

УДК 615.015

Т. О. Филиппова, д-р биол. наук, проф.,

Н. Я. Головенко, акад. АМН України, д-р биол. наук, проф.

## ТИЛОРОН: ПРОФИЛЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ. I. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

*Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина*

УДК 615.015

Т. О. Філіпова, М. Я. Головенко

ТИЛОРОН: ПРОФІЛЬ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ.

I. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

*Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса, Україна*

Огляд присвячений узагальненню даних щодо біологічної активності (індукція інтерферону, антимікробна та протипухлинна дія, імуномодулюючі та протизапальні властивості), фармакокінетики та механізмів дії тилорону.

**Ключові слова:** тилорон, біологічна активність, механізми дії.

UDC 615.015

T. O. Philippova, N. Ya. Golovenko

TILOPHONE: PROFILE OF BIOLOGICAL ACTIVITY

I. PHARMACOLOGY

*The Odessa National University named after I. I. Mechnikov, Odessa, Ukraine*

The review generalizes the data on biological activity (interferon induction, antimicrobial and antitumor activity, immunomodulatory and antiinflammatory properties), pharmacokinetics and mechanisms the tilorone action.

**Key words:** tilorone, biological activity, mechanisms of action.

Тилорон гидрохлорид был синтезирован 35 лет назад американскими химиками [1]. Интенсивное изучение его биологических свойств началось в 1970 г. Первые исследования обнаружили у данного соединения достаточно широкий спектр фармакологической активности: противоопухолевую и антивирусную, способность индуцировать образование эндогенного интерферона и оказывать иммуномодулирующее действие [2; 3]. Столь необычное на тот момент сочетание свойств стимулировало изучение препарата во многих странах. В СССР тилорон был синтезирован в 1975 г. в Физико-химическом институте АН УССР под руководством акад. А. В. Богатского [4; 5]. Сначала фармакологические исследования проводились в Одессе (ФХИ, Одесский университет им. И. И. Мечникова) и Киеве (Институт проблем онкологии АН УССР), а затем к ним подключились ученые и врачи Москвы, Ленинграда и Ташкента. Отечественный препарат получил название «Амиксин» и с 1997 г. разрешен к применению в клинике в качестве интерферониндуцирующего, противовирусного и иммуномо-

дулирующего средства. В настоящее время накоплен достаточно большой опыт его практического использования с лечебной и профилактической целью. Однако фармацевтам, медикам, молодым исследователям известны далеко не все имеющиеся данные о биологических свойствах и механизмах действия препарата. Поэтому цель настоящего обзора — обобщение данных, имеющихся в литературе, и результатов собственных исследований тилорона.

**Индукция интерферона.** Тилорон — первый синтетический низкомолекулярный индуктор интерферона (ИФ), эффективный при пероральном применении. Появление в сыворотке мышей интерферона после введения тилорона первыми наблюдали Майер и Крюгер [6], а затем в работах многих исследователей были изучены особенности его индукции *in vivo* и *in vitro* [2; 7–10]. Было обнаружено, что однократная доза вызывает образование у животных ИФ I типа (разновидности  $\alpha$  и  $\beta$ ), титры которого в определенных пределах пропорциональны дозе индуктора. Благодаря использованию циклогексимида, ингибитора белкового синтеза,

было доказано, что интерферон синтезируется в организме *de novo*. Введение циклогексимида в дозе 60 мг/кг через 1 ч после тилорона предотвращало появление этого цитокина в сыворотке животных [7]. В работах З. В. Ермольевой была обнаружена связь индукции интерферона со способом введения: при пероральном поступлении ИФ уже через 3 ч появляется в тонком кишечнике, а его максимальные титры наблюдаются через 18–24 ч и достигают 5000 Ед/мл [8]. При этом в сыворотке уровень интерферона составляет только 320–640 Ед/мл. После внутрибрюшинного введения тилорона максимальные концентрации ИФ (~5000 Ед/мл) обнаруживались в структурах центральной нервной системы. Интерферон образуется также в лимфоидных органах, в частности, в селезенке и лимфоузлах. После однократного введения препарата ИФ определяется в сыворотке в течение 48–72 ч, в связи с чем тилорон относят к индукторам «позднего» интерферона [9]. Тилорон также индуцирует синтез  $\gamma$ -интерферона Т-лимфоцитами и НК-клетками. В культуре лимфоцитов периферической крови человека тилорон активировал синтез  $\alpha$ - и  $\beta$ -ИФ в соотношении 3:1.

