
РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ИММУНОТЕРАПИЯ

2-е издание, переработанное и дополненное

Под редакцией

Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

ИНТЕРФЕРОНЫ И ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНОВ

Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский

ИНТЕРФЕРОНЫ

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Открытие ИФН А. Айзексом и Д. Линденманном в середине XX в. стало одним из великих открытий в вирусологии. Первоначальное любопытство к ИФН как своеобразному биологическому феномену вскоре переросло в стойкий, все возрастающий интерес, связанный, прежде всего, с универсально широким спектром антивирусной активности этих белков. Как оказалось, система ИФН не имеет ни специализированных клеток, ни тем более органов, она существует в каждой ядродержащей клетке, которая может быть заражена вирусом и имеет систему распознавания и элиминации чужеродной генетической информации. Позже было доказано, что синтез и функционирование интерферонов являются важным механизмом врожденного и приобретенного иммунитета, принимают участие в провоспалительном и противовоспалительном каскаде цитокинов и играют важную роль в иммунологическом надзоре за злокачественными клетками.

За 60 лет, прошедших после открытия ИФН, накоплена обширная информация об их физико-химических и биологических свойствах, выявлены основные элементы системы ИФН, изучены локализация и строение интерфероновых и регуляторных генов, определены нуклеотидная и белковая последовательности всех основных типов и подтипов ИФН. Кроме того, расшифрованы основные молекулярные механизмы образования и действия ИФН, зафиксированы структуры, распознающие патогены и повреждения клеток и приводящие к запуску ИФН-ответа, установлены пути передачи ИФН-сигнала (сигналинг), его взаимосвязь с не-ИФН-механизмами активации иммунитета, и показаны роль и место ИФН в норме и при различных видах патологии. Именно ИФН оказались первыми белками эукариот, экспрессии которых с полным сохранением их функциональной активности удалось добиться в прокариотах. Это событие стало поворотным в биологии и медицине, ознаменовав первый этап создания нового поколения биопрепаратов.

Ингибирование одной вирусной инфекцией инфекционности других вирусов впервые наблюдал Эдвард Дженнер в 1804 г., который сообщил, что герпетическая инфекция может предотвращать развитие повреждений, вызываемых коровой оспой. Это наблюдение, по-видимому, было первым документаль-

ным описанием явления, впоследствии названным «вирусная интерференция». Подробно это явление было описано R.N. Salaman для вирусов растений в 1933 г. Подобные наблюдения сделали также P.B. White для бактериофагов в 1937 г. и M.A. Hoskins для животных вирусов в 1935 г. В 1954 г. Nagano и Kojima сообщили об ингибции вирусного размножения в коже кроликов, которым ранее вводили УФ-инактивированный вирус коревой оспы, и, наконец, в 1957 г. при изучении интерференции, получаемой с помощью термоинактивированного вируса гриппа, Isaacs и Lindenmann обнаружили фактор, ответственный за это явление, и назвали его «интерферон».

В настоящее время ИФН отнесены к цитокинам (медиаторам иммунитета) и представлены семейством белков, обладающих антивирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой и другими видами активности. Обладая универсально широким спектром биологической активности, они занимают в настоящее время лидирующее положение среди других иммунорегуляторных препаратов.

Интерфероновое семейство цитокинов участвует в развитии естественной и приобретенной иммунной защиты против различных патогенов и патологических стимулов. Эти цитокины вовлечены в различные патологические процессы у человека, включая контроль развития опухолей, клеточную дифференцировку и аутоиммунитет. Всего к настоящему времени описано более 300 различных эффектов ИФН, которые и определяют медицинскую значимость препаратов этого типа. Основные биологические эффекты ИФН включают подавление роста внутриклеточных и внеклеточных инфекционных агентов вирусной и невирусной природы (хламидии, риккетсии, простейшие, бактерии); антипролиферативную активность; противоопухолевый эффект; антимутагенный эффект; антиоксидантное действие; радиопротективный эффект; подавление или усиление продукции антител; стимуляцию макрофагов, усиление фагоцитоза; активацию цитотоксического действия сенсibilизированных лимфоцитов на клетки-мишени; активацию естественных киллерных клеток; стимуляцию освобождения гистамина базофилами; индукцию синтеза простагландина E; усиление экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости; усиление или ингибцию активности ряда клеточных ферментов; усиление цитотоксического действия двуспиральных РНК (дсРНК); подавление гиперчувствительности замедленного типа; многочисленные изменения клеточных мембран; стимуляцию выработки факторов и молекул адгезии.

Для объяснения процессов, развивающихся при вирусных инфекциях, нами был предложен термин «**ранние цитокиновые реакции**» (РЦР). Классическим примером естественной РЦР является продукция ИФН, наблюдающаяся практически сразу же после инфицирования клеток. Это наиболее распространенный вариант ответа организма на внутриклеточный паразитизм, когда вирусы сами играют роль естественных индукторов. Вновь образованные ИФН обладают способностью активировать естественные киллерные клетки (ЕКК) и цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ). В результате на первом этапе вирусного инфицирования локально (в воротах инфекции) осуществляются три взаимосвязанных события:

- внутриклеточная ингибция ИФН репродукции вирусов;
- удаление с помощью ЕКК и ЦТЛ инфицированных клеток;
- защита ИФН окружающих незараженных клеток от возможного заражения.

Важность описанных эффектов трудно переоценить, если учесть многократное в течение жизни инфицирование практически каждого человека различными вирусными агентами. В большинстве случаев РЦР ограничивается этим первым этапом, который реализуется локально на уровне инфицированных клеток, в результате чего чаще прерывается дальнейшая генерализация инфекции и болезнь не развивается.

Однако далеко не всегда исход может быть столь быстрым и благоприятным, и описанные эффекты ИФН оказываются явно недостаточными для прекращения инфекционного процесса. Подобное имеет место при высокой множественности заражения, сниженной сопротивляемости организма, дефектности систем ИФН и иммунитета, неблагоприятной экологической обстановке, действии стрессов и пр. В результате развивается острое или хроническое инфекционное заболевание, которое вызывает каскад ниже перечисленных иммунных реакций:

- изменение поверхности клеточных мембран и блокада прикрепления и внедрения вируса в клетки;
- активация экспрессии молекул основного комплекса гистосовместимости (МНС) 1-го и 2-го классов;
- стимуляция презентации антигенов;
- стимуляция дифференцировки В-клеток;
- стимуляция Т-клеточного ответа;
- подавление аллергических реакций;
- активация дифференцировки Т-клеток в сторону Т-хелперов-1 (Th1) и ингибирование пролиферации Т-хелперов-2 (Th2);
- активация эффекторных функций моноцитов (адгезия, фагоцитоз, секреция);
- стимуляция синтеза окиси азота, вырабатываемой ферментом NOS2 или iNOS (*nitric oxide synthase, inducible*);
- стимуляция созревания плазматоцитоподобных дендритных клеток;
- повышение продукции ряда цитокинов и хемокинов;
- активация высвобождения медиаторов воспаления;
- активация эозинофилов и нейтрофилов, подавление секреции АКТГ;
- обеспечение накопления мононуклеарных фагоцитов в центрах иммунного ответа и их активация;
- активация ферментов апоптоза в инфицированных клетках.

Естественно, подобный многофакторный ответ на вирусную инфекцию было бы идеально смоделировать лекарственными средствами, которые могли бы имитировать и предупреждать развитие инфекционного процесса, как это бывает в случае применения вакцин. Частично, как показано в настоящей главе, это может быть достигнуто при использовании ряда известных иммуномодуляторов, в том числе ИФН.

