

Оверін (INN — криданімод) — імуностимулюючий засіб, що містить у якості діючої речовини оксодигідроакрилінлацетат натрію, застосовується перш за все для лікування та профілактики різноманітних вірусних інфекцій. Криданімод є низькомолекулярним індуктором інтерферону (Kovalenko A.L. et al., 2000). Протівірусна та імуномодулююча терапія гостро необхідні для профілактики тих вірусних інфекцій, які неможливо контролювати за допомогою вакцинації (De Clercq E., 2013).

Існують дані щодо клінічної користі включення імуномодуляторів до комплексної терапії інфекційного мононуклеозу (Gordeets A.V. et al., 2011). Протівірусна ефективність **Оверіну** перш за все зумовлена його здатністю індукувати утворення інтерферону, а також спричиняти згубну дію на РНК- та ДНК-вмісні віруси. **Оверін** є перспективним у цьому плані стосовно профілактики ГРВІ, цитомегаловірусної інфекції, інфекцій, викликаних вірусом простого герпесу, та ін. Він виявляє також протизапальний ефект та антипроліферативну дію, оскільки криданімод здатен активувати натуральні кілери при онкологічних захворюваннях (Kovalenko A.L. et al., 2000). **Оверін** активує імунокомпетентні клітини, нормалізує баланс між їх субпопуляціями.

Протівірусна активність криданімоду активно вивчається починаючи з 1970-х років, з моменту його відкриття у 1976 р. (Kramer M.J. et al., 1976; Taylor J.L. et al., 1980). За хімічною будовою криданімод — це похідна акридиноцтової кислоти (Kovalenko A.L. et al., 2000).

Роль інтерферону в імунній системі

Інтерферон є найбільш важливим медіатором природного імунітету, що передбачає застосування індукторів інтерферону у якості терапевтичних та профілактичних лікарських засобів.

Інтерферони являють собою сімейство глікопептидів, які діляться на тип I и тип II. Тип I інтерферонів — це так звані альфа- та бета-інтерферони, вони продукуються лімфоцитами, нормальними кілерами, ендотелієм. Цитокини сімейства інтерферонів I типу відіграють основну роль у виявленні не лише протівірусних, а також і антибактеріальних ефекторних функцій. Тип II інтерферонів — гамма-інтерферон, котрий виділяється активованими Т-хелперами та нормальними кілерами. Саме йому приписують антипроліферативний ефект та здатність регулювати імунну відповідь організму.

Інтерферони мають широкий спектр імунних ефектів, які торкаються по суті всіх основних ланок імунної відповіді. Це перш за все протівірусний та антибактеріальний ефект. Також до ефектів інтерферону належать імуномодулюючий та антипроліферативний (Stewart W.E., 1979). Також доведено, що під впливом інтерферонів у клітинах відбувається активація генів, що беруть участь у відповіді на вторгнення вірусу (de Veer M.J. et al., 2001). Продукти цих генів виявляють численні протівірусні ефекти,

які перетинаються та посилюють один одного, на даний час вони ще не до кінця з'ясовані та підлягають подальшому детальному вивченню (Schoggins J.W., Rice C.M., 2011).

Противірусний ефект реалізується через руйнування РНК вірусу. Також велику роль відіграє пригнічення синтезу матричної РНК, що призводить до порушення синтезу вірусних оболонкових білків. Протипухлинний ефект реалізується перш за все за рахунок активації цитотоксичних клітин та модуляції продукції антитіл. Під впливом інтерферонів відбувається пригнічення утворення пухлинних клітинних білків, РНК та факторів росту, затримка ділення клітин новоутворення. Показано, що інтерферони пригнічують процес утворення нових судин у пухлині. Мають значення й інші механізми, аж до модуляції чутливості до цитостатичної терапії.

Імуномодулюючий ефект інтерферонів пов'язують з підвищенням експресії HLA-антигенів, активацією ефекторних цитотоксичних клітин та регуляцією чутливості клітин до цитокінів.

