

ИНТЕРФЕРОНАМ – 60 ЛЕТ

Ф.И. Ершов

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

SIXTY YEARS HISTORY OF INTERFERONS

F.I. Ershov

Обзор посвящен интерферонам (ИФН), открытым 60 лет назад. Кратко описаны классификация и свойства ИФН и их индукторов, а также основные результаты их медицинского использования.

The review is devoted to interferons (IFN), opened 60 years ago. Briefly describes the classification and properties of the IFN and their inductors, and the basic results of their use as a medicine.

Введение

Ровно 60 лет назад были открыты интерфероны (ИФН) – первые и до сих пор единственные противовирусные антибиотики, первые и наиболее детально изученные цитокины, первые препараты, обладающие универсально широким диапазоном эффектов (более 100!), и, наконец, первые биологически активные полипептиды, созданные с помощью генной инженерии. Это решило проблему производства интерферонов в необходимых для здравоохранения количествах и стало поворотным событием в биологии и медицине, ознаменовавшим первый этап создания нового поколения биопрепаратов.

Изучение ИФН проделало стремительную эволюцию, завершившуюся созданием новой весьма представительной группы медицинских препаратов, которые широко применяются сейчас при инфекционных заболеваниях, в онкологии, неврологии, офтальмологии, дерматологии и т.д.

За прошедшие 60 лет накоплена обширная информация о физико-химических и биологических свойствах ИФН, изучена локализация интерфероновых и регуляторных генов в клетках, определены нуклеотидная и белковая последовательности всех основных типов и субтипов ИФН и установлены (в основном) роль и место ИФН в норме и при различных видах патологии. Система ИФН относится к числу быстрореагирую-

щих и является одной из важнейших составляющих естественного (врожденного) иммунитета, во многом определяя течение и исход вирусных инфекций.

В настоящее время десятки фармацевтических фирм различных стран производят около сотни препаратов интерферона трех основных типов: α , β и γ .

Система ИФН не имеет ни специализированных клеток, ни тем более органов, она существует в каждой клетке, так как каждая клетка должна иметь систему распознавания и элиминации чужеродной генетической информации. Многообразие обнаруженных и изученных к настоящему времени физиологических функций ИФН, несомненно, указывает на их контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза. При этом основные выявленные эффекты ИФН можно разделить на противовирусные, антимикробные, антипролиферативные (в том числе антитуморогенные), иммуномодулирующие и радиопротективные.

Образование и действие интерферонов составляют важнейший механизм врожденного (естественного) иммунитета, играя одну из главных ролей в провоспалительном и противовоспалительном каскаде цитокинов. Интерфероны действуют не прямо на геном клетки, а через клеточные мембраны, то есть дистанционно через каскад вторичных мессенджеров.

Образующийся в инфицированных клетках ИФН не спасает их от апоптоза, но предохраняет окружающие здоровые клетки от вирусной инфекции.

Все сказанное выше позволяет предложить следующее определение: «**Интерфероны относятся к цитокинам (медиаторам иммунитета) и представлены семейством белков, обладающих антивирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой и другими видами активности, что позволяет отнести их к важнейшим факторам врожденного (естественного) иммунитета, полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия и гомеостатическим агентам.**».

Отмечаемый все прошедшие годы повышенный интерес к ИФН можно объяснить рядом обстоятельств: молекулярная биология получила удобнейшую модель индуцибельных белков эукариотов, биотехнология – объект для создания биорегуляторов нового поколения, цитология – важную систему защиты клеток от чужеродной информации, иммунология – первую группу полифункциональных цитокинов, инфектология – уникальные антивирусные «антибиотики» широкого спектра действия, а онкология – наиболее физиологичные антитуморогены.

В конечном итоге медицина в целом обрела возможность биотерапии с помощью нового класса гомеостатических агентов с известным механизмом действия и универсально широким спектром активности, а биология нашла в ИФН важную систему контроля и сохранения гомеостаза у позвоночных.

Указанные обстоятельства привели к многолетнему неослабевающему интересу к этому замечательному семейству полипептидов. Быстро накапливался экспериментальный материал, открывались все новые и новые биологические эффекты ИФН, важнейшие из которых перечислены ниже.

