

УДК 615.038

## АКТИВАТОРЫ СИНТЕЗА ЭНДОГЕННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ (ОБЗОР)

В.В. Полосков<sup>1\*</sup>, Ф.И. Ершов<sup>1</sup>

**Резюме.** Обзор посвящен описанию индукторов интерферонов – лекарственных препаратов нового поколения, созданных отечественными учеными в результате многолетнего скрининга тысячи высоко- и низкомолекулярных синтетических и природных соединений. Отобранные для клинического применения препараты обладают общей способностью к индукции в организме синтеза собственных (эндогенных) интерферонов (ИФН). Основным достоинством индукторов ИФН является универсально широкий спектр противовирусной активности, в основе которого лежат этиотропный и иммуномодулирующий эффекты, свойственные данной группе препаратов. Особое внимание уделено итогам клинического применения индукторов ИФН и перспективности поиска новых препаратов этого типа.

**Ключевые слова:** противовирусные препараты, интерфероны, индукторы интерферонов, результаты клинических испытаний.

### ACTIVATION OF SYNTHESIS OF ENDOGENOUS INTERFERON (REVIEW)

V.V. Poloskov<sup>1\*</sup>, F.I. Ershov<sup>1</sup>

**Abstract.** The review is dedicated to the description of interferon inducers – new generation drugs created by Russian scientists as a result of the screening of thousands of high- and low-molecular synthetic and natural compounds. The drugs selected for clinical applications have a common ability to induce synthesis of endogenous interferons (IFN) after introduction into the organism. The main advantage of interferon inducers is a wide spectrum of antiviral activity, which is based on etiotropic and immunomodulatory effects of this group of drugs. Special attention is paid to the results of clinical application of interferon inducers.

**Keywords:** antiviral drugs, interferons, interferon inducers, the results of clinical trials.

1 – Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18

1 – N.F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 18, Gamaleya str., Moscow, 123098, Russia

\* адресат для переписки:  
E-mail: en-vladislav@yandex.ru  
Тел.: 8 (495) 702 95 86

## ВВЕДЕНИЕ

Идея «включения» собственного (эндогенного) ИФН для защиты организма от вирусов возникла вскоре после того, как было доказано присутствие генов ИФН практически во всех клетках [1–3]. Известно, что синтез собственного ИФН является одной из самых ранних реакций естественного (врожденного) иммунитета в ответ на попадание вирусов. В результате организм быстро реагирует путем образования ИФН, который препятствует последующему развитию инфекции.

Возможность использования искусственно полученных индукторов интерферона (ИИ) для «включения» собственной (эндогенной) системы интерферонов стала рассматривается вскоре после открытия интерферонов (ИФН) [4]. Однако первые ИИ оказались токсичными и малодоступными из-за высокой стоимости, и поэтому они ещё долго находились в тени собственно ИФН и рассматривались лишь как удобный инструмент

производства ИФН и изучения механизмов их действия [2, 5].

Первоначально задача включения эндогенной системы ИФН решалась путем создания препаратов, имитирующих вирусные нуклеиновые кислоты. Классическими препаратами этого типа стали синтетические полинуклеотиды, представляющие собой двуспиральные РНК (дсРНК) [2, 6].

В дальнейшем было доказано, что способностью индуцировать ИФН обладают тысячи высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, имеющих различную химическую структуру. В первую очередь такой способностью обладают практически все известные вирусы, многие микроорганизмы (бактерии, риккетсии, микоплазмы, хламидии), продукты из них, природные полифенолы и широкий круг синтетических соединений. Однако низкая интерферониндуцирующая активность большинства этих веществ делала их непригодными для медицинского использования. Кроме того, большинство из них оказались токсичны-

Таблица 1.

## Клинически пригодные индукторы ИФН

Химическая природа	Препарат (коммерческое название)
Синтетические соединения	
Низкомолекулярные: флуореноны и акриданоны	Амиксин®, Циклоферон®, Неовир®
Полимеры (дсРНК): поли(А)-поли(У); поли(И)-поли(Ц)	Полудан®, Амплиген
Природные соединения	
Полифенолы	Мегосин, Кагоцел®, Саврац
Полимеры (дсРНК)	Ларифан, Ридостин

ми, обладали антигенностью, инфекционностью, мутагенностью, аллергизирующими, канцерогенными свойствами и рядом других серьезных недостатков.