Исследования, проведенные в группе из 25 здоровых людей, принимавших «Амиксин» по 1 таблетке один раз в неделю, позволили установить, что уже через сутки после первого приема препарата уровень ИФ в сыворотке возрастает более чем втрое, а через 3 нед — примерно в 10 раз [10]. Эти данные позволили рекомендовать препарат для профилактического применения в периоды вспышек острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа.

Кроме интерферона, тилорон индуцирует синтез и появление в сыворотке фактора, подавляющего миграцию макрофагов [11].

**Антивирусная активность.** Тилорон эффективен в отношении широкого круга ДНК-содержащих (герпесвирусы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр) и РНК-содержащих (ортомиксовирусы, пикорнавирусы, рабдовирусы, ретровирусы, тогавирусы) вирусов. Уже в первых работах была показана способность тилорона защищать экспериментальных животных от гибели или развития заболевания при заражении вирусами везикулярного стоматита, энцефаломиокардита, оспы, гриппа, лейкемии Фрейнда, вирусом лесов Семлики [2; 3; 6; 12]. Препарат, введенный за 19 ч до заражения, полностью предотвращал гибель мышей, которым внутричерепально или подкожно вводили 6 ЛД<sub>50</sub> CVS вируса бешенства. Защитный эффект тилорона (250 мг/кг перорально) был продемонстрирован при экспериментальном энцефалите мышей после введения 80 ЛД<sub>50</sub> вируса [13].

В 90-е годы была показана способность тилорона предохранять от гибели и продлевать жизнь животных, зараженных буньявирусами, которые вызывают энцефалиты и различные лихорадки, в том числе и геморрагические [3].

Тилорон эффективно подавляет развитие многих вирусов, в том числе и онкогенных, в культурах клеток [14].

В клинике «Амиксин» успешно применяется при лечении вирусных гепатитов, герпесвирусных инфекций, вызванных вирусами простого герпеса I и II типов, для профилактики гриппа и других острых вирусных респираторных инфекций [3; 15].

Во многих случаях противовирусные эффекты тилорона коррелируют с титрами интерферона в сыворотке. Поэтому способность индуцировать эндогенный ИФ рассматривается как основной механизм антивирусной активности. Однако такая зависимость наблюдается не всегда. Уже в ранних исследованиях была обнаружена способность низких доз тилорона, не обеспечивавших появления интерферона в сыворотке, защищать мышей, зараженных ММ вирусом [16], а также прямая инаktivация вируса герпеса при местном нанесении препарата на поврежденную кожу и глаза [2; 17]. Эти данные позволили предположить существование и других механизмов антивирусной активности тилорона, которые будут рассмотрены ниже.

**Антимикробная активность.** В исследованиях *in vivo* показана эффективность «Амиксина» при бактериальных и грибковых инфекциях экспериментальных животных. Так, его введение защищало мышей от летальных доз *Francisella tularensis*, повышало выживаемость при инфицировании сублетальными дозами *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium lepre* и *Salmonella enteritidis* [3; 18; 19]. Доказана эффективность тилорона при системных микозах, вызванных дрожжевыми (*Candida albicans*) и плесневыми (*Aspergillus*) грибами [3; 20]. Препарат повышает резистентность мышей к инфекции *Trypanosoma cruzi*. На модели экспериментальной хронической инфекции мышей, вызванной *Salmonella enteritidis* var. *Isatchenko*, нами показана способность препарата снижать летальность и ускорять очищение паренхиматозных органов животных от возбудителя [21]. В клинике «Амиксин» успешно используется в лечении хронического респираторного и урогенитального хламидиоза.

Антимикробная активность, наблюдаемая *in vivo*, в большинстве случаев, по-видимому, обусловлена иммуномодулирующими эффектами тилорона. Данных о его прямом воздействии на бактериальные клетки немного. Так, известно, что в концентрации 100 мкг/мл он предотвращает спорообразование у клеток

*Bacillus subtilis*, блокируя образование полифосфорилированных нуклеотидов [22]. В экспериментах с *Salmonella typhimurium* обнаружена способность тилорона элиминировать из бактерий разные плазмиды, в том числе и плазмиды, определяющие резистентность к антимикробным препаратам [23]. В наших исследованиях он снижал интенсивность роста *Salmonella enteritidis* var. *Isatchenko* в концентрациях 100 и 200 мкг/мл. В концентрации 50 мкг/мл тилорон не влиял на рост сальмонелл, но увеличивал их чувствительность к левомицетину [21].