Основные биологические эффекты интерферонов

1. Подавление размножения внутриклеточных инфекционных агентов вирусной и невирусной природы (хламидии, риккетсии, бактерии, простейшие).
2. Антипролиферативная активность.
3. Антитуморогенный эффект.
4. Антимутагенный эффект.
5. Антиоксическое действие.
6. Радиопротективный эффект.
7. Подавление или усиление продукции антител.
8. Стимуляция макрофагов, усиление фагоцитоза.
9. Усиление цитотоксического действия сенсibilизированных лимфоцитов на клетки-мишени.
10. Активация естественных киллерных клеток.
11. Стимуляция освобождения гистамина базофилами.
12. Усиление синтеза простагландинов.
13. Усиление формирования антигенов главного комплекса гистосовместимости.
14. Усиление или ингибция активности ряда клеточных ферментов.

15. Усиление цитотоксического действия двухнитевых РНК.
16. Подавление гиперчувствительности замедленного типа.
17. Многочисленные изменения клеточных мембран.
18. Стимуляция выработки факторов и молекул адгезии.
19. Индукция процессов дифференцировки и пролиферации лимфоцитов и макрофагов.

Изначально ИФН изучали одновременно на разных уровнях: молекулярном, клеточном, организменном, а с появлением доступных препаратов и разработкой методов определения интерферонового статуса – и на популяционном. В результате были получены фундаментальные сведения о структуре ИФН, закономерностях их индукции и продукции, хромосомной локализации генов ИФН, рецепторов для ИФН; созданы рекомбинантные α -, β - и γ -ИФН, выявлены основные показания и противопоказания к клиническому использованию этих препаратов.

Для получения всех известных теперь данных потребовалось использовать обширный арсенал методов современной биологии: многоступенчатые манипуляции белковой химии, наиболее совершенные белоксинтезирующие системы, гибридизацию соматических клеток, моноклональные антитела, синтез различных полинуклеотидов – первых индукторов ИФН и др. Параллельно проводили трудоемкие доклинические испытания ИФН и его индукторов в отношении различных вирусных инфекций, позволившие получить многообещающие результаты профилактического и лечебного действия этих препаратов. В целом изучение ИФН на каждом из упомянутых этапов отражало методические возможности биологии и медицины прошедших 60 лет.

Не останавливаясь более подробно на этих вопросах, отметим, что в случае изучения ИФН путь от незнания к знанию был проделан в очень короткое время. Причиной столь быстрого прогресса была острая потребность («социальный заказ!») в антивирусных препаратах с широким спектром этиотропного действия. Это обстоятельство стимулировало интенсивные научные разработки. Но была и другая причина. Сам объект исследования – созданный природой универсальный фактор неспецифической резистентности с многообразием физиологических функций – представлял для теории чрезвычайный интерес. Поэтому вполне естественным выглядит постоянное расширение исследований ИФН. В 1980 году было создано Международное общество исследователей интерферонов и цитокинов (ISICR) и начал издаваться *Journal of Interferon Research*.

Как работает система интерферонов

Функционирование системы ИФН складывается из строго следующих друг за другом этапов, представляющих своеобразную цепную реакцию организма в ответ на внедрение чужеродной информации (рисунок).