Для контроля *in situ* состояния системы ИФН нами в 1986 г. была разработана на основе биологических методов анализа методика определения «интерферонового статуса» (ИФН-статус), которая включает количественное выявление в сыворотке или плазме крови общего пула циркулирующих ИФН, определение способности клеток крови продуцировать ИФН-альфа и -гамма в ответ на адекватную индукцию, а также выявление ИФН, спонтанно продуцируемых клетками крови. На основании полученных данных было сделано

заклучение, что сниженный интерферогенез свидетельствует о подавлении интерфероновых реакций организма и ослаблении противовирусной защиты. Было показано, что состояния с полным или частичным «выпадением» различных звеньев системы ИФН ($-\alpha/-\beta$ или $-\gamma$) являются причиной и/или следствием острых и хронических рецидивирующих вирусных инфекций. Таким образом, определение ИФН-статуса может использоваться как интегральный показатель функционального состояния системы ИФН. В настоящее время определение **ИФН-статуса** широко применяется в практике лабораторной диагностики нарушений интерферогенеза, ассоциированных не только с вирусными, но и аллергическими, аутоиммунными, онкологическими и другими иммуноопосредованными заболеваниями.

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА

К настоящему времени доказано, что ИФН-система включается на общий сигнал клеточного стресса, в том числе на повреждение ДНК, и запускает различные молекулярные пути для восстановления клеточного гомеостаза. В редких случаях ошибочное использование этих путей или избыточная активация может привести к гибели клеток. Первой линией естественной защиты против патогенов является усиление продукции ИФН.

Классификация интерферонов

ИФН сгруппированы в 3 типа — I, II и III — на основании локализации и организации генов, структурных и биохимических свойств и используемых рецепторов. Члены всех трех типов ИФН, за исключением II типа, продуцируются большинством клеток млекопитающих в ответ на различные патогенные стимулы, которые включают вирусные и клеточные нуклеиновые кислоты, бактериальные компоненты, вирусные белки, и чужеродные антигены.

В табл. 6-1 представлена современная классификация семейства ИФН.

ИФН I типа включают в себя ИФН- α , которые подразделяются на 13 различных подтипов: ИФН- $\alpha 1$, $-\alpha 2$, $-\alpha 4$, $-\alpha 5$, $-\alpha 6$, $-\alpha 7$, $-\alpha 8$, $-\alpha 10$, $-\alpha 13$, $-\alpha 14$, $-\alpha 16$, $-\alpha 17$ и $-\alpha 21$. Индивидуальные белки имеют молекулярную массу 19–26 кДа и состоят из 156–166 или 172 аминокислот. Все подтипы ИФН- α обладают общими консервативными последовательностями между позициями аминокислот 115–151, в то же время аминотерминальные концы варьируемы. Многие подтипы ИФН- α отличаются друг от друга только одной или двумя позициями аминокислот. ИФН- α в основном применяется в стандартной терапии волосатоклеточного лейкоза, метастазирующей карциномы почки, саркомы Капоши. Он активен против других опухолей и вирусных инфекций.

К I типу ИФН относится также ИФН- β , который представляет гликопротеин (20 кДа) и состоит из 166 аминокислот. Его широко применяют для лечения больных рассеянным склерозом, активным гепатитом В, вирусными энцефалитами, герпетической инфекцией, для больных с локальными опухолями, а также с такими злокачественными опухолями как карцинома головы и шеи, карцинома молочной железы и шейки матки, злокачественная меланома и др. Кроме того, к I типу принадлежат ИФН- δ , ИФН- ϵ , ИФН- ω , ИФН- κ , ИФН- τ , ИФН- ω , ИФН- ν и ИФН- ζ (или лимитин). ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ϵ , ИФН- κ и ИФН- ω существуют у людей; ИФН- δ , ИФН- ω , ИФН- τ , ИФН- ν и ИФН- ζ описаны у млекопитающих (свиньи, крупный рогатый скот, другие копытные животные, кошки, мыши). Имеются данные, что некоторые

ИФН, описанные у животных, имеют человеческие аналоги. Обнаружено, что ИФН-ε, в отличие от других ИФН, конститутивно экспрессируется в легких, мозге, тонком кишечнике и в тканях репродуктивного тракта.

Таблица 6-1

Классификация интерферонов

Тип	Название	Подтипы	Молекулярная масса, кДа	Число аминокислот
Тип I	ИФН-α*	13 подтипов: -α1, -α2, -α4, -α5, -α6, -α7, -α8, -α10, -α13, -α14, -α16, -α17, -α21	19–26	156–166, 172
	ИФН-β	—		166
	ИФН-δ (свинья)	11 подтипов		149
	ИФН-ε	—		192
	ИФН-κ	—		207
	ИФН-τ (крупный рогатый скот)	—		172
	ИФН-ω	—		172–174
	ИФН-αω	—		185
	ИФН-ν (кошки)	—		?
	ИФН-ζ (лимфитин)	—	182	
Тип II	ИФН-γ	—		146 (166)
Тип III	ИФН-λ	4 подтипа: λ1 (IL29), λ2 (IL28A), λ3 (IL28B), λ4		200

* Подтипы ИФН-α1 и -α13 имеют те же самые белок-кодирующие последовательности, но различные последовательности в промоторе гена.

Гены, кодирующие ИФН I типа, группируются на хромосоме 9 человека. Для всех ИФН I типа на поверхности клеток существует общий рецептор (IFNAR).

В отличие от множества вариантов ИФН I типа, известен только один ИФН II типа — ИФН-γ. Ген этого цитокина локализуется у человека на хромосоме 12, а сам ИФН-γ не имеет заметной структурной гомологии с ИФН I типа и связывается с другими клеточными поверхностными рецепторами, которые известны как рецепторы для ИФН II типа (IFNGR).

В начале XXI в. был обнаружен новый класс ИФН или ИФН-подобных молекул — ИФН-λ, который представлен ИФН-λ1, ИФН-λ2 и ИФН-λ3. Эти цитокины также известны как ИЛ-29, ИЛ-28А и ИЛ-28В соответственно. Они имеют антивирусные свойства, но отличаются от ИФН I и II типов и связываются с другими клеточными рецепторами. Совсем недавно была открыта еще одна форма ИФН-λ4. Этот интерферон экспрессируется в малых дозах, и его экспрессия происходит в результате сдвига рамки считывания в гене ИФН-λ3. Молекулы ИФН-λ в настоящее время классифицированы и обозначаются как ИФН III типа.

По сравнению с одним или несколькими генными локусами ИФН II или III типов, которые занимают 5–50 kb на хромосоме, генный кластер ИФН I типа может включать до 50 безинтронных генов ИФН каждого вида и занимать 0,4–1 Mb на одной или двух хромосомах.

Многообразие физиологических функций ИФН указывает на их контрольно-регулирующую роль в сохранении гомеостаза. Система ИФН относится к числу быстро реагирующих и является одним из важнейших составляющих естественного (врожденного) иммунитета, во многом определяя течение и исход вирусных инфекций. Функционирование системы ИФН складывается из строго следующих друг за другом этапов, представляющих своеобразную цепную реакцию клеток организма (индукция — продукция — действие — эффекты) в ответ на внедрение чужеродной информации или использование индукторов ИФН.

Ключевые структуры клетки, приводящие к активации синтеза интерферона

В последние годы с открытием **паттернраспознающих рецепторов** (*pattern recognition receptors* — PRRs) было выяснено, как клетки распознают патогены и чужеродные нуклеиновые кислоты, за что в 2011 г. Брюс Бойтлер и Жюль Хоффманн (Bruce Beutler and Jules Hoffmann) как первооткрыватели Толл-подобных рецепторов (*Toll-like receptors* — TLRs) были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. Известные PRRs включают следующие семейства.