Тем не менее внутри этих групп соединений были найдены единичные, весьма перспективные вещества, индуцирующие синтез ИФН, циркулирующих в кровотоке в течение длительного времени. Они были лишены перечисленных выше недостатков, имели достаточно высокий химиотерапевтический индекс и оказались пригодны для профилактики и лечения вирусных инфекций [7] и ряда заболеваний невирусной этиологии.

Широкое системное использование ИИ различной природы показало, что их активность совпадает с ранее выявленной активностью экзогенных ИФН. Изучение эффективности ИИ при различных экспериментальных вирусных инфекциях выявило спектр активности этих препаратов и позволило наметить основные пути их дальнейшего клинического применения [8, 9]. Важно отметить, что полученные результаты установили бифункциональность ИИ: они обладают широким диапазоном антивирусной активности (этиотропный эффект) и выраженными иммуномодулирующими свойствами.

При введении в организм ИИ вызывают ряд эффектов, которые связаны с ингибированием роста клеток, модуляцией их дифференцировки и синтезом мембранных рецепторов, а также действием на различные звенья системы иммунитета. Как и при действии ИФН, это выражается в активации макрофагов, цитотоксических Т-клеток, антителообразующих В-клеток, естественных киллеров и др. [2].

Как оказалось, интерферониндуцирующими и противовирусными свойствами как в культуре клеток, так и в организме экспериментальных животных обладают многочисленные низкомолекулярные вещества, относящиеся к алифатическим аминам, хинолинам, акридинам, тиахинам, антибиотикам, биогенным аминам, природным полифенолам, комплексам металлов, меркаптоалкиламинам, тиофосфатам, а также производным поликонденсированных ароматических соединений и другим группам.

Однако низкая интерферониндуцирующая активность большинства названных веществ делала их непригодными для медицинского использования.

В результате многолетнего целенаправленного скрининга сотен высоко- и низкомолекулярных соединений природного и синтетического происхождения отечественным вирусологам удалось выявить группу клинически пригодных ИИ, имеющих высокий химиотерапевтический индекс и пригодных для профилактики и лечения вирусных инфекций и ряда других заболеваний [3, 10–24]. Отобранные для клинического применения ИИ представляют собой весьма пеструю группу высокомолекулярных и низкомолекулярных природных и синтетических соединений (таблица 1).

## ДВУСПИРАЛЬНЫЕ РНК (дсРНК)

Экспериментально было показано, что эффективными индукторами являются только двуцепочечные комплексы полирибонуклеотидов. Одноцепочечные и трехцепочечные комплексы активности не проявляют.

Поли(И)-поли(Ц) обладает значительно более выраженной противовирусной активностью по сравнению с поли(А)-поли(Ц). Полагают, что это обусловлено легкостью превращения поли(А)-поли(Ц) в неактивный трехцепочечный комплекс поли(А)-2-поли(Ц). Одноцепочечные полирибонуклеотиды быстро инактивируются в организме благодаря воздействию фермента рибонуклеотидазы [25].

Вначале в медицинской практике были применены синтетические дсРНК, которые в известной степени имитировали вирусы, но, не неся гентической информации, не вызывали заболеваний. **Синтетические дсРНК** (полиИЦ, полиАУ, полиГЦ) являются высокомолекулярными полинуклеотидами с регулярной структурой цепей. **Природные дсРНК** (Ларифан, Ридостин) представляют собой репликативные формы РНК, выделенные из фагов и дрожжей [8, 10].

Механизм индукции ИФН дсРНК как природного происхождения, так и с синтетическими полинуклеотидами в целом совпадает с процессами, происходящими при индукции ИФН вирусами. Вслед за адсорбцией ИИ на рецепторах чувствительных к данному индуктору клеток инициируется проникновение индуктора в клетки и его распознавание, результатом чего является экспрессия генов ИФН, их транскрипция, синтез иРНК-ИФН, трансляция и собственно продукция ИФН [8].