Антибактеріальний ефект інтерферонів пояснюється їх здатністю змінювати склад ферментів та викликати порушення метаболізму в бактеріальній клітині та таким чином призводити до її руйнування (Дранник Г.Н., 2003). Інтерферони виявляють дуже високу біологічну активність. Наявність широкого спектру імунних ефектів інтерферону наштовхнула вчених на пошуки можливостей індукції його утворення для таргетного використання в лікуванні інфекційних захворювань, станів імуносупресії та в онкології.

Пошук препаратів, здатних індукувати утворення ендogenous інтерферону

Незабаром після відкриття у 1957 р. інтерферону I типу А. Ісааком (Isaacs A.) и Дж. Лінденманном (Lindenmann J.) (Isaacs A., Lindenmann J., 1957) багаточисленні групи вчених намагалися визначити механізми його індукції. Раніше вже було відмічено, що препарати нуклеїнових кислот, отримані з вірусів чи ферментних препаратів, здатні викликати сильні відповіді інтерферону I типу.

На початку 1970-х років декілька груп намагалися розробити низькомолекулярні сполуки з пероральною біодоступністю, які могли б ініціювати відповіді інтерферону I типу, блокуючи тим самим реплікацію вірусу. У ході цих досліджень першою з описаних низькомолекулярних сполук була трициклічна сполука тилорон (2,7-біс (2-диетиламіно)етокси)флуорен-9-он), яка виявляла широкий спектр противірусної активності проти багатьох вірусів (Krueger R.E., Mayer G.D., 1970). Проте хоча більшість цих низькомолекулярних сполук показала відмінну індукцію інтерферону I типу та противірусну активність у гризунів (Kramer M.J. et al., 1976; Taylor J.L. et al., 1980a; Taylor J.L. et al., 1980b), ці багатообіцяючі результати не підтвердилися в дослідженнях як *in vitro* на клітинах людини, так і *in vivo* у людей. Тилорон, наприклад,

не виявив індукції інтерферону I типу в організмі людини як при системному, так і при місцевому введенні (Kaufman H.E. et al., 1971). У подальшому повідомлялося, що різнорідні гетероциклічні сполуки індукують інтерферони I типу, включаючи різноманітні похідні хіноліну, антрахінону та акридину. Так, після тривалого дослідницького пошуку молекулою, яка навіть перевершила більшість цих сполук за противірусною активністю, став криданімод (оксодигідроакридинілацетат натрію, хімічна назва, прийнята на той момент в західних країнах, де проводилися дослідження, 10-карбоксиметил-9-акриданон), виявлений Е. Грюнберг (E. Grunberg) з колегами у 1976 г. (Kramer M.J. et al., 1976).

У подальшому в дослідженнях на щурах (у якості моделей були взяті миші та хом'ячки) було продемонстровано, що криданімод виявляє потужну противірусну активність, яку здебільшого можна пояснити його здатністю індукувати утворення інтерферону I типу (Taylor J.L. et al., 1980; Kramer M.J. et al., 1981; Storch E., Kirchner H., 1982). Також криданімод продемонстрував свою здатність індукувати вироблення інтерферону *in vitro* у культурах клітин макрофагів мишей (Brehm G. et al., 1986) та на лініях Т-клітин мишей (Storch E. et al., 1986).

У ті ж самі роки дослідження криданімоду були практично призупинені. Тим не менше, на даний час криданімод досить поширений та застосовується у країнах пострадянського простору у якості імуномодуючої та противірусної терапії, у тому числі стосовно вірусу гепатиту В, гепатиту С, ВІЛ та вірусу простого герпесу (Silin et al., 2009).

Криданімод у дослідженнях

Криданімод (хімічна назва: оксодигідроакридинілацетат натрію; 9-оксо-10(9H)-акридиноцтова кислота (натрієва соль); або 10-карбоксиметил-9-акриданон) — низькомолекулярний індуктор інтерферону, що підтвердив свій потужний ефект у ряді досліджень (Inglot A.D. et al., 1985).

