование и митохондриальное дыхание (метаболические состояния 3 и 4) |
| Вирант                                                            | Освежитель воздуха [28, 31, 72, 73]                                                                    | Аналогично дымовому аэрозолю <i>Peganum harmala</i>                                                                                                                                                                                                                                       |

Примечание. \* Патент № 2341, 1996: Препарат не вызывает отрицательных и побочных отдаленных эффектов, не обладает раздражающим действием, кожно-резорбтивной реакцией, эффектом привыкания, относится к 4-му классу малотоксичных веществ.

модуляторов, например, дымового аэрозоля *Peganum harmala* медицинского назначения и виранта.

Отмечается, что один из наиболее эффективных антиреспираторно-вирусных метаболических модуляторов — дымовой аэрозоль *Peganum harmala* медицинского назначения, представляет собой смесь твердых частиц (размером до 0,02 мкм) и газообразной фазы (молекулы  $H_2O$ ,  $CO_2$  и др.), получаемой по специально разработанной технологии [28]. Технология обеспечивает получение аэрозоля с концентрацией примесей, не превышающих предельно допустимых концентраций [31].

По данным литературы действующим фармакологическим началом растения *Peganum harmala* являются алкалоиды индольной природы (от лат. *alkaloi* — подобный щелочам) [40].

Большая часть алкалоидов *Peganum harmala* представлена гармином и гармалином. В небольших количествах содержатся гармалол, пеганин, дезокси-вазицинон [1, 40]. Гармин оказывает возбуждающее действие на центральную нервную систему, особенно на ее двигательные и дыхательные центры, подобно женьшеню [1, 40, 53]. Гармин понижает артериальное давление, учащает дыхание, расширяет коронарные сосуды сердца, расслабляет скелетную мускулатуру, а также мускулатуру кишечника, матки, желчных путей и других органов. Увеличивает кровоток к органам и тканям организма. Его используют для лечения энцефалита, дрожательного паралича и болезни Паркинсона [40].

Промышленные лекарственные препараты из *Peganum harmala* — это прежде всего пеганин гидрохлорид (ампулы, таблетки). Используется в качестве антихолинэстеразного средства при миопатии и миастении. Применяется также при запорах и атонии кишечника [40]. Дезоксипеганин гидрохлорид (1%-ный водный раствор в ампулах) применяется при заболеваниях периферической нервной системы (невриты, полиневриты), нарушениях мозгового кровообращения, миастении — мышечной слабости [10].

Дым от сжигания *Peganum harmala* используют при головных болях, гриппозных состояниях, простуде [1]. В Афганистане дымотерапия *Peganum harmala* применяется для лечения больных параличом [10]. В Индии и Пакистане профилактическая дымотерапия *Peganum harmala* — один из атрибутов религиозно-культурных мероприятий [10, 40, 63].

Дымовой аэрозоль *Peganum harmala* медицинского назначения относится к 4-му классу малоопасных веществ, не обладает общетоксическим и наркотическим действием [1, 2].

По данным М. В. Камышенцева и сотрудников [29–31, 68, 72] дымовой аэрозоль *Peganum harmala* медицинского назначения на уровне клетки респираторной системы инфицированного организма может являться одним из эффективных антиреспираторно-вирусных метаболических модуляторов (табл. 2), так как обладает очень высокой модулирующей активностью в отношении особо важных (центральных) в условиях патологии систем клеточного метаболизма, а на уровне организма — комплексом положительных эффектов, отмеченных выше [31].

Другим примером особо эффективного в профилактике и лечении респираторно-вирусных инфекций антиреспираторно-вирусного метаболического модулятора является Вирант [29–31, 72–74]. Вирант представляет собой композиционную смесь [48]. В состав этого средства входит экстракт зелени пихты сибирской (0,3%), композиционная база «Вирант» (5,03%), пропиленгликоль (3,0%), этанол (41,67%), инертный наполнитель (хладон 12–50% или его отсутствие; вирант может производиться в отсутствие инертного наполнителя). Промышленно выпускается в аэрозольных баллонах объемом 160 см<sup>3</sup>, готовых к непосредственному применению. По данным гигиенического сертификата (№ 77.112.31.БХ 354, к. 7) вирант относится к 4-му классу малоопасных веществ, не обладает общетоксическим действием, кожно-резорбтивным эффектом, сенсибилизирующими свойствами, эффектом привыкания, раздражающими реакциями, не вызывает побочных и отдаленных отрицательных эффектов [29, 31].

По органолептическим свойствам вирант производит впечатление мягкого специфического благоухания с ароматом хвойного леса. Стимулирует интенсивность и глубину дыхания, оказывает успокаивающее действие, смягчает стрессовые психологические нагрузки и повышает степень психологического комфорта. Рассматривается как препарат выбора в терапии и профилактике респираторно-вирусных инфекций [31].

Фармакологически активными соединениями, входящими в состав экстрактов пихты сибирской, являются комплексы полифенолов, рассматриваемые как высокоэффективные лечебные адаптогены, поставляемые на аптечный рынок в виде препаратов типа «Абисиб». Соединения хвойных экстрактов с фенольными группами, как отмечается в литературе, проявляют высокие антиоксидантные свойства, являясь ловушками для активных форм кислорода. В то же время такие вещества, как галловая и галлоилгалловая кислоты, выделенные из зелени хвойных растений, обладают помимо всего прочего и цитопротекторными свойствами [81].