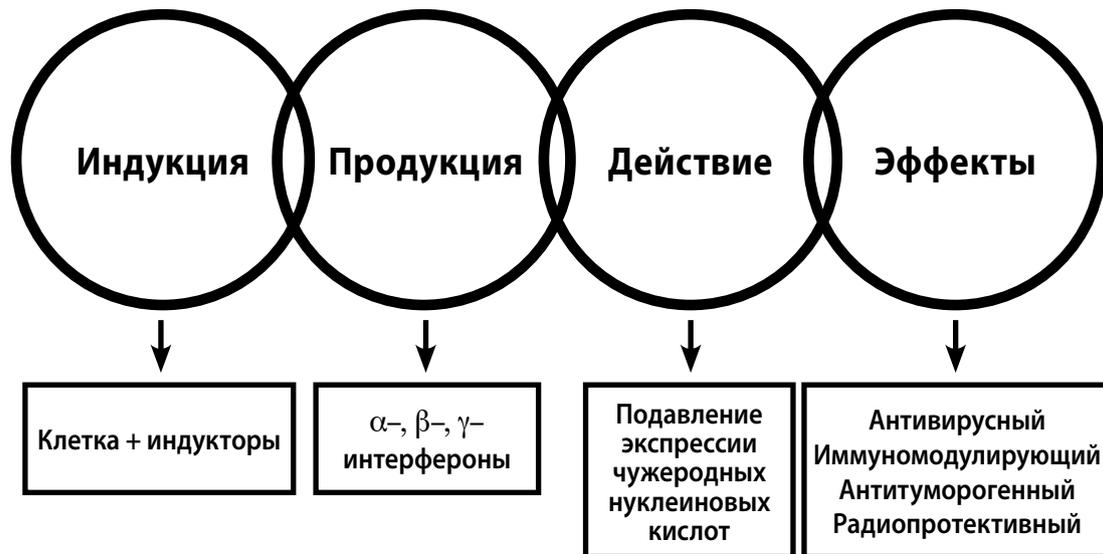


Рисунок. Функционирование системы интерферонов

Схематично можно выделить четыре основных звена данной цепочки.

- **Индукция**, или «включение», системы, приводящей к депрессии генов ИФН, транскрипции их информационных РНК с их последующей трансляцией.

- **Продукция** – синтез клетками ИФН α -, β -, γ -типов и секреция их в окружающую среду.

- **Действие** – защита окружающих клеток от чужеродной информации (вирусы, бактерии и т.д.) вновь образованными или введенными (экзогенными) препаратами ИФН.

- **Эффекты** – антивирусные, иммуномодулирующие, антитуморогенные, радиопротективные.

Всего к настоящему времени описано более 100 разнообразных эффектов ИФН, которые и определяют медицинскую значимость системы ИФН в патогенезе различных заболеваний.

Глядя на приведенную выше схему, несложно убедиться, что представляющие интерес для медицины конечные эффекты ИФН можно получить начиная с первого (индукция ИФН) или второго (продукция ИФН) звена данной цепочки. Это заключение принципиально важно, ибо оно, как это будет видно из последующего изложения, определяет стратегию клинического применения индукторов ИФН, «включающих» продукцию собственных (эндогенных) ИФН.

Несмотря на разнообразие генетического материала вирусов, ИФН подавляют их репродукцию на стадии, обязательной для всех вирусов: они блокируют начало трансляции, т.е. синтез вирусспецифических белков, распознавая и дискриминируя вирусные информационные РНК от клеточных. В обобщенном виде механизм действия ИФН заключается в индукции синтеза протеинкиназы, которая фосфорилирует один из иницирующих факторов трансляции. Фосфорилированный

фактор не может обеспечить образование иницирующего комплекса. Избирательное подавление трансляции вирусных матриц обусловлено либо большей чувствительностью вирусной системы трансляции к фосфорилированию иницирующего фактора, либо специфическим выключением трансляции в зараженных клетках. В обработанных ИФН клетках индуцируется синтез 2¹-5¹A-синтетазы – фермента, синтезирующего 2–5-олигоадениловую кислоту, которая в конечном итоге приводит к активации латентных нуклеаз, разрушающих свободные вирусные иРНК. В результате те вирусные иРНК, которые не смогли связаться с рибосомами, подвергаются разрушению нуклеазами.

Таким образом, ИФН действуют на существующую систему синтеза нуклеиновых кислот с помощью ферментов и ингибиторов, блокирующих трансляцию или приводящих к деградации чужеродной генетической информации. Подавление ИФН стадии инициации трансляции и разрушение иРНК обуславливают их универсальный механизм действия при инфекциях, вызванных вирусами. ИФН занимают лидирующее положение среди используемых для иммунорегуляции препаратов, так как для них свойствен чрезвычайно широкий спектр иммуномодулирующего действия.

Получены доказательства связи ИФН с гормональной системой. Здесь важно отметить, что сами ИФН можно рассматривать как своеобразные гормоны иммунной системы («протогормоны» или «парагормоны»), не имеющие, в отличие от классических гормонов, специальных органов. Особенно много общего у ИФН с пептидными гормонами, близкими к ним и по механизму действия (существование клеток-мишеней, прикрепление к определенным рецепторам, передача сигналов с мембран, образование вторичных мессенджеров, феномен гипореактивности и др.), и по функциям (эндокринные

эффекты, подобные адренокортикотропному гормону, меланотропину, лютеинизирующему гормону и др.).