Накопленные к настоящему времени данные показывают, что двуспиральные ИИ являются поликлональными стимуляторами интерферонов для широкого круга клеточных популяций, включая клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы, гранулоциты, нейтрофилы, клетки эндотелия и фибробласты. Т-клетки синтезируют ИФН в ответ на дсРНК только в присутствии макрофагов как вспомогательных клеток, а В-лимфоциты практически не принимают участие в синтезе ИФН. ДсРНК являются активными индуктора-

ми ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , причем в культурах лимфобластов они индуцируют синтез преимущественно ИФН- $\gamma$ , а в культурах фибробластов они являются активными индукторами ИФН  $\alpha$ -типа [8]. Вместе с тем синтетические полирибонуклеотиды оказались малоэффективными на приматах ввиду того, что они быстро разрушаются рибонуклеазами, высокая активность которых присуща приматам.

К недостаткам двуспиральных индукторов ИФН относится невозможность преодоления ими гематоэнцефалического барьера, а также неспособность индуцировать ИФН при пероральном введении, что объясняется разрушением этих препаратов ферментами желудочно-кишечного тракта.

Так как большинство полимеров не удовлетворяет этим требованиям, в последнее время исследователи уделяют все больше внимания поиску ИИ среди низкомолекулярных соединений.

## НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИИ

Интерферониндуцирующими и противовирусными свойствами как в культуре клеток, так и в организме экспериментальных животных обладают многочисленные низкомолекулярные вещества, относящиеся к алифатическим аминам, хинолинам, акридинам, тиаминам, антибиотикам, биогеинным аминам, природным полифенолам, комплексам металлов, меркаптоалкиламинам, тиофосфатам, а также производным поликонденсированных ароматических соединений и другим группам. Биологическая активность низкомолекулярных ИИ суммирована в ряде обзоров [4, 24, 26–29].

Преимущество этих препаратов перед высокомолекулярными соединениями заключается в том, что, вызывая у животных продукцию ИФН, оказывая противовирусное, противовоспалительное и противоопухолевое действие, они в то же время обладают лучшей растворимостью в биологических жидкостях и большей подвижностью, легко выводятся из организма и по сравнению с полимерами не обладают антигенностью [2]. Кроме того, большинство препаратов этого класса не требуют подбора специальных чувствительных клеточных систем для индукции ИФН [2].

### Производные флуорена

Многочисленной группой ИИ являются **ароматические углеводороды**, которые отличаются сравнительной простотой строения и отсутствием антигенных свойств. Различные группы препаратов, относящихся к ароматическим углеводородам, обладают разнообразной химической структурой и, как следствие, разными биологическими эффектами. Колличество их возможных модификаций практически неисчерпаемо благодаря возможности присоединения различных радикалов.

Среди синтетических ароматических соединений обнаружены группы веществ, в которых активные ИИ

встречаются наиболее часто. К ним относятся **флуорены и акридоны**, сополимеры малеинового ангидрида, хинолины, диамины и другие.

### Флуорены

Отобранный препарат этой группы – Амиксин® (тилорон) – обладает высокой интерферониндуцирующей активностью, о чем свидетельствуют высокие титры ИФН в органах, богатых лимфоидной тканью. Синтез ИФН Т-клетками осуществляется без посредства макрофагов как вспомогательных клеток. Универсальной широтой действия характеризуется и противовирусная активность Амиксина® [2, 10].

Недостатком этого препарата является образование устойчивых молекулярных комплексов с ДНК, что в определенной степени представляет опасность при длительном введении.