- Семейство TLRs, которые состоят из 10 подтипов и локализуются либо на клеточной поверхности, либо на эндосомах и узнают различные структуры патогенов.
- Семейство RIG-I-подобных рецепторов. Это семейство рецепторов локализовано в цитоплазме и состоит из RIG-I (*retinoic acid-inducible gene-1*), MDA-5 (*melanoma differentiation-associated gene 5*) и LGP-2 (*Laboratory of Genetics and Physiology 2*) внутриклеточных сенсоров, которые узнают внутриклеточную дсРНК. Указанные RIG-I-подобные рецепторы связываются с РНК-лигандами и узнают различные классы вирусов.
- Семейство NOD (*nucleotide-binding oligomerization domain*)-подобных рецепторов (NLRs).
- Семейство рецепторов внутриклеточной ДНК, которое состоит из рецептора DAI (*DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors*) и других неидентифицированных членов.
- Внеклеточные сенсоры РНК — *scavenger*-рецепторы класса А (SR-A).

TLRs являются основными структурами в раннем иммунном ответе на проникновение патогенов за счет распознавания компонентов или сенсинга (*sensing*) микроорганизмов. Они также вовлечены в сенсинг эндогенных сигналов опасности. TLRs распознают высококонсервативные структурные последовательности, известные как **патоген-ассоциированные молекулярные паттерны** (*pathogen-associated molecular patterns* — PAMPs), которые экспрессируются исключительно микробными патогенами. TLRs также распознают опасность-ассоциированные молекулярные паттерны (*danger-associated molecular patterns* — DAMPs), которые являются эндогенными молекулами, выделяемыми некротическими или умирающими клетками.

Члены семейства TLRs, члены семейства NOD-подобных рецепторов (NLRs), члены семейства RIG-подобных рецепторов распознают патоген и запускают продукцию цитокинов, необходимых для эффективного естественного иммунитета. Присутствующие на плазматической мембране TLRs 1, 2 и 4 распознают компоненты клеточной стенки бактерий; TLRs 3,

7, 8 и 9 распознают нуклеиновые кислоты патогена (ds/ss DNA/RNA); TLR9 — неметилованные CpG DNA; TLRs 5 и 11 — бактериальный флагеллин. TLR6 взаимодействует с TLR2 и включает ответ на бактериальные липопротеины, в то время как функция TLR10 еще полностью не понятна. NLRs распознает структуры внутриклеточных бактерий. Среди членов семейства NLR функции NOD1 и 2 исследованы лучше всего. Члены RIG-I-подобных рецепторов, по-видимому, проявляют предпочтение в распознавании специфических нуклеиновых кислот патогенов. Лизис клеток при репродукции многих вирусов сопровождается высвобождением dsРНК, которые благодаря *scavenger*-рецепторам (SR-a) могут проникать в соседние клетки для индукции синтеза ИФН.

Стимуляция TLRs соответствующими PAMPs или DAMPs инициирует каскады сигналов, приводящих к активации транскрипционных факторов, таких как активаторный белок 1 (*activator protein 1* — AP-1), ядерный фактор-κВ (NF-κВ) и ИФН-регулирующие факторы (*interferon regulatory factors* — IRFs). Среди этих транскрипционных факторов и дополнительно к наиболее широко исследованному NF-κВ (ядерный фактор κВ) **интерферон-регулирующие факторы** (IRFs) представляют важнейшие регуляторы естественного и адаптивного иммунитета, связанные с резистентностью организма против патогенов, включая вирусы. IRFs функционируют как центральные-молекулы, которые действуют на перекрестке различных сигнальных путей и стимулируют экспрессию ИФН и воспалительных цитокинов, а также набор ИФН-стимулированных генов (ISGs) часто вне зависимости от ИФН. Сейчас IRF-семейство охватывает 9 членов у млекопитающих (IRF1–IRF9), кодируемых различными, но родственными генами. Эти факторы долгое время исследовались как транскрипционные регуляторы ИФН I типа и ISG. Однако в последние годы пришло понимание, что через активацию или репрессию различных целевых генов IRF проявляют широкий круг активности в различных биологических процессах, не ограниченных только регуляцией иммунитета и воспаления в ответ на PRR, но и связанных с онкогенезом и метаболизмом даже независимо от ИФН (рис. 6-1).

Многочисленные функции IRF зависят от специфичности связывания различных IRF с ДНК, а также от профиля экспрессии генов и/или ассоциации с другими регуляторами или корегуляторами транскрипции. Различные IRF могут определять функционирование белковых комплексов в качестве активатора или репрессора транскрипции. Практически все члены семейства IRF (кроме IRF2 и IRF6) вовлечены в антивирусный сигналинг (*signaling*). Например, IRF3 и IRF7 — ключевые факторы антивирусного ответа, участвуют в транскрипции ИФН-генов. В ответ на специфические стимулы IRF1 регулирует экспрессию генов ИФН I типа. При этом активация ИФН III типа через IRF1 происходит независимо от типа клеток и специфичности стимула. IRF9 в составе гетерокомплекса ISGF3 (ИФН-стимулированный генный фактор 3) управляет экспрессией большинства ISGs. Кроме того, IRF1 и IRF7 регулируют передачу ИФН сигнала в фазе амплификации ИФН-ответа. К тому же IRF1, IRF3 и IRF7 сами по себе способны индуцировать ISG, независимо от ИФН. IRF5 принимает участие в индукции воспалительных цитокинов и необходим для полноценной индукции генов ИФН I типа в плазматоцитодендритных клетках.

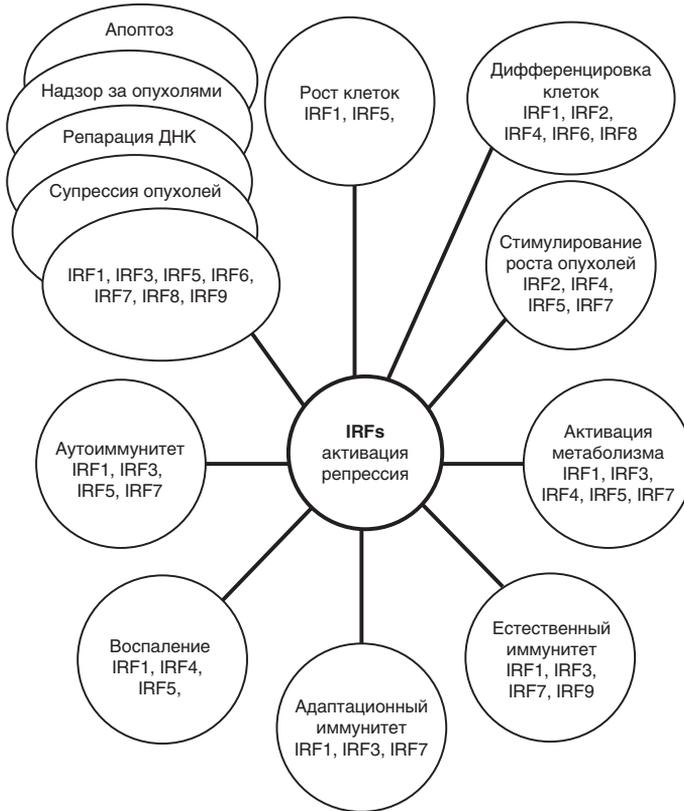


Рис. 6-1. Члены семейства интерферон-регулирующих факторов: роль в иммунитете, онкогенезе и метаболизме