Препараты интерферона и их клиническое использование

Все прошедшие годы движущей силой проблемы была и остается ее клиническая значимость, и теперь есть все основания обобщить и осмыслить итоги использования ИФН в медицине.

Прежде всего следует остановиться на существующих препаратах ИФН (табл. 1).

Таблица 1. Наиболее широко используемые препараты интерферонов

Типы ИФН	Препараты
Природные интерфероны (первое поколение)	
1. Альфафероны	Человеческий лейкоцитарный ИФН (ЧЛИ), эгиферон, виллферон, лейкинферон
2. Бетафероны	Человеческий фибробластный ИФН, ферон
3. Гаммафероны	Человеческий иммунный ИФН (гамма ИФН)
Рекомбинантные интерфероны (второе поколение)	
1. Альфа-2А	Реаферон, Роферон А, Виферон, Реальдирон
2. Альфа-2В	Интрон А, Инрек
3. Альфа-2С	Берофор
4. Альфа-2А-пэгилированный	Пегасис*
4. Бета-ИФН	Рекомбинантные бета-ИФН (бета-фероны)
5. Гамма-ИФН	Рекомбинантные гамма-ИФН (гамма-фероны)

* Примечание – под пэгилированным интерфероном подразумеваются рекомбинантные препараты ИФН-α, модифицированные полиэтиленгликолем, повышающим длительность их циркуляции в периферической крови.

60-летний опыт клинического использования ИФН первого поколения и 30-летний – второго поколения выявил бесспорную эффективность данных препаратов, особенно для профилактики и лечения вирусных, бактериальных и некоторых онкологических заболеваний. В последние годы отмечено стремительное расширение масштабов использования рекомбинантных ИФН и сокращение применения природных препаратов, что связано с дефицитом и неоднородностью сырья для производства последних (донорская кровь) и дорогостоящей конечного продукта. Еще раз следует отметить, что по степени изученности и масштабам применения рекомбинантные ИФН занимают сейчас лидирующее положение среди всех используемых в клинической практике цитокинов. ИФН-α и -β обладают выраженным антивирусным действием, блокируя синтез вирусных белков и подавляя другие этапы их репродукции. ИФН-γ активно воздействует на иммуноциты

(NK-клетки, Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги и гранулоциты), а также усиливает экспрессию мембранных антигенов 1-го и 2-го комплекса гистосовместимости (HLA).

В основе антиопухолевых эффектов лежат антипролиферативные и иммунокорректирующие эффекты ИФН. При этом важную роль имеет усиление активности цитотоксических Т-лимфоцитов, макрофагов и NK-клеток.

Спектр заболеваний, при которых показано применение ИФН и их индукторов, можно разделить на три большие группы: вирусные и бактериальные инфекции; онкологические заболевания; другие формы патологии.

Среди вирусных инфекций наиболее изучены различные герпетические поражения (кератиты и кератоконъюнктивиты, герпес гениталий, опоясывающий лишай), острые и хронические вирусные гепатиты, грипп и другие ОРВИ, при которых доказаны истинные возможности ИФН. Менее изучена эффективность ИФН при ВИЧ-инфекции, папилломавирусных инфекциях (остроконечные кондиломы, ювенильный папилломатоз гортани, бородавки и др.), а также при кори, эпидемическом паротите и бешенстве.

Вместе с тем следует упомянуть вирусные осложнения при пересадке органов на фоне применения иммунодепрессантов, а также гнойно-септические заболевания новорожденных, постнатально приобретенные хронические цитомегаловирусные инфекции, псориаз, эпидемический паротит, рассеянный склероз и, наконец, различные бактериальные заболевания (туберкулез, хламидиозы, легионеллезы, листереллезы, риккетсиозы).