В работах М. В. Камышенцева и сотрудников [29–31, 71–74] отмечается, что антиреспираторно-вирусные метаболические модуляторы дымовой аэрозоли *Peganum harmala* медицинского назначения и вирант в условиях экспериментальных респираторно-вирусных инфекций, инициированных вирусами гриппа различных штаммов типа А и типа В, способны проявлять особо выраженную степень модуляции липидной пероксидации (до уровня нормализации), протеинкиназного фосфорилирования (контролируемого протеинкиназой А и протеинкиназой С обычными классическими ее формами) до значений 180% и выше, окислительного фосфорилирования (митохондриального биосинтеза АТФ) до уровней 32–42% от исходного, при одновременной активации митохондриального дыхания до 180% и выше. Помимо этого отмечается, что рассмотренные антиреспираторно-вирусные метаболические модуляторы способны в воздушной и в жидких средах проявлять особо высокие вирулицидные (разрушающие) действия на

**Таблица 2.** Эффективность различных средств, использованных в терапии экспериментальной респираторно-вирусной инфекции (мыши линии СВА; доза вирусов гриппа LD50=1,0) [31]

| Животные                            | Инфекция РВИ типа А<br>(А/Aichi/2/68, H3N2) |                                                  | Инфекция РВИ типа В<br>(В/Lee/40) |                                                  |
|-------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                     | Число живых*,<br>n (%)                      | Титр вируса<br>в легких (lg<br>EID50/mg белка)** | Число живых,<br>n (%)             | Титр вируса<br>в легких (lg<br>EID50/mg белка)** |
| Здоровые                            | 30 (100)                                    | —                                                | 30 (100)                          | —                                                |
| В условиях инфекции,<br>без терапии | 10 (33,3)                                   | 3,6 ± 0,4                                        | 13 (43,3)                         | 3,6 ± 0,5                                        |
| <b>В условиях инфекции, лечение</b> |                                             |                                                  |                                   |                                                  |
| Ремантадином                        | 21 (70)                                     | 2,0 ± 0,7                                        | 14 (46,6)                         | 3,5 ± 0,4                                        |
| P.harmala (аэрозодем)               | 20 (66,6)                                   | 3,8 ± 0,5                                        | 22 (73,3)                         | 3,4 ± 0,3                                        |
| Вирантом                            | 21 (70)                                     | 3,2 ± 0,5                                        | 22 (73,3)                         | 3,3 ± 0,5                                        |
| α-Токоферолом                       | 15 (50)                                     | 3,7 ± 0,4                                        | 14 (46,6)                         | 3,6 ± 0,5                                        |
| Каротиноидами                       | 13 (43,3)                                   | 3,7 ± 0,4                                        | 13 (43,3)                         | 3,6 ± 0,4                                        |
| Олифеном                            | 12 (40)                                     | 3,5 ± 0,4                                        | 10 (33,3)                         | 3,2 ± 0,5                                        |
| Биотопом                            | 14 (46,6)                                   | 3,0 ± 0,3                                        | 10 (33,3)                         | 3,5 ± 0,5                                        |
| Тимогеном                           | 10 (33,3)                                   | 3,6 ± 0,5                                        | 10 (33,3)                         | 3,8 ± 0,5                                        |

Примечание. \* Анализ на 14-й день инфекции от начала контаминации; терапия препаратами: ежедневно с 1-го по 6-й день включительно, по 10 мин, аэрозольно, при 0,001% исходной концентрации; терапия аэрозодем Peganum harmala при концентрации 0,208 г/м³.

\*\* Титр вируса определен в безъядерном гомогенате легочной ткани на момент завершения курса терапии, на 6-й день от начала контаминации.

внутриклеточную форму вирусов гриппа, причем независимо от типовой или штаммовой их разновидности [30, 31].

По вирулицидной активности антиреспираторно-вирусный метаболический модулятор вирант, как отмечают авторы цитированных работ, превосходит все исследованные этими авторами отечественные и зарубежные препараты. Например, по способности разрушать структурную организацию внеклеточной формы вируса вирант эффективней ремантадина (использованного в соответствии с принципами применения антиреспираторно-вирусных метаболических модуляторов) в 1000 раз (табл. 3).

### КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ПРИНЦИПЫ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ АНТИРЕСПИРАТОРНО- ВИРУСНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ

Высокая результативность антиреспираторно-вирусных метаболических модуляторов в защите от респираторно-вирусных инфекций, как отмечается в

цитированных источниках литературы, обусловлена выполнением специфических принципов, характерных для этого типа средств [25, 26, 31, 72–74].