Таким образом, тилорон — не только эффективное противовирусное средство, но и повышающее резистентность организма к инфекциям, вызываемым бактериями, грибами и простейшими.

**Противоопухолевые свойства.** В достаточно многочисленных исследованиях была показана способность тилорона даже при однократном введении повышать выживаемость и ингибировать метастазирование у мышей, которым внутривенно вводили клетки различных сингенных опухолей — индуцированных канцерогенами и ультрафиолетом, а также перевиваемых (меланома В16, лимфомы) [2]. Во всех случаях было зарегистрировано повышение активности естественных киллеров. Другой механизм действия тилорона был отмечен у крыс с асцитной опухолью Эрлиха. Ингибирование ее роста препаратом *in vivo* сопровождалось уменьшением поступления в опухолевые клетки глюкозы за счет снижения числа соответствующих переносчиков в плазматической мембране [24]. Противоопухолевое действие тилорона в отношении вирусиндуцированных опухолей связывают со способностью ингибировать вирусные ДНК-полимеразы [25].

В первых клинических исследованиях тилорон использовали в больших дозах как средство, непосредственно подавляющее рост опухоли. Суммарное количество препарата, полученное одним больным, в этом случае составляло 150–200 г [26]. Не удивительно, что у ряда пациентов отмечались побочные эффекты, которые заключались в жировом перерождении сетчатки. Эти результаты ослабили на некоторое время интерес к тилорону. Новым стимулом для дальнейшего исследования эффективности препарата при онкологических заболеваниях была идея об использовании его иммуномодулирующих свойств. Такой подход не требовал введения высоких доз тилорона и позволял достигнуть весьма интересных результатов. Большой вклад в реализацию этого направления внесли работы акад. Р. Е. Кавецкого и его сотрудников. Изучение активности тилорона в отношении ряда перевиваемых и индуцированных канцерогенами и вирусами опухолей показало, что в комбинации с противоопу-

холевыми препаратами он способствует более значительному торможению роста новообразований, снижает частоту и степень метастазирования, иногда полностью предотвращая его [27]. Кроме того, было обнаружено, что сочетанное с цитостатиками применение позволяет снизить их дозировки вдвое без изменения количественных характеристик противоопухолевого эффекта [28]. Учитывая высокую токсичность химиотерапевтических средств, сложно переоценить значение этой находки. В клинике положительные результаты наблюдались у больных с меланомой, раком молочной железы и почки; отмечалась остановка роста опухоли у пациентов с метастазами. Поскольку в то время препарат еще не был внедрен в практику, его ограниченные испытания были проведены, в соответствии с существующими тогда правилами, у больных со злокачественными новообразованиями IV стадии. Тилорон также уменьшал выраженность побочных эффектов лучевой терапии, а при введении больным перед оперативным вмешательством обеспечивал более быстрое заживление ран, предотвращал метастазирование и развитие инфекций [28]. Радиопротекторное действие отмечено и при облучении здоровых животных рентгеновскими и гамма-лучами [29].

**Иммуномодулирующие свойства.** В многочисленных работах описана способность тилорона влиять на разные иммунные реакции [2; 3]. В 70-е годы было обнаружено стимулирующее действие тилорона на первичный и вторичный гуморальный ответ. Он усиливал продукцию иммуноглобулинов разных классов (М, G, А) после однократного введения накануне или одновременно с иммунизацией. Интенсивность гуморальных реакций возрастала под влиянием тилорона при иммунизации животных как тимусзависимыми (эритроциты барана), так и тимуснезависимыми (эндотоксин *E. coli*) антигенами. Важно отметить, что иммуномодулирующая активность препарата особенно ярко проявляется на фоне иммунодепрессивных состояний, вызванных разными причинами: введением иммунодепрессантов и канцерогенов, облучением, стрессом, оперативным вмешательством, чрезмерными физическими нагрузками [30; 31].