Механизмы индукции интерферона

По современным представлениям вслед за вирусной инфекцией эпителиальных и фибробластных клеток происходит индукция ИФН I типа в 3 фазы. **В первой фазе**, или **в фазе сенсibilизации**, сенсоры врожденного иммунитета, известные как PRRs, взаимодействуют с консервативными вирусными последовательностями PAMPs. При связывании с молекулярным образом структуры, ассоциированным с патогеном (PAMP), рецепторы димеризуются, связываются с адаптерными белками и формируют мультибелковые супрамолекулярные комплексы, через которые и осуществляется передача сигнала от рецепторов до клеточного ответа. Получены данные, что в результате сенсинга TLR бактериальных продуктов активированными рецепторами рекрутируются адаптерные белки TRIF (*TIR domain-containing adaptor inducing interferon-beta* — TIR-домен-содержащий адаптерный белок, индуцирующий ИФН-β) или MyD88 (*Myeloid differentiation primary response gene 88*), которые относятся к группе TIR (*Toll-interleukin-1 receptor*) домен-содержащих белков, участвующих в передаче сигнала от TLR. Далее сигнальный каскад следует в направлении рецептор-ассоциированных киназ, подобных IRAK (*interleukin-1 receptor-associated kinase 4* — киназа, ассоциированная с рецептором интер-

лейкина-1), TAK1 (*transforming growth factor- β -activated kinase*) и TBK1 (*TANK binding kinase 1* — TANK-связывающая киназа 1), которые индуцируют фосфорилирование ключевых транскрипционных факторов (IRF3, IRF7, NF- κ B), которые, в свою очередь, взаимодействуют с соответствующими регионами промоторов и индуцируют транскрипцию генов ИФН I типа. Сходная активация NF- κ B происходит в NOD-пути, где киназы RIP2 (*receptor-interacting protein 2*) и TAK1 участвуют в деградации ингибиторного компонента I κ B α (*nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha*). В RLR-пути, RIG1, MDA-5 и LCP2 определяют вирусную РНК и активируют митохондриальный антивирусный сигнальный белок (MAVS, также известный как VISA или CARDIF). Этот белок, в свою очередь, активирует IRF3, IRF7, NF- κ B, cJUN/ATF2 (*activating transcription factor 2*) и CBP/p300 (*cAMP response element-binding protein/E1A binding protein p300*), которые инициируют экспрессию ИФН I типа. Транскрипция гена ИФН- β зависит от NF- κ B, в то время как транскрипция генов ИФН- α , по-видимому, происходит независимо от NF- κ B и осуществляется с участием IRFs.

Сигнальные пути паттернраспознающих рецепторов представлены на рис. 6-2.

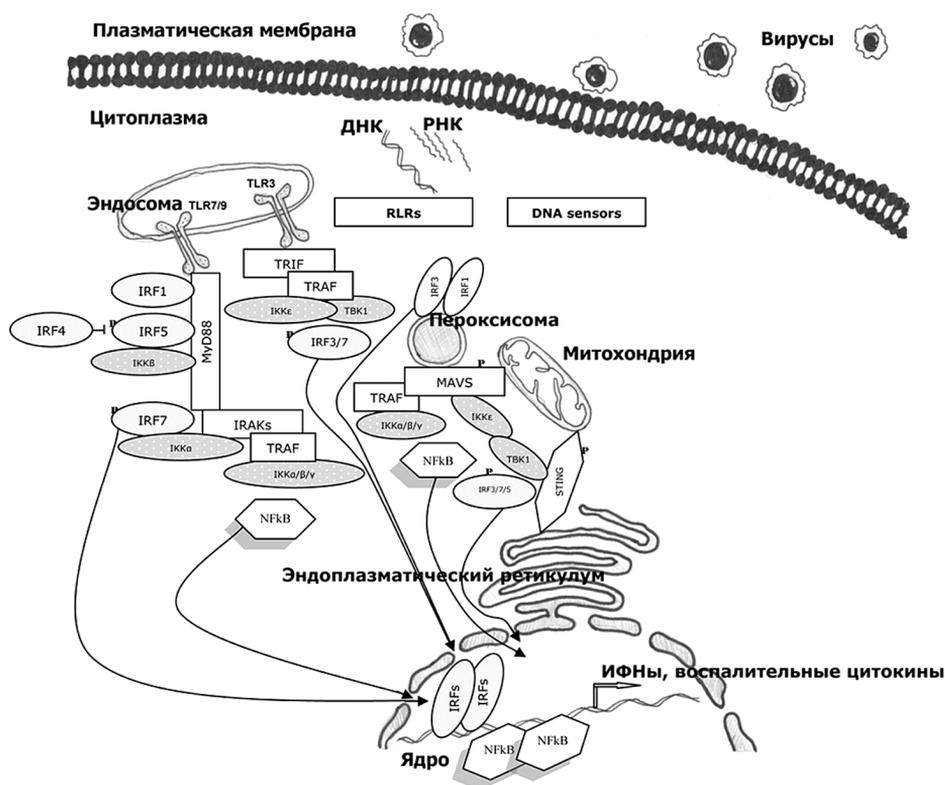


Рис. 6-2. Сигнальные пути паттернраспознающих рецепторов — от распознавания вирусов до активации интерферон-регулирующих факторов: IKK — ингибитор κ B-киназы; STING — стимулятор генов интерферона; TRAF — сигнальный фактор, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли

Механизмы действия интерферона

Во второй, или индуктивной фазе секретируемый ИФН I типа в качестве лиганда связывается с гетеродимерным трансмембранным рецептором клеточной поверхности, состоящим из субъединиц IFNAR1 и IFNAR2. Первая связывает лиганд, в то время как последняя модифицирует рецептор в более высокое состояние аффинитета. Рецептор ИФН I типа конститутивно экспрессируется во всех клетках, в то время как синтез ИФН I типа значительно отличается во всех клеточных типах. ИФН II типа представлен единственным членом — ИФН- γ , который первично продуцируется антиген-активированными T- и NK-клетками; макрофаги секретируют этот цитокин только в определенных ситуациях. Рецептор для ИФН- γ образуется из двух полипептидов IFNGR1 и IFNGR2, которые экспрессируются во всех клеточных типах. IFNGR1 связывается с лигандом, в то время как IFNGR2 обеспечивает специфичность сигнала. Поскольку биологически активный ИФН- γ является гомодимером, активный сигнальный комплекс является гетеротетрамером, состоящим из 2 копий IFNGR1 и IFNGR2. ИФН III типа экспрессируются только в определенных эпителиальных клетках и связывают различные рецепторы, образованные с помощью лиганд-связывающей субъединицы IFNLR1 (IL28RA) и сигнал-трансдуцирующей субъединицы IL10R2.