1. Определяющая концептуальная особенность антиреспираторно-вирусных метаболических модуляторов, лежащая в основе нового подхода терапии и профилактики РВИ, связана с механизмом достижения терапевтического и профилактического результатов. Антиреспираторно-вирусные метаболические модуляторы должны производить индуцированную модуляцию особо важных (центральных) в условиях патологии систем метаболизма в клетках респираторного тракта инфицированного организма (или подвергающегося угрозе инфицирования). Нами показано, что высокий положительный результат в терапии РВИ достигается именно теми средствами, которые в наибольшей степени способны модулировать аномальные состояния липидной пероксидации до показателей нормы, активировать состояния протеинкиназного фосфорилирования, контролируемого протеинкиназой А и протеинкиназой С (классическими обычными ее формами), а также специфически модулировать энергетические системы митохондриального компартмента клеток бронхолегочного тракта инфицированного организма (снижать интенсивность окислительного

**Таблица 3.** Эффективность вирулицидного (разрушающего) действия ряда средств на внеклеточную форму вирусов в воздушной среде [29]

| Концентрация препарата | Вирус гриппа типа А<br>(А/Аichi/2/68) |                |    | Вирус гриппа типа В<br>(В/Lee/40) |                |    |
|------------------------|---------------------------------------|----------------|----|-----------------------------------|----------------|----|
|                        | Степень распада вирионов              | Эффект терапии |    | Степень распада                   | Эффект терапии |    |
|                        |                                       | %              | N  |                                   | %              | N  |
| Ремантадин (1,0%)      | +                                     | 70,0%          | 21 | +                                 | 53,3%          | 16 |
| Ремантадин (0,1%)      | Нет                                   | 70,0%          | 21 | Нет                               | 43,3%          | 13 |
| Ремантадин (0,001%)    | Нет                                   | 73,3%          | 22 | Нет                               | 46,6%          | 14 |
| Вирант (1,0%)          | ++++                                  | 73,3%          | 22 | ++++                              | 73,3%          | 22 |
| Вирант (0,1%)          | ++++                                  | 80,0%          | 24 | ++++                              | 76,6%          | 23 |
| Вирант (0,010%)        | +                                     | 70,0%          | 21 | +                                 | 73,3%          | 22 |

Примечание. Степень распада вирионов после 1 мин контакта препарата и вирусов в воздушной среде оценивалась, как:  
 (+) — частичное разрушение оболочки вириона;  
 (++) — полное разрушение оболочки вириона и частичное разрушение нуклеокапсида;  
 (+++) — разлом вириона с потерей формы нуклеокапсида;  
 (+++++) — распад вириона на бесформенные осколки и конгломераты; оценка электронной микроскопией с помощью электронного микроскопа JEM 100U при увеличении в 53 000. Эффект терапии оценен числом особей, переживших инфекцию (мыши СВА, инфицированные вирусами гриппа; 14-й день анализа от начала заражения; LD<sub>50</sub> = 1,0); жизнеспособность инфицированных животных в отсутствии терапии: 33,3% при гриппе А (n = 10), и 50,0% при гриппе В (n = 15).

фосфорилирования, но активировать интенсивность митохондриального дыхания).

Данное обстоятельство постулирует концептуальный принцип, суть которого в том, что для эффективной терапии и профилактики респираторно-вирусных инфекций, независимо от этиологической номенклатуры возбудителя респираторно-вирусного заболевания, необходимо использовать такие средства, которые способны осуществлять эффективное модулирование состояния систем внутриклеточного метаболизма [28, 29, 71–74].

2. Второй принцип, определяющий антиреспираторно-вирусные метаболические модуляторы как новый класс средств, и их отличие от всех антивирусных препаратов, связан с техникой их применения. Все антиреспираторно-вирусные метаболические модуляторы, как отмечается в литературе, всегда применяются аэрозольно и обязательно при низких исходных концентрациях, уменьшенных на два-три порядка (в 100–1000 раз) по сравнению с теми концентрациями, которые рекомендуются для перорального, парентерального или аппликационного применения антивирусных средств [29, 31, 60–62]. Суть этого принципа, согласно объяснениям авторов, в необходимости реализации вирулицидного эффекта антиреспираторно-вирусных метаболических модуляторов в среде переноса возбудителя инфекции к новому хозяину (в воздушной среде), а также в необходимости избавления от ингибиторного эффекта на ферментные системы клеточного метаболизма, которые могут отмечаться при применении высоких концентраций применяемых агентов.

## ПОКАЗАТЕЛИ ПРАКТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ

Согласно данным опубликованных работ, применение антиреспираторно-вирусных метаболических модуляторов в эпидемии гриппа в защите здоровых людей от респираторно-вирусных инфекций или в терапии больных с отмеченными заболеваниями могло быть особо эффективным (табл. 4).

Лечебная эффективность антиреспираторно-вирусных метаболических модуляторов, согласно опубликованным данным, проявлялась в относительно быстрой нормализации функционально-физиологического состояния человека (или животного), сопровождаемой исчезновением либо существенным ослаблением симптомов и тяжести респираторно-вирусной инфекции и достижения состояния выздоровления [29–31]. Причем эффективность антиреспираторно-вирусных метаболических модуляторов в терапии больных с РВИ превосходит аналогичный показатель, достигаемый с помощью традиционного антивирусного средства ремантадина [29–31, 70–72].

Профилактическая эффективность антиреспираторно-вирусных метаболических модуляторов, как отмечается в работах [29–31], также могла быть довольно высокой (табл. 5).