Вместе с тем, тилорон подавляет реакции клеточного иммунитета туберкулинового типа [31; 32]. С этой способностью связывают его эффективность при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите и ревматоидном артрите. Считается, что снижение интенсивности иммунного ответа, протекающего по типу реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), обусловлено активацией Т-лимфоцитов супрессоров, поскольку тилорон не влиял на генерацию клеток-эффекторов ГЗТ, но изменял некоторые их свойства, в частности, спо-

способность к циркуляции. Кроме того, препарат пролонгировал выживаемость кожных трансплантатов у мышей, крыс и собак [33]. Таким образом, тилорон был первым лекарственным средством, у которого была обнаружена избирательность воздействия на гуморальный и клеточный иммунный ответ.

Тилорон оказывает также стимулирующий эффект на неспецифические иммунные реакции. Во многих работах описано его активирующее влияние на макрофаги [31; 34]. При этом повышается не только поглотительная способность фагоцитов, но и выработка этими клетками активных форм кислорода, оказывающих бактерицидное действие. В наших работах показано, что тилорон способствует восстановлению функциональной активности макрофагов селезенки мышей, подавленной при хронической сальмонеллезной инфекции, и более эффективной элиминации возбудителя из организма [21]. По-видимому, эти же механизмы обуславливают эффективность препарата при хроническом хламидиозе у людей. Интересные результаты были получены также при изучении макрофагов мышей, у которых с помощью тетрахлорметана моделировали токсический гепатит. Тилорон оказывал в этом случае стимулирующий эффект на фагоцитарную и бактерицидную функции макрофагов и одновременно снижал в этих клетках интенсивность реакций перекисного окисления липидов, активированных гепатотоксином.

Важное значение имеет также способность тилорона активировать натуральные киллеры [35], которые играют ведущую роль в противоопухолевой защите организма. В недавних исследованиях обнаружено, что эффективность препарата при системном кандидозе у мышей обусловлена активацией макрофагов и НК-клеток. В селезенке этих животных выявлена популяция прилипающих клеток, функциональная активность которых возрастает под влиянием натуральных киллеров, стимулированных тилороном [20]. Возможно, что макрофаги активировались интерфероном, синтез которого был индуцирован препаратом в НК-клетках. Это предположение базируется на данных об ингибировании антиинтерфероновыми антителами фагоцитарной активности макрофагов, усиленной тилороном.

Таким образом, данные об иммуномодулирующих эффектах тилорона свидетельствуют о возможности и целесообразности его использования при различных заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями.

Однако применение тилорона в качестве иммуномодулятора не ограничивается только областью патологии. Многочисленные исследования свидетельствуют о возможности его

использования в качестве адъюванта при вакцинации [3]. Так, тилорон вызывал усиленное образование антител у морских свинок и обезьян, иммунизированных химической тифозной вакциной, оказывал адъювантный эффект при введении инактивированной вакцины против вируса венесуэльского энцефалита лошадей. У мышей BALB/c, иммунизированных рекомбинантной вакциной против вирусного гепатита В, препарат увеличивал не только продукцию специфических антител, но и более чем в 2 раза активность реакций клеточного иммунитета. Использование тилорона в вакцинологии может значительно расширить сферу применения препарата, поскольку все вакцины нового поколения (генно-инженерные, синтетические, ДНК-вакцины и др.) характеризуются низкой иммуногенностью, для повышения которой необходимы адъюванты.

**Противовоспалительная активность.** О наличии у тилорона противовоспалительной активности свидетельствует его эффективность при таких заболеваниях, как рассеянный склероз, ревматоидный артрит, силикоз [2; 36]. В эксперименте тилорон (20–100 мг/кг перорально) дозозависимо подавлял у крыс отек, вызванный каррагенином, и пассивный отек Артюса. Максимальный эффект наблюдался через 24 ч после его введения. Считается, что механизм действия препарата отличен от характерного для нестероидных противовоспалительных средств, так как последние неэффективны при пассивном отеке Артюса [37].

Тилорон частично подавлял адъювантный артрит у крыс [36] и был мощным ингибитором формирования гранулем у мышей на модели ГЗТ, индуцированной агрегированным бычьим сывороточным альбумином. Следует отметить, что данная модель рассматривается как аналог хронических иммуновоспалительных заболеваний, например ревматоидного артрита. *In vitro*, в концентрациях  $10^{-4}$  и  $10^{-5}$  М, тилорон супрессировал ответ Т-лимфоцитов селезенки крыс с адъювантным полиартритом на митогены, что может рассматриваться в качестве одного из механизмов, определяющих его эффективность [38].