### Акриданоны

К достоинствам ИИ из группы акридононов (Циклоферон®, Неовир®) следует отнести их низкую токсичность, широкий спектр биологической активности и иммуномодулирующие эффекты, а также хорошую растворимость в биологических жидкостях и способность легко выводиться из организма. Циклоферон® обладает как прямым, так и опосредованным действием на различные звенья иммунитета. Иммуномодулирующий эффект циклоферона выражается в стимуляции стволовых клеток костного мозга, активации макрофагов и их миграции в ткани, активации и завершению фагоцитоза [24]. Воздействие циклоферона на Т-клеточный иммунитет, выражающееся в нормализации субпопуляций Т-лимфоцитов, повышении активности ЕК и цитотоксических Т-лимфоцитов, осуществляется, скорее всего, не непосредственно препаратом, а индуцированным им эндогенным ИФН. Циклоферон стимулирует также и гуморальный иммунитет, что заключается в увеличении концентрации высокоавидных антител [10, 23]. Кроме того, циклоферон способствует также повышению чувствительности нейтрофилов к другим иммунокорректорам и экспрессии антигенов [21]. Эндогенный интерферон, индуцированный циклофероном, угнетает развитие анафилактического шока, воспаления, гиперчувствительности замедленного типа, реакцию связывания компонента. Продукция ИФН в ответ на введение в организм циклоферона осуществляется в основном В-клетками. Т-лимфоциты не принимают участия в продукции ИФН, индуцированного циклофероном. Кроме В-клеток, в синтезе ИФН принимают участие нейтрофилы и макрофаги. Препарат является индуктором смешанного (Th1/Th2) типа иммунного ответа [24].

Кагоцел® вызывает образование в организме человека так называемого позднего (пик активности достигается через 18–24 ч после введения индуктора) ИФН, являющегося смесью ИФН-альфа и -бета. Помимо продукции ИФН, Кагоцел® индуцирует выработку различными клетками других цитокинов [2, 10].

## Полифенолы

Многие **полифенолы**, содержащие альдегидные группы, способны активно ингибировать репликацию вирусов. Механизм действия этих препаратов связывают с их способностью реагировать с аминокруппами пуриновых и пиримидиновых соединений нуклеиновых кислот вирусов. Среди этого класса индукторов ИФН выделяется группа производных госсипола – Кагоцел®, Мегасин, Саврац, которые отличаются высокой интерферониндуцирующей способностью [2, 10]. Характерной особенностью данной группы является стимуляция функциональной активности широкого спектра клеточных популяций. Отобранные для медицинского применения полифенолы индуцируют синтез смеси  $\alpha$ -/ $\beta$ -ИФН в разных пропорциях.

В целом, как оказалось, изучение эффективности отобранных ИИ при различных вирусных инфекциях показало, что спектр их действия, по сути дела, совпадает с активностью интерферонов.

Применение ИИ касается широкого круга вирусных инфекций: гриппа и других ОРВИ, герпеса, вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, энцефалитов, бешенства, медленных и смешанных инфекций [10–21, 25]. Ниже сведены воедино основные заболевания, при которых достоверно показан эффект различных ИИ (таблица 2).

Таблица 2.

Название препарата	Клинические показания
Амиксин®	Герпес, вирусные гепатиты, энтеровирусные инфекции, грипп и другие ОРВИ, бактериальные заболевания
Кагоцел®	Грипп и другие ОРВИ, генитальный герпес
Ларифан	Грипп и другие ОРВИ, различные формы герпеса (генитальный, офтальмогерпес, опоясывающий), гепатит В
Мегосин	Герпес 1 и 2 типа, опоясывающий лишай
Неовир®	Герпесвирусные инфекции, острый вирусный гепатит А, хронические вирусные гепатиты В и С, грипп и другие ОРВИ
Полудан®	Герпетический кератит и кератоконъюнктивит
Ридостин	Арбовирусные инфекции, герпес, хламидиоз
Циклоферон®	Грипп, ОРВИ, гепатит, герпес, ВИЧ-инфекция, хламидиоз

При введении в организм ИИ вызывают ряд эффектов, которые связаны с ингибированием роста клеток, модуляцией их дифференцировки и синтезом мембранных рецепторов, а также с действием на различные звенья системы иммунитета [2]. Как и при действии ИФН, это выражается в активации макрофагов, цитотоксических Т-клеток, антителообразующих В-клеток, естественных киллеров и др. Действие ИИ осуществляется в комплексе с другими медиаторами воспалительных и иммунных ответов (цитокинов), а также совместно с гормонами и нейромедиаторами. ИИ, обладая теми же иммуномодулирующими свойствами, что и собственно ИФН, стимулируют пролифе-

рацию и дифференцировку клеток костного мозга, используя механизмы врожденного и адаптивного иммунитета [30].