Применение антиреспираторно-вирусных метаболических модуляторов, согласно результатам отмеченных авторов, могло быть также эффективным и в нормализации клинического состояния больных с не-

**Таблица 4.** Показатели практической эффективности антиреспираторно-вирусных метаболитических модуляторов в терапии и профилактике РВИ в эпидемии гриппа 1993/1998-х годов [29]

| Вид модулятора, способ применения                                                                                               | Эпидемия гриппа, место апробации, тип вируса                                   | Эффективность                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аэрозоль Р.harmala (0,05 г/м <sup>3</sup> ), ежедневно по 7 мин, 3 дня                                                          | Эпидемия гриппа 1993/94 гг., Бишкек, Кыргызстан, А-тип (H3N2), В-тип           | Лечение 107 больных РВИ, выздоровление 93 человек (86,9%); контроль — лечение ремантадином 19 больных РВИ, выздоровление 12 человек (63,1%)                                                          |
| Вирант (0,1 г/м <sup>3</sup> ), распыление в помещении 3 раза в день, продолжительность действия однократного распыления до 2 ч | Эпидемия гриппа 1995/96 гг., Пермь, А-тип (H1N1), А-тип (H3N2), В-тип          | Защита от РВИ 60 детей в возрасте 3 мес–3 лет, индекс заболеваемости 76,1±18,8 на 1000; контроль — без защиты 41 ребенок, индекс заболеваемости 115,0±2,6 на 1000                                    |
| Вирант, распыление в помещении 3 раза в день среди здоровых лиц                                                                 | Эпидемия гриппа 1996/97 гг., Санкт-Петербург, А-тип (H3N2)                     | Защита от РВИ 345 взрослых (16–78 лет), заболеваемость 7 человек (2%). Контроль — без защиты группа 83 чел., заболеваемость 12 чел. (14,4%)                                                          |
| Вирант, распыление вблизи воздушной полости носа и рта в течение 1–2 сек, 5–10 раз в день стационарным больным с РВИ            | Эпидемия гриппа 1996/97 гг., Пермь, А-тип (H3N2), В-тип, парагрипп, аденовирус | Лечение 18 больных с осложненным гриппом, выздоровление: за 4 дня — 5 человек, за 6 дней — 8 человек, за 8–14 дней — 5 человек. Средняя продолжительность лечения больных контрольной группы 18 дней |
| Вирант, распыление в помещении 3 раза в день среди здоровых лиц                                                                 | Эпидемия гриппа 1997/98 гг., Санкт-Петербург, А-тип (H1N1)                     | Защита от РВИ 440 взрослых (16–72 года), заболело РВИ 4 чел. (0,9%); контрольная группа 699 человека (применение плацебо), заболел 81 человек (11,6%)                                                |
| Вирант, распыление вблизи воздушной полости носа и рта в течение 1–2 сек, 5–10 раз в день амбулаторным больным с РВИ            | Эпидемия гриппа 1997/98 гг., Санкт-Петербург, А-тип (H1N1)                     | Лечение 26 амбулаторных больных с РВИ (под контролем врача), время выздоровления в пределах — 2,5 ± 0,3 дней                                                                                         |

Примечание. Применение средств осуществлено при добровольном согласии каждого пациента под непосредственным контролем врача-терапевта, амбулаторно или в специализированных медучреждениях (клиники, инфекционные больницы, МСЧ и др.). Ни в одном из исследованных случаев от применения антиреспираторно-вирусных метаболитических модуляторов не отмечено побочных или отдаленных отрицательных эффектов.

вирусными формами респираторных патологий, включая легочную форму туберкулеза (табл. 6 и 7).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакологическое действие нового типа средств — антиреспираторно-вирусных метаболитических модуляторов — осуществляется в соответствии с научным мировоззрением известного вирусолога академика В. М. Жданова: «...воздействовать надо не на вирус, а на клетку, пораженную вирусом... при таком парадоксальном подходе страдает не клетка, которую вирус уже приготовил к смерти, а сам вирус» [21].

Серия литературных публикаций, посвященная антиреспираторно-вирусным метаболитическим модуляторам, выделяет их как номенклатурно новый класс средств, приоритетной особенностью фармакологического действия которого является способность производить модуляцию особо важных (центральных)

**Таблица 5.** Результаты профилактической эффективности антиреспираторно-вирусного метаболического модулятора вирант в защите взрослых людей от респираторно-вирусных инфекций в эпидемию гриппа 1997/1998 годов [31]

| Коллективы/используемое средство            | Количество людей | Число заболевших респираторно-вирусной инфекцией |                                       |
|---------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                             |                  | n                                                | %                                     |
| 1. АО «Электросила»                         |                  |                                                  |                                       |
| Вирант                                      | 49               | Нет                                              | Нет                                   |
| Плацебо                                     | 497              | 42                                               | 8,5 ± 1,2.<br>P < 0,05<br>при t = 7,0 |
| 2. АО «Самсон»                              |                  |                                                  |                                       |
| Вирант                                      | 326              | 4                                                | 1, 20, 6                              |
| Плацебо                                     | 187              | 36                                               | 19,2 ± 2,8<br>P < 0,05<br>при t = 6,4 |
| 3. Центр пульмонологии (ВНИИ пульмонологии) |                  |                                                  |                                       |
| Вирант                                      | 45*              | Нет                                              | Нет                                   |
| Вирант                                      | 9**              | Нет                                              | Нет                                   |

Примечание. АО «Электросила» и АО «Самсон» — промышленные объединения Санкт-Петербурга;  
\* — здоровые люди (штатные сотрудники Центра пульмонологии, бывшего ВНИИ пульмонологии);  
\*\* — стационарные (госпитализированные) больные с диагнозом «неспецифические заболевания легких».