Антипиретическое действие у животных с нормальной температурой тела тилорон оказывал в дозах, превышающих 20 мг/кг при пероральном введении и 2 мг при введении в желудочки мозга. В то же время, в меньших дозах — 10 мг/кг перорально и 1 мг внутричерепально — он эффективно предотвращал подъем температуры после введения таких веществ, как арахидонат натрия, лейкоцитарный и бактериальный пирогены. Предполагают, что антипиретическая активность тилорона связана с ингибированием синтеза простагландинов в головном мозге [39].

Тилорон інгібував агрегацію тромбоцитів *in vivo* і *in vitro*. Через сутки після двукратного введення препарату в дозі 100 мг/кг у крыс було подавлено слипання тромбоцитів, індукційне колагеном. В експериментах *in vitro* встановлено, що тилорон, практично не впливаючи на першу фазу агрегації кров'яних пластинок, інгібує другу фазу. При цьому по величині ефекту він не поступав аспирину, а по тривалості — перевищував його [40].

Таким чином, тилорон («Амиксин») має достатньо широкий спектр фармакологічної активності, що, частково, може пояснюватися множинністю ефектів інтерферона, індуктором якого є препарат, а також деякими особливостями його фармакокінетики і механізмів дії. Цим питанням буде присвячена друга частина огляду.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Bis-basic-substituted* polycyclic aromatic compounds. Tilorone and related bis-basic ethers of fluorenone, fluorenol and fluorene / E. R. Andrews, R. W. Fleming, J. M. Grisar et al. // *J. Med. Chem.* — 1974. — Vol. 17, N 4. — P. 882-886.
2. Chandra P., Wright G. J. Tilorone hydrochloride: the drug profile // *Top. Curr. Chem.* — 1977. — Vol. 72, N 1. — P. 125-148.
3. Андронаті С. А., Литвінова Л. А., Головенко Н. Я. Пероральний індуктор ендogenous інтерферона амиксин і його аналоги // *Журн. АМН України.* — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 53-66.
4. Про синтез 2,7-біс[2-(діетиламіно)етокси]флуорен-9-ону / О. В. Богатський, А. І. Грень, Л. О. Литвінова, Г. В. Лемпарт // *Доп. АН УРСР, Сер. Б.* — 1976. — № 7. — С. 610-611.
5. Спосіб отримання 2,7-біс[2-(діетиламіно)етокси]флуоренона-9 дигідрохлориду / А. Н. Поплавський, К. Н. Дюмаєв, С. А. Андронаті і др.: Пат. 2076097 РФ, МКІ С07С221/00. — Офіц. бюл. Роспат. — 1997. — № 9. — 21 с.
6. Mayer G. D., Krueger R. F. Antiviral activity of bis-DEAE-fluorenone, an oral interferon inducer // *Fed. Proc.* — 1970. — Vol. 29, N 2. — P. 635-640.
7. DeClercq E. Synthetic interferon inducers // *Topics in Cur. Chem.* — 1974. — Vol. 52, N 2. — P. 173-208.
8. Тилорон як індуктор інтерферона / З. В. Ермольєва, Л. Е. Корнеєва, Т. І. Балежина і др. // *Антибіотики.* — 1973. — Т. 18, № 6. — С. 517-520.
9. Тазулахова Е. Б., Амичина Н. Н., Еришов Ф. І. Інтерфероніндуруюча активність тилорона гідрохлориду // *Антибіот. мед. біотехнол.* — 1985. — Т. 30, № 9. — С. 668-671.
10. Інтерфероніндуруюча активність амиксину і його вплив на інтерфероновий статус / С. С. Григорян, А. М. Іванова, Ш. Х. Ходжаєв, Ф. І. Еришов // *Вопр. вірусології.* — 1990. — Т. 35, № 1. — С. 61-64.
11. Zschesche W. Reticuloendothelial cells as the site of production of MIF induced by tilorone hydrochloride // *J. Reticuloendothel. Soc.* — 1979. — Vol. 25, N 3. — P. 293-297.
12. Ефективність низкомолекулярних індукторів інтерферона при експериментальному гепатиті мишей / Е. Б. Тазулахова, А. М. Саїткулов, І. Ф. Баринський, Ф. І. Еришов // *Вопр. вірусології.* — 1988. — Т. 33, № 2. — С. 179-181.
13. Veckenstedt A., Guttner J., Beladi I. Failure of high doses of potentially antiviral agents to prevent death in virus-infected mice // *Acta Virol.* — 1985. — Vol. 29, N 3. — P. 216-224.