У дослідженні *in vitro* на культурах макрофагів кісткового мозку була продемонстрована індукція інтерферону криданімодом. Даний препарат індукував високі титри інтерферону в культурах лейкоцитів мишей. Клітини тимоцитів, лімфатичних вузлів, селезінки та перитонеального ексудату реагували на обробку криданімодом продукцією інтерферону. Чисті макрофаги, отримані з кісткового мозку, були найбільш ефективними продуцентами індукваного криданімодом інтерферону. Було встановлено, що криданімод є першою низькомолекулярною сполукою, яка індукує *in vitro* титри інтерферону, практично такі ж високі, як отримані під впливом вірусу ньюкаслської хвороби, який є одним з найбільш потужних індукторів інтерферону (Storch E., Kirchner H., 1982).

У дослідженнях *in vivo* на гризунах (як піддослідні тварини були взяті миші та хом'ячки) вивчалася ефективність застосування криданімоду при зараженні вірусом японського енцефаліту. Опираючись на описану здатність криданімоду підвищувати титри інтерферону *in vitro*, було

поставлено завдання вивчити терапевтичний ефект даної речовини при зараженні гризунів тяжкою вірусною інфекцією. Відповідно до отриманих даних низькомолекулярний хімічний індуктор інтерферону криданімод ефективно попереджав летальні наслідки, викликані вірусом японського енцефаліту, введений периферично відлученим мишам та дитинчатам хом'яків. Помітне зменшення частки летальних наслідків відмічали у мишей навіть при однократному введенні даного препарату внутрішньоочеревинно, підшкірно або внутрішньом'язово тваринам, що були внутрішньоочеревинно заражені вірусом японського енцефаліту. Ступінь захисту залежав від дози та часу введення криданімоду залежно від зараження вірусом: усі хом'яки, що отримали даний препарат у той же день, що і вірус японського енцефаліту, вижили, вірогідність виживання знижувалася (хоча і залишалася значно вищою, ніж у контрольній групі) при затримці введення препарату. Вірусемія, важлива характеристика патогенезу природньої інфекції вірусом японського енцефаліту, була знижена майже в 10 000 разів у хом'яків, що отримували криданімод. Таким чином, в експериментальних тваринних моделях, розроблених для цих досліджень, криданімод виявляв виражений терапевтичний та профілактичний ефект проти вірусу японського енцефаліту (Taylor J.L. et al., 1980). Також в експерименті були отримані дані, що криданімод виступає інгібітором фосфодіестерази (Römer W., Schulze W., 1983).

У іншому дослідженні вивчався вплив криданімоду при пероральному введенні в різних концентраціях (400; 600 и 800 мг/кг маси тіла) на зміни циклічного АМФ стосовно продукції інтерферону у самців гібридних мишей ABD2F1. Максимальні титри інтерферону реєстрували після введення дози 800 мг/кг. Зміни внутрішньоклітинних концентрацій циклічного АМФ в тимусі та селезінці показали дозозалежне підвищення концентрації даної речовини під дією криданімоду. Таким чином збільшення продукції інтерферонів було пропорційним підвищенню внутрішньоклітинної концентрації цАМФ. Препарат виявляв себе як інгібітор цАМФ-фосфодіестерази (Römer W. et al., 1986).

У дослідженні *in vitro* також виявлено мембраноактивну дію криданімоду. Було продемонстровано стабілізувальний ефект даного препарату на мембрани еритроцитів людини при впливі на них гіпертонічним розчином (Piasecki E. et al., 1985).

Висновки

Оверін — низькомолекулярний індуктор інтерферону, що виявляє протівірусну активність стосовно широкого спектру вірусів. Даний препарат має здатність активувати стовбурові клітини кісткового мозку, посилювати активність імункомпетентних клітин (у тому числі макрофагів та нормальних кілерів, а також поліморфноядерних лейкоцитів). **Оверін** може застосовуватися в комплексній терапії захворювань, викликаних РНК- та ДНК-вірусами. Продемонстрована ефективність його профілактичного застосування при інфекційних

захворюваннях. Здатність **Оверіну** знижувати утворення фактора некрозу пухлин зумовила його клінічне застосування в терапії сепсису та ВІЛ-інфекції. Застосування **Оверіну** ефективно у випадках пригнічення імунітету (у тому числі під впливом радіаційного опромінення). Рекомендується включення **Оверіну** до схем лікування розсіяного склерозу. Завдяки своєму протипухлинному ефекту даний препарат можна включати в комплексні схеми лікування онкологічних захворювань.