**Таблица 6.** Эффективность антиреспираторно-вирусных метаболических модуляторов в терапии больных с невирусными формами респираторной патологии<sup>а</sup> [31]

| Вид патологии                                     | Число больных | Эффект коррекции функционального состояния |                                      |               |             |               |     |
|---------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|-------------|---------------|-----|
|                                                   |               | Положительный                              |                                      | Без изменений |             | Отрицательный |     |
|                                                   |               | n                                          | %                                    | n             | %           | n             | %   |
| Хронический бронхит <sup>б</sup>                  | 43            | 40                                         | 93,0 ± 14,0<br>(t = 5,6)<br>P < 0,05 | 3             | 7,0 ± 14,7  | Нет           | Нет |
| Бронхиальная астма                                | 11            | 9                                          | 81,8 ± 12,8<br>(t = 2,1)<br>P < 0,05 | 1             | 9,4         | 1             | 9,4 |
| Другие формы респираторной патологии <sup>в</sup> | 12            | 10                                         | 83,3 ± 11,7<br>(t = 2,3)<br>P < 0,05 | 2             | 16,6 ± 28,5 | Нет           | Нет |

Примечание. а — Сравнение величин положительного эффекта (по t и P) проведено с величинами графы «без изменений» (контроль).  
б — Хронический бронхит, протекавший с обструкцией (38 чел.), и на фоне костно-суставной патологии (5 чел.).  
в — Хронический фарингит, хронический тонзилит, вазомоторный ринит, гайморит с поражением верхних дыхательных путей. Продолжительность хронических заболеваний от 3-х лет и более; терапия проведена комиссионно под наблюдением врачей-терапевтов Центра народной медицины (Бишкек, Кыргызстан) при добровольном согласии участвовавших в терапии. Использован дымовой аэрозоль Pedanium harmala медицинского назначения; применение ежедневно в течение 8–10 дней по 7 мин на сеанс, при концентрации аэрозоля 0,057 г/м<sup>3</sup>; эффект считался положительным при стойком исчезновении симптомов патологии (при врачебном наблюдении в течение 3-х недель после окончания применения антиреспираторно-вирусного метаболического модулятора).

в условиях патологии систем внутриклеточного метаболизма [29–31]. Это могут быть минимум три обнаруженные авторами системы клеточного метаболизма, которые в условиях респираторно-вирусной инфекции характеризуются ими как особо важные (централь-

ные). Речь идет о состояниях липидной пероксидации, протеинкиназного фосфорилирования, контролируемого протеинкиназой А и протеинкиназой С (классическими обычными формами) и состояниях энергетических систем митохондриального компартмента клетки.

**Таблица 7.** Динамика изменения симптомов заболевания у больных с инфильтративным туберкулезом легких после коррекции антиреспираторно-вирусным метаболическим модулятором дымовым аэрозолем *Peganum harmala* медицинского назначения [31]

| Симптомы заболевания                    | Число больных с симптомом |             |                           |                                    |                           |                                    |                           |                                    |
|-----------------------------------------|---------------------------|-------------|---------------------------|------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|
|                                         | До терапии                |             | После 1-го сеанса терапии |                                    | После 2-го сеанса терапии |                                    | После 3-го сеанса терапии |                                    |
|                                         | n                         | %           | n                         | %                                  | n                         | %                                  | n                         | %                                  |
| Головная боль                           | 18                        | 64,2 ± 11,3 | 3                         | 10,7 ± 17,8<br>t = 2,2<br>P < 0,05 | 5                         | 17,8 ± 17,1<br>t = 2,2<br>P < 0,05 | 8                         | 28,6 ± 15,9<br>t = 1,8<br>P > 0,05 |
| Кашель (надрывный частый)               | 16                        | 57,1 ± 12,3 | 5                         | 17,8 ± 17,1<br>t = 1,8<br>P > 0,05 | 2                         | 7,1 ± 18,2<br>t = 2,3<br>P < 0,05  | 1                         | 3,8 ± 18,5<br>t = 2,4<br>P < 0,05  |
| Выделение мокроты (до 30–50 мл за ночь) | 21                        | 75,0 ± 9,4  | 5                         | 17,8 ± 17,1<br>t = 2,9<br>P < 0,05 | 2                         | 7,1 ± 18,2<br>t = 3,3<br>P < 0,05  | —                         | 0                                  |
| Боль в груди и под лопаткой             | 25                        | 89,3 ± 6,2  | 4                         | 14,3 ± 17,5<br>t = 3,8<br>P < 0,05 | 8                         | 28,6 ± 16,0<br>t = 3,5<br>P < 0,05 | 6                         | 21,4 ± 16,7<br>t = 3,8<br>P < 0,05 |

Примечание. Общее число стационарных больных с диагнозом «инфильтративный туберкулез легких с обструкцией и обсеменением», БК «+» составило 28 человек (100%). Сравнение величин эффектов терапии (по t и P) на 1-й, 2-й и 3-й дни терапии проведено с величинами графы «до терапии» (контроль). Терапия проведена комиссионно врачами-терапевтами НИИ туберкулеза (Бишкек, Кыргызстан) при добровольном согласии участвовавших в терапии. Терапия дымовым аэрозолем *Peganum harmala* медицинского назначения проведена параллельно с базовой химиотерапией.