14. Katz E., Margalith E., Winer B. The effect of tilorone hydrochloride on the growth of several animal viruses in tissue cultures // *J. Gen. Virol.* — 1976. — Vol. 31, N 1. — P. 125-129.
15. Еришов Ф. І., Чижов Н. П., Тазулахова Е. Б. Протівовірусні засоби. — СПб., 1993. — 104 с.
16. Interferon levels and resistance to viral infections associated with selected interferon inducers / F. F. Pindak, J. P. Schmidt, D. J. Giron, P. T. Allen // *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* — 1971. — Vol. 138, N 1. — P. 317-321.
17. Katz E., Margalith E., Winer B. Inhibition of herpesvirus deoxyribonucleic acid and protein synthesis by tilorone hydrochloride // *Antimicrob. Agents. Chemother.* — 1976. — Vol. 9, N 1. — P. 189-195.
18. Gruenewald R., Levine S. Effect of tilorone on susceptibility of mice to primary or secondary infection with *Listeria monocytogenes* // *Infect. Immun.* — 1976. — Vol. 13, N 6. — P. 1613-1618.
19. Снітинська О. С. Ефективність лікування експериментального туберкульозу антибактеріальними агентами в комбінації з левамизолом і тилороном // *Проблеми туберкульозу.* — 1983. — № 9. — С. 53-56.
20. Enhanced resistance to experimental systemic candidiasis in tilorone-treated mice / E. Ortega, I. Algarra, M. J. Serrano et al. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* — 2000. — Vol. 28, N 4. — P. 283-289.
21. Медіцень С. В. Чутливість штаму *Salmonella enteritidis* var. *Isatchenko* до антибіотиків, інтерферону та амиксину // *Вісник Одес. нац. ун-ту.* — 2003. — Т. 8, вип. 2. — С. 167-172.
22. Rhaese H. J., Hoch J. A., Groscurth R. Studies on the control of development: isolation of *Bacillus subtilis* mutants blocked early in sporulation and defective in synthesis of highly phosphorylated nucleotides // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1977. — Vol. 74, N 3. — P. 1125-1129.
23. Hahn F. E., Ciak J. Bactericidal effects of combinations of ampicillin with anti-R-plasmid compounds on *Salmonella typhimurium* R1+ // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1977. — Vol. 11, N 1. — P. 176-177.
24. Suppression of glucose transport of Ehrlich ascites tumour cell by interferon inducers / K. P. Fung, S. W. Ng, D. K. Ha, Y. M. Choy // *Chemotherapy.* — 1986. — Vol. 32, N 5. — P. 458-463.
25. DiCioccio R. A., Sahai Srivastava B. I. Inhibition of deoxynucleotide-polymerizing enzyme activities of human leukemia lymphoblasts and simian sarcoma virus by tilorone and thirteen of its analogs // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1978. — Vol. 60, N 3. — P. 533-536.
26. Retinopathy after tilorone hydrochloride / J. N. Weiss, A. L. Ochs, S. Abedi, J. B. Selhorst // *Am. J. Ophthalmol.* — 1980. — Vol. 90, N 6. — P. 846-853.
27. Тилорон — синтетический імуностимулятор, об'єднуючий протівопухольову активністю / Р. Е. Кавецкий, К. П. Балицкий, И. Г. Векслер, Е. П. Ветрова // *Вопр. онкологии.* — 1977. — № 11. — С. 88-93.
28. Протівопухольова активність аналогів тилорона і їх сполучення з цитостатическими препаратами / В. Г. Пинчук, К. П. Балицкий, И. Г. Векслер і др. // *Хіміотерапія онколей в СССР.* — 1983. — Вып. 39. — С. 28-34.
29. Радиопротекторна ефективність тилорона / К. С. Чертков, М. Талош, З. М. Мосина, Ю. Ю. Преображенский // *Радиобиология.* — 1979. — Т. 19, № 3. — С. 455-458.
30. Raychaudhuri A., Megel H. The effect of tilorone on immunoglobulin-bearing lymphocytes (B cells) in peripheral blood and spleens of mice // *J. Reticuloendothel. Soc.* — 1976. — Vol. 20, N 2. — P. 127-134.
31. Філіпова Т. О. Фармакологічна активність та деякі механізми дії нових синтетических імунотуляторів: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук. — Одеса, 1996. — 48 с.