Гамма-интерфероны, или ИФН II типа, являются одним из важнейших регуляторных факторов клеточного иммунитета. С появлением нового российского лекарственного препарата ИФН-γ – Ингарона® стало возможным также повысить эффективность интерферонотерапии, особенно в отношении внутриклеточных и внеклеточных инфекционных агентов, в том числе микобактерий. При микобактериальной инфекции индуцируется продукция ИЛ-12 моноцитами, которые стимулируют Т-клетки и NK-клетки к продукции ИФН-γ. В свою очередь ИФН-γ связывается с рецепторами макрофагов, активирует образование ФНО-α и уничтожает микобактерии посредством ряда механизмов, включающих генерирование оксида азота (NO).

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* ИФН-γ ингибировал некоторые типы микобактерий, повышая фагоцитарный окислительный метаболизм и приводя к высвобождению антимикробных белков и цитокинов, к деградации триптофана, повышению антигенной презентации и синтеза простагландинов.

ИФН-γ аэрозольно назначали пациентам с туберкулезом, не отвечающим на стандартные противотуберкулезные химиопрепараты, с целью активации альвеолярных макрофагов. Результатом терапии стало снижение бактериальной обсемененности

легких и после двухмесячного курса терапии было отмечено уменьшение размера каверн. Кроме того, анализ мокроты пациентов на микобактерии туберкулеза после проведенной терапии становился отрицательным, однако терапия не была радикальной, и через несколько месяцев после прекращения лечения микобактерии туберкулеза опять определялись в мокроте.

К настоящему времени накоплена обширная информация о применении ИФН при различных онкологических заболеваниях. Достоверно установлена высокая эффективность (70% и более) при В-клеточных и Т-клеточных злокачественных новообразованиях крови (лейкемии, лимфомы, миеломы, тромбоцитопении и др.). Достаточно высокий эффект интерферонотерапии (30–70%) наблюдали при солидных опухолях (карциномы, глиомы, меланомы).

Как уже отмечалось выше, в основе антитуморогенных эффектов лежат антипролиферативные и иммунокорректирующие эффекты ИФН. При этом важную роль имеет усиление активности цитотоксических Т-лимфоцитов, макрофагов и НК-клеток. Вместе с тем существенным недостатком длительного применения рекомбинантных ИФН является формирование антиинтерфероновых антител, появление которых сводит на нет трудоемкую и дорогостоящую терапию. Несмотря на столь привлекательные итоги, многолетний опыт длительного клинического применения массивных доз ИФН (миллионы единиц) выявил ряд серьезных побочных эффектов, требующих внимания.

Важным событием последнего времени было создание с помощью современной биотехнологии первого отечественного рекомбинантного ИФН-γ (коммерческое название Ингарон®).

В настоящее время, когда этот препарат стал доступен для практического здравоохранения, его применение серьезно повышает надежность и эффективность профилактических мероприятий и лечения тяжелых и до сих пор недостаточно контролируемых инфекций. Являясь основным фактором стимуляции клеточного иммунитета, препараты на основе ИФН-γ привлекают внимание в отношении возможностей повышения эффективности лечения туберкулеза и хронических вирусных инфекций, таких как гепатит С и ВИЧ-инфекция.

Функциональная недостаточность ИФН-γ свидетельствует о предрасположенности к туберкулезной инфекции. Известно также, что более 50% больных ВИЧ/СПИД инфицируются туберкулезными микобактериями. В связи с этим многие годы предпринимаются попытки лечения туберкулезной инфекции препаратами ИФН-γ. В настоящее время лечение ИФН-γ входит в состав рекомендаций по лечению различных форм туберкулезной инфекции. Отечественный опыт применения Ингарона® является важным подтверждением того, что биотерапия туберкулезной инфекции является перспективным направлением в повышении эффективности борьбы с этой инфекцией.

Значительны перспективы применения ИФН-γ в онкологической практике при лечении больных с опухолями молочной железы, яичников и легких. Это свидетельствует о том, что ИФН-γ может стать основой в создании стратегии биотерапии опухолей различного гистогенеза.

Индукторы интерферонов

Создание отечественными учеными новой весьма перспективной группы противовирусных препаратов, относящихся к индукторам эндогенного ИФН, органично дополняет начатое ранее использование в клинической практике экзогенных ИФН. Подобный альтернативный подход существенно расширяет возможности интерферонотерапии. Синтез собственного (эндогенного) ИФН, в сущности, является одной из самых ранних реакций естественного (врожденного) иммунитета. Известно, что на попадание вируса (а это происходит постоянно) здоровый организм быстро отвечает образованием ИФН и как бы запрещает последующее развитие инфекции.