В работах отмечается, что практическая апробация антиреспираторно-вирусных метаболических модуляторов в эпидемии гриппа 1993–1998 годов показала их особо высокую эффективность в терапии амбулаторных и стационарных больных с респираторно-вирусными инфекциями, а также больных с другими формами респираторных патологий. Помимо этого авторами нового класса средств установлено, что антиреспираторно-вирусные метаболические модуляторы могут высокоэффективно защищать здоровых людей от респираторно-вирусных инфекций, причем, что важно подчеркнуть, независимо от этиологической номенклатуры возбудителя респираторно-вирусного заболевания (например, вирусов гриппа А или В типов).

Авторы отмечают, что антиреспираторно-вирусные метаболические модуляторы обладают перспективой занять достойное место в практической медицине среди эффективных средств, используемых для лечения и профилактики респираторно-вирусных инфекций.

## Литература

- Алимбаева П. К. *Peganum harmala*. Применение в народной медицине // Природные лечебные ресурсы Кыргызстана. — Бишкек: Илим, 1993. — 355 с.
- Алтымышев А. А. Природные целебные средства. — Бишкек: Илим, 1991. — 91 с.
- Аникин В. Б., Малашкин А. Б., Романцов М. Г. Применение противовирусных препаратов в педиатрии. — СПб., 1994. — С. 3–15.
- Брошнина Н. П. Растительные препараты в лечении острых респираторных заболеваний // В мире лекарств. — 1999. — № 3–4. — С. 26–28
- Буйко В. П., Тимошенко Л. А., Ловицкий В. П. Современные методы и средства противовирусной терапии детей раннего возраста, больных острыми респираторными вирусными инфекциями // Педиатрия. — 1990. — № 6. — С. 95–100.
- Букринская А. Г., Жданов В. М. Вирусные инфекции 21 века // Молекулярные основы патогенности вирусов. — М.: Медицина, 1991. — С. 232–238.
- Вершинина А. М., Гапон Л. И., Шуркевич Н. П. и др. Эффективность эмоксипина в лечении артериальной гипертензии на Крайнем Севере // Клин. мед. — 1999. — Т. 77. — № 12. — С. 43–46.
- Воробьев К. В. Грипп: профилактика и лечение. — СПб.: Невский проспект, 2000. — 146 с.
- Галегов Г. А., Львов Н. Л., Петрова И. Р. и др. Рибавирин как антивирусный химиопрепарат: химия, молекулярный механизм действия, возможности клинического применения // Вопр. мед. химии. — 1986. — Т. 32. — № 1. — С. 10–19.
- Гаммерман Л. Ф., Казаев Т. Н., Яценко-Хмелевский А. А. Лекарственные растения. — М.: Высшая школа, 1990. — 542 с.