В отличие от экзогенных ИФН все ИИ стимулируют гуморальный иммунитет. Одним из возможных механизмов адъювантного действия ИИ может быть усиление под их влиянием антигенпрезентирующей функции клеток системы мононуклеарных фагоцитов, а также индукции секреции интерлейкина-1, который необходим для активации иммунного ответа. Другим возможным механизмом адъювантного действия ИИ является их способность поликлонально активировать В-лимфоциты [30].

Следует особо подчеркнуть, что действие ИИ выходит за рамки только индукции интерферонов, и собственно индукция интерферонов является лишь одним из свойств. Применение ИИ-препаратов может предотвратить и/или восстановить вызываемые вирусами нарушения в цитокиновой сети.

Проведенные нами исследования ИИ, таких как Циклоферон® и Кагоцел®, выявили их способность регулировать цитокиновый профиль [31] клеток различного происхождения, а также изменять синтез цитокинов при инфицировании клеток вирусами.

Циклоферон® индуцирует синтез цитокинов ИЛ-1бета,  $\gamma$ -ИФН, ИЛ-2, ИЛ-6, ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-8 и ФНО $\alpha$ ) и стимулирует синтез провоспалительного цитокина ИЛ-10 [2].

Кагоцел® при исследовании линии клеток МТ-4, которые конститутивно экспрессируют мРНК ИФН-альфа, ИФН-бета, ИЛ-1бета, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО-альфа ингибирует экспрессию мРНК, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10. При инфицировании этой клеточной культуры вирусом гепатита С кагоцел восстанавливал подавленную вирусом экспрессию мРНК цитокинов ИФН-альфа, ИФН-бета, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ингибировал экспрессию мРНК цитокинов ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 [2].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ИИ как противовирусные препараты и корректоры иммунитета заняли достойное место в терапии вирусных инфекций [7, 32].

Индукторы интерферона, обладая выраженными противовирусными и иммуномодулирующими свойствами, используются в настоящее время как эффективные средства предупреждения и лечения ряда инфекционных (таблица 2) и неинфекционных заболеваний.

Тот факт, что отличающиеся по своей химической природе ИИ действуют на разные этапы репродукции вирусов и различные звенья врожденного и приобретенного иммунитета, объясняет все расширяющиеся масштабы применения этой группы препаратов в медицинской практике.

Все изложенные выше данные указывают на целесообразность дальнейшего поиска новых индукторов интерферона.