Несмотря на различия в рецепторах, ИФНы I и III типов индуцируют сходные целевые гены. Лиганд-связанные ИФН-рецепторы активируют генную экспрессию через Янус-тирозинкиназу (JAK) — пути сигнального трансдуктора и активатора транскрипции (STAT). JAKs — нереперторные тирозинкиназы, состоящие из JAK1, 2 и 3 и TYK2 и ассоциированные с рецепторами цитокинов и/или ростовых факторов. Для передачи ИФН-сигнала требуются, по крайней мере, 2 JAK для продуктивного ответа. Например, рецепторам для ИФН I и III типов для сигналинга в человеческих клетках необходимы TYK2 и JAK1. IFNGR для сигнальной трансдукции требуются JAK1 и JAK2. Активированные JAKs на полипептидах рецепторов фосфорилируют специфические тирозиновые остатки, которые и являются местом стыковки (*docking sites*) для STAT белков. STATs затем фосфорилируются с помощью JAKs по специфическому остатку тирозила (Y⁷⁰¹ на STAT1, Y⁶⁸⁵ на STAT2 и Y⁷⁰⁵ на STAT3). Фосфорилированные STATs диссоциируют от рецептора, формируют димеры и входят в ядро. В путях, индуцированных ИФН I и III типов, активируемые STAT1 и STAT2 формируют гетеродимер, в то время как в пути, индуцируемом ИФН II типа, активированный STAT1 формирует гомодимер. К гетеродимеру STAT1–STAT2 при транскрипционной активации путей сигналинга с помощью ИФН I и III типа присоединяется non-STAT-белок IRF9 (также известный как p48/ISGF3 γ). Этот белок, как уже упоминалось ранее, принадлежит к транскрипционным факторам — семейству IRF. Хотя белок IRF9 имеет ДНК-связывающий домен, он слабо связывается с ДНК и не способен активировать ИФН-индуцируемую транскрипцию без ассоциации с STAT1–STAT2 комплексом. Комплекс STAT1–STAT2–IRF9, известный как ISGF3, связывается с ИФН-стимулированным элементом (ISRE), представленным в промоторных регионах многих генов. Также гомодимеры STAT1 связываются с гамма-ИФН-активированным сайтом, представленным в промоторных регионах некоторых генов. Активация STAT в ответ на ИФНы

заканчивается при индукции JAK-ингибирующих белков, белков-супрессоров цитокинового сигналинга, чьи гены индуцируются STATs.

Известно, что отдельно от STAT1 ИФН- α активирует STAT3. Сообщалось, что в некоторых линиях клеток лимфомы STAT3 действует как адаптор для IFNAR, чтобы задействовать и активировать путь фосфатидил-инозитол-3-киназы. ИФН- α также активирует путь p38MAPK, хотя точная мишень неясна. К тому же в гематопоетических линиях клеток человека с помощью ИФН- α активируются и некоторые другие сигнальные молекулы, отличные от JAK-STAT. Самыми важными при этом являются активация мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) и ее нижележащие факторы, такие как рибосомальная S6-киназа и eIF4E-BP (*eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1*), которые контролируют трансляцию продуктов ISG. ИФН III типа также активируют JAK-STAT-путь. IL10R2 ассоциируется с TYK2, и IFNLR1 связывается с JAK1. При связывании лиганда субъединица рецептора IFNLR1 фосфорилируется по остаткам тирозила Y³⁴³, Y⁴⁰⁴ и Y⁵¹⁷. ИФН- λ активирует STAT3 и STAT5 в некоторых типах клеток, но биологические последствия такой активации неясны. ИФН III типа также активируют все 3 основных MAP киназы (*mitogen-activated protein kinase*), ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinase* — внеклеточная регулируемая киназа), JNK (*c-Jun N-terminal kinase* — c-Jun N-концевая киназа), p38 и сигналинг PI3K (*phosphoinositide 3-kinases*). ИФН I, II и III типов обеспечивают быструю защиту во время ранних стадий вирусных, бактериальных или патогенных инфекций. На рис. 6-3 показаны механизмы сигналинга ИФН-стимулированных путей.

В третьей фазе, или фазе амплификации, ИФН- α/β индуцирует большинство ISG, экспрессия которых ограничивает репликацию и распространение вирусов. ИФН аутокринно и паракринно стимулируют сотни генов, вовлекаемых в противовирусную защиту различных типов клеток, а также влияют на различные процессы жизнедеятельности клеток, включая клеточную миграцию, метаболическое репрограммирование, восстановление тканей, и регуляцию адаптивного иммунитета. Эти гены координированно и одновременно регулируются через дифференциальную экспрессию и посттрансляционную модификацию относительно небольшого числа транскрипционных факторов, которые действуют вместе с транскрипционными корегуляторами и хроматин-модифицирующими комплексами внутри стимулированных клеток.

Один из основных хорошо описанных механизмов действия ИФН заключается в индукции синтеза дсРНК-зависимой протеинкиназы R (PKR — *protein kinase RNA-activated*) и олигоаденилатсинтетазы (OAS — *oligoadenylate synthetase*). Индуцируемая ИФНом PKR является внутриклеточным сенсором дсРНК и вызывает противовирусный эффект посредством ингибирования трансляции белка. PKR содержит несколько функциональных доменов, таких как дсРНК-связывающий домен в N-конце, и киназный домен в C-конце. PKR активируется при связывании с дсРНК, что приводит к аутофосфорилированию, гомодимеризации и субстратной киназной активности. PKR фосфорилирует α -субъединицу eIF-2 — фактора инициации белкового синтеза, и тем самым ингибирует синтез белка. Неактивная OAS экспрессируется конститутивно в низкой концентрации в цитоплазме большинства типов клеток, однако ее концентрация значительно возрастает при индукции ИФН. OAS становится активной при взаимодействии с дсРНК и вызывает синтез 2'-5'-олигоаденила-