Возможность использования индукторов для «включения» собственной системы ИФН рассматривалась давно, однако этот метод не получил вначале широкого распространения, т.к. первые индукторы ИФН были токсичными, дорогостоящими и малодоступными. Первоначально задача «включения» системы ИФН решалась путем создания «искусственных» вирусных нуклеиновых кислот – синтетических полинуклеотидов, имитирующих в организме своеобразную abortивную вирусную инфекцию. Классическим препаратом этого типа стал синтетический полинуклеотид – комплекс полиинозиновой и полицитидиловой кислот, широкое экспериментальное использование которого позволило во многом расшифровать закономерности включения системы ИФН и сформулировать требования к клинически пригодным «идеальным» индукторам.

Классификация индукторов интерферонов

Индукторы ИФН (ИИ) представляют собой весьма «пестрое» по составу семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений (табл. 2). Способностью индуцировать ИФН обладают тысячи различных соединений и в первую очередь практически все известные вирусы, многие микроорганизмы (бактерии, риккетсии, микоплазмы, хламидии и др.), продукты из них, природные полифенолы и широкий круг синтетических соединений. Однако подавляющее большинство ИИ оказалось непригодно для медицинского использования из-за токсичности, антигенности, инфекционности, аллергизирующих, канцерогенных свойств и других серьезных побочных эффектов.

В результате многолетнего целенаправленного скрининга отечественным исследователям удалось выявить несколько весьма перспективных для медицины ИИ, имеющих высокий

химиотерапевтический индекс и пригодных для профилактики и лечения вирусных инфекций и ряда других заболеваний. Полученные результаты показали бифункциональность ИИ. Они обладают широким диапазоном антивирусной активности (этиотропный эффект) и выраженными иммуномодулирующими свойствами.

Таблица 2. Индукторы интерферонов

Химическая природа	Препарат (коммерческое название)
А. Синтетические соединения	
1. Низкомолекулярные: флуореноны, акриданоны	Амиксин, циклоферон, неовир
2. Полимеры (дсРНК): поли (А); поли (У); поли (И); поли (Ц)	Полудан, амплиген
Б. Природные соединения	
1. Полифенолы	Мегосин, кагоцел, саврац
2. Полимеры (дсРНК)	Ларифан, ридостин

Широкое системное использование ИИ различной природы показало, что их активность совпадает с ранее выявленной активностью экзогенных интерферонов. При введении в организм они 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. 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. Индукторы ИФН, обладая теми же иммуномодулирующими свойствами, что и собственно ИФН, стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток костного мозга, используя механизмы врожденного и адаптивного иммунитета.

Отобранные для медицинского использования препараты индуцируют синтез ИФН- α , ИФН- β и ИФН- γ в разных пропорциях. Они хорошо сочетаются с ИФН разных типов, иммуномодуляторами и химиотерапевтическими средствами. Следует особо подчеркнуть, что их введение в комбинации с другими препаратами часто имеет синергидный эффект. Клинически наиболее перспективными являются низкомолекулярные препараты – циклоферон и амиксин, а также некоторые высокомолекулярные природные и синтетические полимеры – ларифан, ридостин, полудан и кагоцел. Хотя активность индукторов практически аналогична активности ИФН, они имеют свои «точки приложения» в иммунной системе. Индукторы заметно различаются по способности «включать» синтез ИФН в различных органах (мозг, легкие, печень, селезенка и др.) Это в конечном счете определяет тактику их использования при различных вариантах органной патологии.

Индукторы не только «включают» систему ИФН, но и вызывают образование ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Это очень важное обстоятельство позволяет считать данные препараты биорегуляторами цитокиновой сети. Основными требованиями при создании клинически пригодных ИИ были специфическая активность, низкая токсичность, отсутствие мутагенности, канцерогенности, эмбриотоксичности. Для наиболее эффективного использования ИИ, когда их биологические эффекты выявляются наиболее полно, необходимо знать, какие клетки продуцируют ИФН в ответ на введение индуктора и какой тип ИФН индуцируется в органах-мишенях.