32. Friedlaender G. E., Mosher M. B., Mitchell M. S. Effect of tilorone upon cell-mediated immunity in mice // *Cancer Res.* — 1974. — Vol. 34, N 2. — P. 304-307.

33. Zschiesche W., Slavina E., Leipunskaia I. Effect of tilorone hydrochloride on graft-versus-host (GvH) reaction in mice // *Acta. Biol. Med. Ger.* — 1977. — Vol. 36, N 1. — P. 107-112.

34. Hamburg S. I., Manejias R. E., Rabinovitch M. Macrophage activation: increased ingestion of IgG-coated erythrocytes after administration of interferon inducers to mice // *J. Exp. Med.* — 1978. — Vol. 147, N 2. — P. 593-598.

35. Algarra I., Gonzalez A., Perez M. Effect of in vivo activation of natural killer (NK) cells by a tilorone analogue on the survival of mice injected intravenously with different experimental murine tumours // *Clin. Exp. Immunol.* — 1996. — Vol. 103, N 3. — P. 499-505.

36. Chang Y. H. Adjuvant polyarthritis. Suppression by tilorone // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1977. — Vol. 203, N 1. — P. 156-161.

37. Hiyama Y., Kuriyama K. Dissociation between antiinflammatory action of tilorone and its interferon inducing activity // *Agents Actions.* — 1991. — Vol. 33, N 3-4. — P. 229-232.

38. Effect of antirheumatic agents on the mitogen response of arthritic rat spleen cells / R. D. Pasternak, R. L. Marks, S. J. Hubbs, G. DiPasquale // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 48, N 3. — P. 353-367.

39. Clark W. G., Robins J. A. The antipyretic effect of tilorone hydrochloride in the cat // *Br. J. Pharmacol.* — 1978. — Vol. 62, N 2. — P. 281-287.

40. MacKenzie R. D., Schatzman G. L. The in vitro and in vivo evaluation of tilorone hydrochloride as a platelet aggregation inhibitor // *Scand. J. Haematol.* — 1975. — Vol. 15, N 1. — P. 58-62.

**УДК 616.248-053.2-036.82.835.5**

**О. В. Зубаренко**, д-р мед. наук,

**Т. В. Стоєва**, канд. мед. наук

## **ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ МІКОГЕННІЙ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ**

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

**УДК 616.248-053.2-036.82.835.5**

**А. В. Зубаренко, Т. В. Стоєва**

## **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ МИКОГЕННОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ**

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Грибковые заболевания у детей разнообразны по виду возбудителя, патогенезу и клиническим проявлениям. Поэтому их лечение должно быть строго дифференцированным в зависимости от формы заболевания. Применение патогенетически обоснованного комплексного лечения при микогенной аллергии у детей позволяет повысить эффективность терапевтических мероприятий, снизить уровень грибковой сенсибилизации, предупредить рецидивы заболевания.

**Ключевые слова:** микогенная аллергия, дети.

**UDC 616.248-053.2-036.82.835.5**

**O. V. Zubarenko, T. V. Stoyeva**

## **PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF COMPLEX TREATMENT IN CHILDREN SUFFERING FROM FUNGAL ALLERGY**

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

Fungal diseases in children vary according to the kind of a causative agent, pathogenesis and clinical displays. Therefore their treatment should be strictly differentiated depending on the form of disease. Application of pathogenetically proved complex treatment in children suffering from fungal allergy allows increasing of therapeutic actions efficiency, lowering the fungal sensibilization level and preventing relapses of disease.

**Key words:** fungal allergy, children.

Проблема захворювань мікотичної природи набуває все більшого значення. Це багато в чому зумовлено властивостями грибів-патогенів при несприятливих змінах екологічної системи і особливостями імунологічної резистентності організму людини [1; 2; 6]. За прогнозами експертів ВООЗ, у нинішньому тисячолітті грибкові ураження займатимуть чи не

найперше місце серед усіх інфекційних захворювань.

Гриби є одними з найбільш розповсюджених мікроорганізмів, тому вони відіграють значну роль у біоценозі атмосфери. Наявність чималого набору ферментів і ендотоксинів білкової та небілкової природи, здатність клітинних елементів грибів (спорангії, склероції, аски, сли-