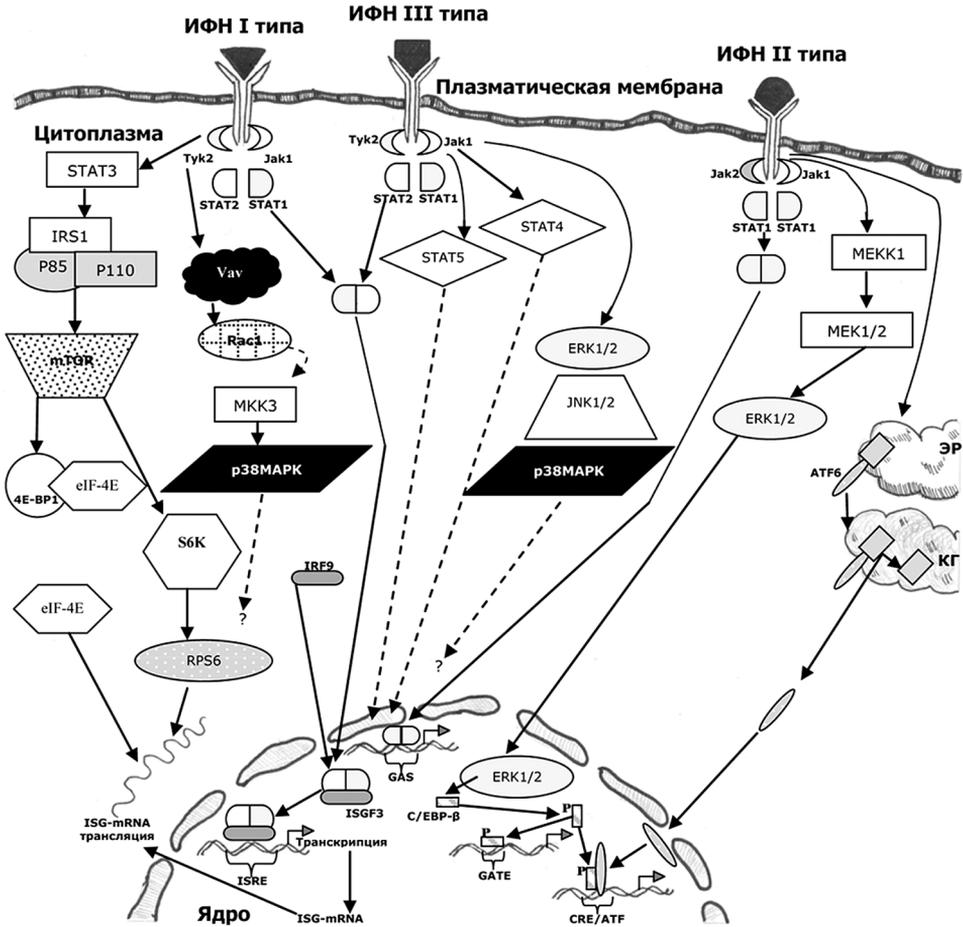


Рис. 6-3. Интерферон-индуцируемые сигнальные пути: ATF6 — активирующий транскрипционный фактор 6; CRE/ATF — транскрипционные факторы; eIF-4E — фактор инициации эукариотической трансляции-4E; 4E-BP1 — связывающий белок eIF-4E; GATE — интерферон- γ -активированный элемент транскрипции; IRS — субстрат рецептора инсулина; JNK, MAPK — митоген-активированная протеинкиназа; MEKK1 — MAP/ERK киназа киназа 1 (MAPK/ERK kinase kinase), также известна как MAP3K; MEK1 — MAP/ERK киназа 1; MKK — MAP киназа киназа; Rac1 — Ras-related C3 botulinum toxin substrate; RPS6 — рибосомальный белок S6; S6K — рибосомальный белок S6 киназа; Jak1 и Jak2 — Янус-киназы 1 и 2, Tyk2 — тирозинкиназа 2; Vav — сигнальный белок; ЭР — эндоплазматический ретикулум; КГ — комплекс Гольджи

тов, которые связывают и активируют рибонуклеазу L. Активация рибонуклеазы L приводит к деградации клеточной и вирусной РНК и индукции апоптоза через деградацию рРНК. Врожденный иммунный ответ вызывается также и в отсутствии ИФН-продукции вслед за вирусным проникновением. IRF3 играет важную роль во время такого ответа, так как его активация прямо индуцирует ISG, которые способны индуцировать антивирусное состояние. Кроме того, в антивирусный ответ также вовлекаются члены семейства фосфатидил-инозитол-3-киназы, однако этот ответ не зависит от TLR или RIG-1.

МЕДИЦИНСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ИНТЕРФЕРОНОВ

В табл. 6-2 показаны наиболее широко используемые в настоящее время препараты ИФН. Современный фармацевтический рынок представлен десятками созданных к настоящему времени препаратов этого типа.

Существующие медицинские препараты ИФН делятся по типу активного компонента на ИФН- α , - β , - γ , а по времени создания и происхождению — на природные человеческие лейкоцитарные ИФН (I поколение) и рекомбинантные ИФН (II поколение), полученные с помощью методов биотехнологии. В клинической практике используется два основных типа интерферонов человека: I тип — ИФН-альфа и -бета и II тип — ИФН-гамма.

Таблица 6-2

Основные медицинские препараты интерферонов

Типы ИФН	Препараты
<i>Природные интерфероны (I поколение)</i>	
Альфа	Альфаинтерферон [®] , Веллферон [®] , интерферон альфа (Интерферон лейкоцитарный человеческий [▲]) лиофилизированный, Сверофор [®] , Эгиферон [®]
Бета	Ферон [®] , Фрон [®]
<i>Рекомбинантные интерфероны (II поколение)</i>	
Альфа	Интерферон альфа-2b (Альфарона [▲]), Берофор [®] , интерферон альфа-2b (Виферон [▲]), интерферон альфа-2b + таурин (Генферон [▲]), интерферон альфа-2b (Гриппферон [▲]), интерферон альфа-2 (Интераль-П [▲]), Интерген [®] , интерферон альфа-2b (Интрон А [▲]), Липферон [®] , Липинт [®] , интерферон альфа-2b (Реаферон-ЕС [▲]), интерферон альфа-2b (Реальдирон [▲]), Реколин [®] , интерферон альфа-2a (Роферон А [▲]), ПЭГ-интерфероны*: цепэгинтерферон альфа-2b (Альгерон [▲]), пэгинтерферон альфа-2b (ПегАльтевир [▲]), пэгинтерферон альфа-2a (Пегасис [▲]), пэгинтерферон альфа-2b (ПегИнтрон [▲])
Бета	Интерферон бета-1a (Авонекс [▲]), интерферон бета-1b (Бетаферон [▲]), интерферон бета-1a (Генфаксон [▲]), интерферон бета-1a (Ребиф [▲]), Интерферон бета-1b человеческий рекомбинантный (рЧИФН-бета) [®] , интерферон бета-1b (Инфибета [▲]), Рометал [®] , интерферон бета-1b (Ронбетал [▲])
Гамма	Интерферон гамма (Ингарон [▲]), Имукин [®]

* ПЭГ-интерфероны — рекомбинантные препараты ИФН- α , модифицированные полиэтиленгликолем, что повышает длительность циркуляции ИФН в периферической крови.

ИФН- α и ИФН- β оказывают выраженное противовирусное действие, блокируя синтез вирусных белков и подавляя другие этапы их репродукции. ИФН- α активно воздействует на иммунциты (НК-клетки, Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги и гранулоциты), а также усиливает экспрессию мембранных антигенов I и II классов комплекса гистосовместимости (HLA).

Биодоступность интерферонов достигает 80%, а период полувыведения для ИФН- α составляет около 2 ч, для ИФН- β — 8–10 ч, а для ИФН- γ — 0,5 ч.

Кроме моновалентных препаратов ИФН созданы комбинированные препараты, в состав которых, помимо ИФН, входят дополнительные компоненты, улучшающие их фармакодинамику и повышающие их эффективность.

Так, интерферон альфа-2b (Виферон[▲]) — комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат, состоящий из рекомбинантного альфа ИФН, витаминов Е и С; применяется в виде ректальных суппозиторий, мази и геля. В состав препарата интерферона альфа-2b (Гриппферона[▲]) вхо-

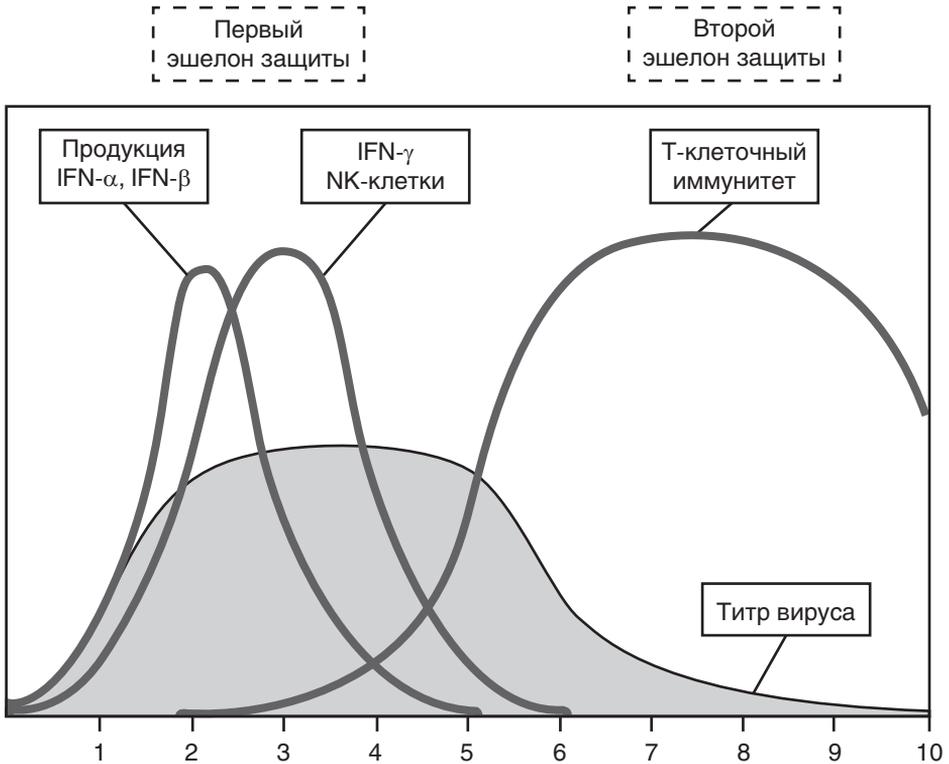


Рис. 6-4. Активация интерферона и иммунитета в ответ на вирусное инфицирование

дит рекомбинантный альфа-ИФН, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид и трилон Б. Применяется в виде назальных капель и спрея дозированного для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ у детей (с 0 лет) и взрослых.