## ЛИТЕРАТУРА

- R.E. Randall, S. Goodbourn. Interferons and viruses: an interplay between induction, signaling, antiviral responses and viral countermeasures // *J. Gen. Virol.* 2008. № 89(pt 1). P. 1–47.
- Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 356 с.
- Ф.С. Харламова, В.Ф. Учайкин, О.В. Кладова, Э.М. Сергеева, В.Г. Нестеренко. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // *Педиатрическая фармакология.* 2012. № 1. С. 81–88.
- Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. // *Вопросы вирусологии.* 2015. № 2. С. 5–10.
- Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский. Интерфероны и индукторы интерферонов / Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов. Иммуноterapia: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 80–98.
- Т.М. Соколова. Иммунное узнавание вирусных нуклеиновых кислот приводит к индукции интерферонов и воспалительных цитокинов // *Интерферон-2011: сборник научных статей.* – М. 2012. С. 52.
- Ф.И. Ершов, В.В. Полосков. Современные отечественные этиотропные противовирусные препараты // *Антибиотики и химиотерапия.* 2014. № 11–12. С. 40–44.
- Т.М. Соколова, Т.П. Оспельникова, Л.В. Колодяжная, А.Н. Шувалов. Эффекты индукторов интерферона на экспрессию генов-регуляторов апоптоза в лимфоцитах человека // *Цитокины и воспаление.* 2011. № 2. С. 75–81.
- Т.М. Соколова, А.Н. Шувалов, В.В. Полосков, Ф.И. Ершов. Стимуляция генов сигнальной трансдукции препаратами «ридонин», «циклоферон» и «ингавирин» // *Цитокины и воспаление.* 2015. № 2. С. 26–34.
- Ф.И. Ершов. Антивирусные препараты: справочник. 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 312с.
- Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов. Антивирусные средства в педиатрии. – М.: Русский врач, 2005. 243с.
- Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 363 с.
- О.И. Киселев, Ф.И. Ершов, А.Т. Быков, В.И. Покровский. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения. – Санкт-Петербург-Москва-Сочи: А-Принт, 2010. 326 с.
- В.А. Исаков, М.Г. Романцов, И.В. Каболова, М.К. Ерофеева, Л.П. Водейко, А.Н. Смагина. Эффективность Циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ // *РМЖ. Болезни дыхательных путей.* 2011. № 23. С. 14–20.
- В.Л. Максакова, И.А. Васильева, М.К. Ерофеева. Применение препарата Кагоцел для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // *Медлайн-экспресс.* 2009. № 1. С. 42–45.
- А.Е. Шульженко, И.Н. Зуйкова. Иммуноterapia герпес-вирусных инфекций / Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов. Иммуноterapia: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 672 с.
- Л.А. Марченко. Генитальный герпес: патогенез, диагностика, лечение / Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов. Иммуноterapia: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 672 с.
- Л.В. Силина, Т.В. Бабичева. Рецидивирующий герпес гениталий / Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов. Иммуноterapia: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 672 с.
- М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, Н.Н. Гуренкова, С.Н. Коваленко, А.А. Шульдяков, А.Л. Коваленко. «Тройная терапия» хронического вирусного гепатита С у пациентов с генотипом 1b. Available at. URL: <http://www.cycloferon.ru/vrachi/terapiya/razdelitel3/v-18/> (дата обращения 01.02.2017).
- В.В. Покровский, Т.Н. Ермак, В.В. Беляева, О.Г. Юрин. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. – М.: Медицина, 2000. 286 с.
- М.Г. Романцов, А.Л. Коваленко. Индуктор интерферона -Циклоферон: итоги и перспективы клинического применения. - Санкт-Петербург. 2007. 218 с.
- И.Н. Зуйкова, А.Е. Шульженко, Р.В. Щубелко. Индуктор интерферона кагоцел в комплексной терапии герпес-вирусных заболеваний. // *Фарматека.* 2014. № 3. С. 23–29.
- Е.Л. Лазуткина, Л.Л. Лазаренко, Ю.С. Ландышев, Д.Д. Цырендоржиев, С.Ю. Ландышев. Эффективность применения индуктора интерферона в период обострения бронхиальной астмы на фоне острой респираторной вирусной инфекции // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2012. № 43. С. 23–27.
- М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко, О.Г. Белова. Терапевтическая эффективность циклоферона и фармакологическая активность индукторов интерферона // *Терапевтический архив.* 2014. № 1. С. 83–88.
- Применение ридостина для лечения вирусных и бактериальных инфекций и перспективы использования при заболеваниях неинфекционной природы – Сборник материалов «Круглого стола» научной конференции. – Бердск. 1998. С. 82.
- Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов. Индукторы интерферона: особенности индукции, регуляция продукции и фармакологическая активность // *Основные проблемы в современной медицине.* Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – М. 2015. С. 236–239.
- Ф.И. Ершов, А.А. Шульдяков, М.Г. Романцов, Е.П. Ляпина, Л.А. Соболева. Результаты и перспективы использования индукторов интерферона в лечении инфекционных болезней // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2013. № 10. С. 46–52.
- М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко, Д.С. Суханов. Лечение вирусных инфекций посредством применения в комплексной терапии индукторов интерферона // *Антибиотики и химиотерапия.* 2013. № 5–6. С. 49.
- М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко. Противовирусные препараты для лечения ОРВИ и гриппа у детей (клинический обзор) // *Фундаментальные исследования.* 2010. № 9. С. 76–87.
- А.Н. Наровлянский, Ф.И. Ершов, А.Л. Гинцбург. Интерфероны: перспективные направления исследований // *Иммунология.* 2013. № 3. С. 168–172
- Т.П. Оспельникова, Т.В. Миронова, В.В. Полосков, Ф.Ю. Гариб, Ф.И. Ершов. Влияние индукторов интерферона на цитокиновый профиль // *Цитокины и воспаление.* 2014. № 1. С. 37–40.
- Применение циклоферона при социально значимых заболеваниях у детей и подростков. Новейший справочник практикующего врача-педиатра / Под ред. М.Г. Романцова, Л.Г. Горячевой, А.А. Шульдякова, А.Л. Коваленко. – СПб. 2010. 160 с.