Низкомолекулярные индукторы – акриданоны и флуореноны (циклоферон, амиксин) обладают высокой интерферон-индуцирующей активностью, о чем свидетельствуют высокие титры ИФН в ответ на введение этих препаратов в органах, богатых лимфоидной тканью. Синтез ИФН Т-клетками осуществляется без посредства макрофагов как вспомогательных клеток. Универсальной широтой действия характеризуется и их противовирусная активность.

Клиническое использование индукторов интерферона

Почти 15-летний опыт клинического использования ИИ демонстрирует безусловную медицинскую значимость этого нового поколения препаратов, эффективных для профилактики и лечения острых и хронических вирусных инфекций, как это показано в таблице 3.

Таблица 3. Клинические показания к применению индукторов интерферона

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

Для коррекции иммунодефицитов, связанных с ИФН- γ , что обычно наблюдается при туберкулезе, особенно хорошо зарекомендовал себя известный индуктор ИФН – циклоферон, относящийся к классу акриданонов, [7, 8]. Препарат нормализует

количество моноцитов с рецепторами ИФН- γ и концентрацию ИФН- γ в сыворотке.

Индукторы ИФН имеют ряд преимуществ перед собственно ИФН:

- в отличие от наиболее широко используемых в настоящее время рекомбинантных ИФН, они не обладают антигенностью;
- синтез ИФН при введении индукторов сбалансирован и контролируется организмом, что предотвращает побочные эффекты, наблюдаемые при передозировке;
- даже однократное введение индукторов приводит к длительной продукции ИФН в терапевтических дозах, тогда как для достижения подобных концентраций при использовании экзогенных ИФН требуется многократное введение значительных доз ИФН, так как срок полужизни этих препаратов составляет 20–30 мин. Это значительно удорожает интерферонотерапию, особенно при многомесячном использовании препаратов (герпес, вирусные гепатиты и др.);
- наконец, некоторые ИИ обладают уникальной способностью «включать» синтез ИФН в определенных популяциях клеток и органов, что в ряде случаев имеет определенные преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов ИФН.

Заключение

В целом накопленный опыт клинического использования ИФН и их индукторов доказал несомненную терапевтическую эффективность этих препаратов, что позволяет теперь объективно оценить основные их достоинства.

Интерфероны играют ведущую роль в сохранении гомеостаза, защищая организм от вирусов и других внутриклеточных паразитов, т.к. обладают уникальной способностью подавлять экспрессию чужеродной информации;

Не менее важна способность ИФН регулировать деление клеток, которая лежит в основе их антипролиферативных, в первую очередь антитуморогенных, эффектов;

Выраженная иммуномодулирующая активность ИФН (в первую очередь ИФН-гамма) позволяет рассматривать их в качестве важного компонента иммунотерапии.

Подводя общие итоги 60-летнего юбилея интерферонов – проблемы, вступившей в период зрелости, – хочу выразить уверенность, что учение об этих замечательных белках в обозримом будущем останется наиболее бурно развивающимся междисциплинарным и интегративным разделом биологии и медицины.

Рекомендуемая отечественная литература

1. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты / Справочник. – 2-е изд. – М., 2006. – 312 с.
2. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
3. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. От молекул до лекарств. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2005. – 356 с.
4. Ершов Ф.И., Новохатский А.С. Интерферон и его индукторы. – М., Медицина, 1980. – 180 с.
5. Индукторы интерферона / Под ред. В.М Жданова, Ф.И. Ершова. – М., 1982. – 185 с.
6. Интерферон-89: Сборник научных трудов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР / Под ред. Ф.И. Ершова и С.В. Прозоровского. – М., 1989. – 158 с.
7. Интерферон-92: Сборник научных трудов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР / Под ред. Ф.И. Ершова и С.В. Прозоровского. – М., 1992. – 173 с.
8. Садыков А.С., Ершов Ф.И., Новохатский А.С. Индукторы интерферона. – Ташкент: Фаң, 1979. – 245 с.
9. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1981. – 400 с.

Сведения об авторе

Ершов Феликс Иванович – руководитель отдела интерферонов и лаборатории интерфероногенеза ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, действительный член РАЕН
 Адрес: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18
 Тел. + 7 (903) 584-63-96