В последние годы отмечаются расширение масштабов использования рекомбинантных ИФН и резкое сокращение применения природных препаратов, что связано с дефицитом сырья (донорская кровь) для производства последних и с высокой стоимостью конечного продукта.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРФЕРОНОВ

На рис. 6-4 представлена классическая схема основных этапов развития интерферонового и иммунного ответа при вирусном инфицировании.

Как видно из рисунка, ИФН занимают ключевое место в формировании двух основных уровней защиты от вирусных инфекций. Первый уровень обеспечивают ИФН I типа (альфа и бета), а второй — интерферон II типа (гамма) и NK-клетки. Стимуляция ИФН-гамма и Т-клеточного иммунитета происходит на более поздних стадиях развития инфекции. При легком течении заболевания первого уровня защиты достаточно для подавления инфекционного процесса. При тяжелых формах инфекций «прорыв» в первом уровне защиты организма компенсируется активацией второго уровня защиты.

Спектр заболеваний, чувствительных к ИФН, чрезвычайно широк. Условно его можно разделить на три большие группы: вирусные инфекции,

онкологические заболевания и другие виды патологии. Наиболее широко испытаны различные лекарственные формы природных и рекомбинантных ИФН- α , опыт клинического использования которых насчитывает более 30 лет. ИФН- β применялись по более узким показаниям (рассеянный склероз, меланомы, глиомы, ювенильный папилломатоз). В табл. 6-3 сведены воедино данные о спектре заболеваний, при которых доказана клиническая эффективность ИФН.

Таблица 6-3

**Эффективность клинического использования препаратов интерферонов
при вирусных инфекциях**

Нозологическая форма	Эффективность использования
Грипп и другие ОРВИ	Для экстренной профилактики ОРВИ, особенно в группах риска (дети, лица пожилого возраста), при РС-инфекциях у детей раннего возраста с лечебной целью используют введение ИФН
Герпес генитальный, опоясывающий лишай	Заметное сокращение сроков рецидива, уменьшение болей, увеличение межрецидивных периодов. У больных, получающих иммунодепрессанты, на фоне интерферонотерапии опоясывающий лишай наблюдается в 3 раза реже
Кератиты и кератоконъюнктивиты (герпетические и аденовирусные)	Местное назначение препаратов ИФН снижает тяжесть и сокращает длительность заболевания
Цитомегаловирусная инфекция при СПИДе и после трансплантации почек и костного мозга	Для профилактики цитомегаловирусных пневмоний и гепатитов
Вирусные гепатиты (острые и хронические формы гепатитов В, С)	Выраженный клинический эффект. В тяжелых случаях — уменьшение интенсивности и продолжительности интоксикации. Снижение частоты летальных исходов до 60%, исчезновение маркеров вирусной репликации HBs- и HBe-антигенов, специфической ДНК-полимеразы и других, нормализация показателей активности сывороточных трансаминаз
Папилломавирусные инфекции	При местном использовании ИФН наблюдается достоверный клинический эффект (исчезновение папиллом)
Генитальные бородавки и остроконечные кондиломы	Полное рассасывание бородавок через 6–10 нед после начала лечения (50–100% случаев)
Папилломатоз гортани	После удаления папиллом доказана эффективность интенсивной интерферонотерапии
Подострый склерозирующий панэнцефалит	Различная степень клинического улучшения при введении ИФН в спинномозговой канал или в желудочки мозга
СПИД	Нормализация иммунологических параметров, снижение остроты течения инфекции более чем в 50% случаев, исчезновение сывороточных маркеров заболевания. Эффект в отношении саркомы Капоши, ассоциированной со СПИДом, достигает 32–50%. Показана комбинированная терапия с анти-ВИЧ-препаратами

Как видно из таблицы, препараты ИФН используются при наиболее распространенных острых и хронических вирусных инфекциях; гриппе и других ОРВИ, различных герпетических заболеваниях (кератиты и кератоконъюнктивиты, герпес гениталий, опоясывающий лишай), но особенно широко при гепатитах. Показана, но менее изучена эффективность ИФН при СПИДе, папилломавирусных инфекциях (остроконечные кондиломы, ювенильный папилломатоз гортани, бородавки и др.), кори, эпидемическом паротите и бешенстве. Получены положительные результаты применения ИФН при вирусных осложнениях после пересадки органов, при гнойно-септических заболеваниях новорожденных, постнатально приобретенных цитомегаловирусной инфекции, эпидемическом паротите, рассеянном склерозе и различных бактериальных заболеваниях.

В последние годы все большее внимание привлекает **ИФН II типа (гамма)**, который, как известно, относится к числу важнейших факторов регуляции и контроля клеточного иммунитета. Получены данные о способности ИФН-гамма заметно повышать эффективность профилактики и лечения вирусных инфекций, в отношении которых уже давно используются ИФН I типа. В настоящее время, когда отечественный интерферон-гамма — **Ингарон[®]** — стал доступен практическому здравоохранению, его применение может серьезно повысить эффективность интерферонотерапии.

ОСНОВНЫЕ ИТОГИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ ПРИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Грипп

ИФН I типа являются значимой составляющей комплексной терапии гриппа. Кроме гриппа, они используются также для экстренной профилактики других ОРВИ (рино-, корона-, аденовирусных инфекций), а также для защиты групп риска (дети, лица пожилого возраста, медработники и др.)

У больных, получавших ИФН, отмечено сокращение длительности лихорадочного периода и синдромов ларингита, трахеита, бронхита по сравнению с больными, получавшими традиционную терапию.

При гриппе препараты ИФН широко используются в различных лекарственных формах: капли, мази, гели, ингаляции, свечи, инъекции. Продолжительность лечения, дозы и лекарственная форма препарата определяются целью применения (профилактика или лечение) и тяжестью заболевания.

ИФН II типа. В результате испытаний, проведенных в НИИ гриппа, было показано, что ИФН- γ проявляет противовирусную активность в отношении различных штаммов вируса гриппа (в том числе гриппа птиц и свиней). Учитывая тот факт, что вирусы гриппа могут подавлять продукцию ИФН I типа, для профилактики и лечения гриппа человека уместно применение ИФН II типа.

Ранее нами была показана перспективность комбинированного использования двух основных классов ИФН (альфа и гамма) при лечении гриппа. Клинические исследования показали, что комплексное применение этих препаратов ИФН при гриппе приводит к ослаблению тяжести течения инфекционного процесса, укорочению времени заболевания и предотвращает развитие тяжелых осложнений.

Герпес

Включение препаратов ИФН в комплексную терапию больных рецидивирующим генитальным герпесом улучшает клиническое состояние больных и нормализует показатели иммунного и ИФН-статусов.

ИФН I типа сокращают частоту, продолжительность и остроту рецидивов. При раннем назначения препаратов ИФН лечебный эффект удается получить у 66% больных герпетическим кератитом, у 75% — генитальным герпесом, у 80% — герпесом зостер.