11. Гацура В. В., Леонидов Н. Б. Современная стратегия модернизации социально значимых лекарственных веществ // Межд. мед. журн. — 1999. — Т. 5. — № 3. — С. 92–97.
12. Дайнека С. Лечение медом и прополисом гриппа и простудных заболеваний // Укр. пасечн. — 1998. — № 7. — С. 45–46.
13. Дегтярева Е. А. Станут ли биологически активные препараты лекарствами 21 столетия? // Межд. мед. журн. — 1999. — № 10. — С. 549–556.
14. Дидковский Н. А., Малащенко И. К., Тазулахова Э. Б. Индукторы интерферона — новый перспективный класс иммуномодуляторов // Аллергология. — 1998. — № 4. — С. 26–32.
15. Ершов Ф. И. К вопросу о свойствах интерферонов // Реаферон: методологические основы применения реферона человеческого рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2 $\beta$ -белка. — Кольцово-Новосибирск: 1993. — С. 7–14.
16. Ершов Ф. И., Чижов Н. П., Тазулахова Э. Б. Противовирусные средства. — СПб.: 1993. — 101 с.
17. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. — М., 1996. — С. 30–32.
18. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты. — М.: Медицина, 1998. — С. 141–160.
19. Жданов В. М., Гайдамович С. Я. Общая вирусология. Т. 1. — М.: Медицина, 1982. — 493 с.
20. Жданов В. М., Гайдамович С. Я. Частная вирусология. Т. 2. — М.: Медицина, 1982. — 517 с.
21. Жданов В. М. Нетрадиционная терапия вирусных инфекций // Вестн. АМН СССР. — 1984. — № 2. — С. 24–31.
22. Жданов В. М. Эволюция вирусов. — М.: Медицина, 1990. — 371 с.
23. Заставна Д. В. Интерферон как регулятор развития человека // Педиатр., акушерство, гинекол. (Украина). — 1999. — № 4. С. 241–245.
24. Каган В. Е., Орлов В. Н., Прилипко М. Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов // Итоги науки и техн. ВИНТИ, сер. биофизика. — 1986. — Т. 18. — 118 с.
25. Камышенцев М. В., Волчек И. В., Платонов В. Г. и др. Концепция механизма терапевтического эффекта химиотерапии гриппа // Докл. РАН. — 1992. — Т. 326. — С. 722–724.
26. Камышенцев М. В., Волчек И. В., Нарбеков О. Н. и др. Новая Антигрипповая Стратегия. Метаболическая модуляция, лекарственные средства // Межд. мед. обзоры. — 1993. — Т. 1. — С. 23–31.
27. Камышенцев М. В., Нарбеков О. Н. Проблема гриппа. Сможет ли человечество решить ее в 20 столетии? // Terra Medica. — 1995. — № 1. — С. 21–23.
28. Камышенцев М. В., Волчек И. В., Леонтьев Н. И. и др. Устройство для получения дымового аэрозоля, пат. № 2341, 1996.
29. Камышенцев М. В., Шабанов П. Д. Антиреспираторно-вирусные метаболические модуляторы в профилактике и лечении гриппа // Клин. мед. и патофизиол. — 2000. — № 1. — С. 39–42.
30. Камышенцев М. В., Шабанов П. Д. Антиреспираторно-вирусные метаболические модуляторы — новые средства профилактики и лечения гриппа // VI Рос.-Итал. научн. конф. «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». — СПб., 2000. — С. 103.
31. Камышенцев М. В., Стефанов В. Е. Грипп: путь решения проблемы. — СПб.: Лань, 2000. — 240 с.
32. Киселев О. И., Блинов К. Н., Козелецкая К. Н. Молекулярный механизм действия антивирусных препаратов адамантанового ряда // Вестн. РАМН. — 1993. — № 3. — С. 10–15.
33. Кисилев О. И., Блинов В. М. Организация белков М1 и М2 в мембранах и молекулярная модель действия Ремантадина // Химиотерапия и химиопрофилактика гриппа и ОРЗ. — Л., 1990. — С. 10–16.
34. Киселев О. И., Деева Э. Г., Слита А. В. Новые подходы в конструировании антивирусных препаратов // Экология человека. — 1999. — № 4. — С. 18–20.
35. Киселев О. И., Деева Э. Г., Слита А. В., Платонов В. Г. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРЗ. Дизайн препаратов на основе полимерных носителей. — СПб., 2000. — 126 с.
36. Коломиец А. Г., Коломиец Н. Г., Ловицкий В. П. Этиологическая структура респираторных вирусных заболеваний и современные возможности терапии // Клин. мед. — 1997. — № 2. — С. 6–12.
37. Крылов Ю. Ф. Реестр лекарственных средств России. — М.: Инфармхим, 1994. — 482 с.
38. Леннетт Э. Г. Вирусные респираторные болезни: вакцины и противовирусные препараты // Бюлл. ВОЗ. — 1981. — Т. 59. — № 3. — С. 217–234.
39. Луйк А. И., Прокопенко В. В., Танчук В. И. и др. Общие свойства фармакологических агонистов и антагонистов внешнемембранных рецепторов // Вопр. мед. химии. — 1999. — Т. 45. — № 6. — С. 514–524.
40. Максютин Н. П. Растительные лекарственные средства. — Киев: Здоров'я, 1985. — 278 с.
41. Муравьева Т. И. Новые фармакосанирующие вещества в ряду фитоадаптогенов для валеологии // 2-ой Межд. съезд «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». — СПб., 1998. — С. 66–68.
42. Нарбеков О. Н. Природные лечебные ресурсы Кыргызской республики. — Бишкек: Илим, 1993. — 438 с.
43. Наровленский А., Коваленко А., Романцов М. Новые биологические эффекты циклоферона // Врач. — 1999. — № 12. — С. 38.
44. Пальмина Н. П., Мальцева Е. Л., Курнакова Н. В. и др. Влияние а-токоферола в широком спектре концентраций (10<sup>-2</sup>–10<sup>-17</sup>) на активность протеинкиназы С // Биохимия. — 1994. — Т. 59. — С. 193–200.
45. Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е., Недошивин А. О. и др. Олифен в терапии ишемической болезни сердца — первые результаты и перспективы клинического применения // Межд. мед. обзоры. — 1993. — Т. 1. — С. 328–334.
46. Першин Г. Н., Богданова Н. С. Химиотерапия вирусных инфекций. — М.: Медицина, 1973. — 143 с.
47. Пиотровский Л. Б., Думпис М. А., Козелецкая К. Н. и др. Противовирусная активность фулерепа С60 и его производных // 5-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». — М., 1998. — С. 603–604.
48. Плотникова В. Н., Камышенцев М. В., Коваль С. Н. и др. Освежитель воздуха. Рос. Патент № 20902112, 1997.
49. Покровский А. Г., Имичева Т. Н., Проняева Т. Р. и др. Иммуномодулирующая активность производных урсоловой кислоты // Докл. РАН. — 1999. — Т. 369. — № 3. — С. 414–415.

50. Романцов М. Г., Голубев С. Ю. Противовирусные средства. — СПб., 1996. — С. 12-14.
51. Романцов М. Г. Циклоферон: применение в клинике. — М.; СПб., 1997. — С. 9-11.
52. Росляков А. Д., Андриевский Г. В., Петренко А. Ю., Малая Л. Т. Цитотоксическое и антиоксидантное действие водных растворов нативных фуллеренов в системах *in vitro* // Журн. АМН Украины. — 1999. — № 2. — С. 338-346.
53. Садритдинов Ф. С., Курмунов А. Т. Фармакология растительных алкалоидов и их применение в медицине. — Ташкент: Медицина, 1980. — 309 с.
54. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. — Вып. 1. — 975 с.
55. Филдс Б., Найд Д. Вирусология. В 3-х т. — М.: Мир, 1989.
56. Чижов Н. П., Ершов Ф. И., Индулен М. К. Основы экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций. — Рига: Зинатне, 1988. — 171 с.
57. Чижов Н. П., Платонов В. Г., Шальнова Л. И. и др. Экспериментальное обоснование возможности конструирования противовирусных препаратов пролонгированного действия // Химиотерапия и химиопрофилактика гриппа и ОРЗ. — СПб., 1990. — С. 10-11.
58. Чиркин А. А., Григорьев И. В. Инозитгексафосфат (фитиновая кислота) // Успехи совр. биол. 1999. — Т. 118. — № 2. — С. 197-201.
59. Янов Ю. К., Гречко А. Т., Глазников Л. А. Средства комплексной фармакотерапии при тяжелой травме головного мозга и ЛОР-органов // Военно-мед. журн. — 1999. — Т. 320. — № 12. — С. 20-23.
60. Couch R. B. Respiratory diseases // Practical diagnoses of viral infections / Ed. by G.J.Galosso, R.J.Whitley and T.C.Merigan. N.Y.: Raven press, 1993. — P. 143-149.
61. Crumpacker C. S. Molecular targets of antiviral therapy // New Eng. J. Med. — 1989. — Vol. 321. — P. 163-172.
62. Dolin R. Amantadine and rimantadine // Antimicrob. agents, Amsterdam: 1988. — N 3. — P. 361-370.
62. Hasson J. Some folk uses of Peganum harmala in India and Pakistan // Econ. Bot. — 1967. — Vol. 21. — P. 284.
63. Hideo E., Shunro K., Yasujiro M., Tashihiko O. New potent antioxidative o-dihydroxyisoflavones in fermented japans soybean products // Biosci. Biotechnol. and Biochem. — 1999. — Vol. 63. — P. 1637-1639.
64. Ho K. Y., Huang J. S., Tsai C. C., Lin T. C. Antioxidant activity of tannin components from Vaccinium vitis-idaea L. // J. Pharm. and Pharmacol. — 1999. — Vol. 51. — P. 1075-1078.
65. Kamyshentsev M. V., Voltchek I. V., Enokhin S. F. A perspective of new approach in influenza treatment // Int. Congr. Infect. Diseases. Nairobi, Kenya, 1992. — Abstr. 122.
66. Kamyshentsev M. V., Voltchek I. V., Filyov L. V. et al. New antiinfluenza strategy // 8th Mediter. Congr. Chemother. Athens, Greece, 1992. — Abstr. 379.
67. Kamyshentsev M.V., Narbekov O.N., Filyov L.V. et al. Smoke-therapy is an attractive approach in antiinfluenza treatment // 8th Mediter. Congr. Chemother. Athens, Greece, 1992. — Abstr. 375.
68. Kamyshentsev M. V., Brailovskaya I. V., Voltchek I. V., Nowicky J. V. Testing Ukrain as antiinfluenza remedy // 18th Intern.Congr. Chemother. Stockholm, Sweden, 1993. — Abstr. 1468.
69. Kamyshentsev M. V., Voltchek I. V., Lavinsky Y. C. Possible cause of Rimantadine's weakness at B-type influenza treatment // 18th Intern.Congr. Chemother. Stockholm, Sweden, 1993. — Abstr. 1065.
70. Kamyshentsev M. V., Voltchek I. V., Lavinsky Y. et al. Possible cause of Rimantadine's treatment weakness at B-type influenza // 18th Int Congr. Chemother. Stockholm, Sweden, 1993. — P. 640-641.
71. Kamyshentsev M. V., Nowicky J., Narbekov O. N. et al. New category of remedies born by new antiinfluenza strategy // 9th Mediter. Congr. Chemother. Milano, Italy, 1994. — Abstr. 061. — P. 63.
72. Kamyshentsev M. V. Decision of influenza problem // 1st Eur. Congr. Chemother. Glasgow, Scotland, 1996. — Abstr. 38.
73. Kamyshentsev M. V. Decision on the problem of influenza and some other respiratory diseases // Ann. Congress of Eur. Resp. Sci. Stockholm, 1996. — Abstr. 47.
74. Nowicky J. W. Biological and physiological effects of Ukrain // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 1990. — Vol. 116. — Suppl. A3:112-50.
75. Nowicky J. W. Cancer treatment using anticancer preparation alkaloid derivative Ukrain // Chemotherapia. — 1985. — Vol. 4. Suppl. — P. 1169-1171.
76. Nowicky J. W. Inhibition of tumour progression and metastases by the immunomodulating agent Ukrain // J. Cell. Biochem. — 1987. — Suppl. IID 101.
77. Nowicky J. W., Greif M., Hamler F. et al. Macroscopic UV-marking through affinity // J. Tumor Marker Oncol. — 1988. — Vol. 3. — P. 463.
78. Nowicky J. W., Liepins A., Slesak B. et al. Evaluation of clinical studies of Ukrain in cancer patients // J. Chemother. — 1991. — Vol. 4. Suppl. — P. 522-524.
79. Tsuneju N. Renaissance in natural products drug science to be focus of drug delivery // Pharm. Dev. and Technol. — 1998. — P. 11-12.
80. Yakako Y., Kyaung L., Takako N. et al. Protective effect of pine leaf against peroxynitritemediated renal epithelial cell injury // Pharmacol. Commun. — 1999. — Vol. 5. — P. 657-661.