ИФН II типа, используемые в комплексной терапии больных рецидивирующим генитальным герпесом и папилломавирусной инфекцией, также приводят к улучшению состояния больных, уменьшению продолжительности и остроты рецидивов и к более быстрому клиническому выздоровлению пациентов.

Вирусные гепатиты

Механизм действия ИФН при вирусном гепатите (ВГ) связан с противовирусным и иммуномодулирующим эффектами, благодаря чему, с одной стороны, достигается подавление репликации вируса (снижение адсорбции, ингибция депротенинизации, индукция клеточных нуклеаз и протеаз, стимуляция интерферогенеза), с другой — стимуляция иммунной системы (увеличение НЛА гепатоцитов, амплификация киллерных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов и продукция нейтрализующих антител).

ИФН I типа являются мировым стандартом лечения вирусных гепатитов. Используются высокие дозы (миллионы единиц) ИФН в сочетании с этиотропными химиопрепаратами. Стандартом лечения гепатитов В и С стало применение ИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с нуклеозидными антиметаболитами (ламивудин, рибавирин соответственно), которые заметно усиливают эффективность действия ИФН. Так, комбинированная терапия ИФН с рибавирином позволила более чем в 2 раза снизить вирусную нагрузку у больных хроническим гепатитом С.

Острые вирусные гепатиты

Показанием для назначения ИФН-терапии являются легкие и среднетяжелые формы ОВГ В с высокой активностью инфекционного процесса, длительной персистенцией HBsAg, HBeAg, анти-Hbcor IgM, ДНК ВГ В и длительного отсутствия их сероконверсии.

ИФН-терапия, примененная в ранние сроки ОВГ В (до 7-го дня желтухи) в дозе 2 млн МЕ/сут в течение 10 дней оказывала положительное влияние на клиническое течение болезни и динамику лабораторных показателей. Лечебный эффект выражается в снижении интоксикации, числа и остроты осложнений и нейтрализации вируса-возбудителя. Наблюдались более быстрое снижение интоксикации, сокращение длительности желтушного периода, сроков персистенции HBsAg, частоты суперинфекций, синтеза простагландинов, повышение цитотоксичности ЕКК, что, в свою очередь, обеспечивало более быструю элиминацию HB-вируса.

Хронический вирусный гепатит В

При разработке ИФН-терапии ХВГ В были апробированы различные схемы применения ИФН I типа. Оказалось, что наиболее эффективным оказался длительный (до года) курс лечения в дозе 3–5 млн МЕ внутримышечно

3 раза в неделю, который переносился больными вполне удовлетворительно. Как показали исследования, такая длительная ИФН-терапия приводит к полной ремиссии у 37,5% больных. У остальных больных она дает лишь кратковременный эффект.

На ИФН-терапию лучше отвечали больные ХВГ В с длительностью болезни до 2 лет, перенесшие ранее ОВГ В с отсутствием признаков цирроза печени и тяжелых сопутствующих заболеваний (наркомании, коинфекции гепатита D).

Хронический вирусный гепатит С

Основанием для проведения противовирусной терапии ХВГ С является:

- активный гепатит без признаков цирроза;
- выявление РНК ВГ С в крови;
- постоянно повышенный уровень АЛТ.

Максимальные результаты достигаются при лечении больных с невысоким уровнем виремии и гиперферментемии.

Несмотря на существующие показания и противопоказания к ИФН-терапии, каждый больной требует индивидуального подхода, а назначенное лечение препаратами ИФН должно быть осмотрительным и обоснованным. Учитывая этот факт, весьма актуальным остаются разработка комбинированной терапии и поиск новых противовирусных химиопрепаратов, эффективных при лечении инфекции ВГ С.

Показано, что ИФН могут дать эффект примерно в 50% случаях ХВГ С, причем лучше поддаются лечению больные, инфицированные вирусами с генотипами II (1a) и III (2a), чем больные, инфицированные вирусами с генотипами I (1b) и IV.

ИФН II типа лишь недавно был апробирован для терапии хронического гепатита В. При монотерапии он оказался малоэффективен. В последующем была апробирована схема лечения, сочетающая ИФН I и II типов. Предполагается, что ИФН II типа повышает иммунный ответ, в то время как ИФН I типа проявляют противовирусную активность. В целом комбинация интерферонов I и II типов, как и в случае с гриппом, приводит к достоверному усилению противовирусного и иммуностимулирующего эффектов.

Критериями эффективности является исчезновение РНК ВГ С, а также нормализация АЛТ и АсАТ в течение 6 мес после завершения курса лечения. Максимальный эффект (до 60%) отмечен при лечении острого ВГ С в ранние сроки после заражения.

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека

ИФН I типа используются как дополнительный компонент базисной терапии. Однако до сих пор не существует четких показаний для применения ИФН при ВИЧ-инфекции и данных об их эффективности. Исключение составляют лишь положительные результаты применения ИФН- α для лечения ВИЧ-ассоциированной саркомы Капоши.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНОВ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

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 злока-

чественных новообразованиях крови (лейкемии, лимфомы, миеломы, тромбоцитопении и др.). Достаточно высокий эффект интерферонотерапии (30–70%) наблюдался при солидных опухолях (карциномы, глиомы, меланомы).

В основе антитуморогенных эффектов лежат антипролиферативные и иммунокорректирующие эффекты ИФН. При этом важную роль играет усиление активности цитотоксических Т-лимфоцитов, макрофагов и НК-клеток.

В клинической практике наиболее популярны ИФН-альфа и ИФН-гамма. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проф. С.Л. Гуроровым изучался противоопухолевый эффект ИФН-альфа. Особенно важным являются антипролиферативное действие ИФН в отношении клеток-мишеней, способность ИФН- α индуцировать реверсию трансформированного или злокачественного фенотипа к «нормальному». Известно, что ИФН- α оказывает обратимое блокирующее действие на дифференцировку злокачественных клеток.

Установлено, что наибольшая эффективность лечения ИФН при солидных опухолях достигается при метастазах рака почки, в меньшей степени — при меланоме, нейроэндокринных опухолях, саркоме Капоши и др. Показано, что при метастазах рака почки исходное состояние иммунного статуса больного играет более существенную роль в достижении лечебного эффекта, чем изменение его показателей в процессе лечения ИФН- α .

Имеются данные о преодолении ИФН- α множественной лекарственной устойчивости, обусловленной гиперэкспрессией гена множественной лекарственной устойчивости *MDR-1*, что особенно важно для метастазов рака почки. При этом механизм повышения чувствительности опухоли к цитостатикам не связан с геном *MDR-1*.

Большой интерес привлекает антиангиогенный эффект ИФН- α . Известно, что неоангиогенез играет ключевую роль в метастазировании рака почки. Данные об успешном применении ИФН- α при гемангиомах, саркоме Капоши, а также угнетение пролиферации эндотелиальных клеток и фибробластов свидетельствуют об антиангиогенном эффекте ИФН- α .

ИФН- γ перспективен для лечения меланомы кожи. Известно, что антипролиферативный эффект ИФН- γ более выражен, чем таковой у ИФН- α или ИФН- β . Тем не менее роль ИФН- γ в лекарственном лечении злокачественных опухолей до последнего времени остается малоизученной, несмотря на явную привлекательность цитокина. С учетом возможного синергизма противоопухолевое действие ИФН- γ и химиопрепаратов дальнейшее клиническое изучение их совместного применения представляется актуальным.

ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНОВ

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Синтез собственного (эндогенного) ИФН, в сущности, является одной из самых ранних реакций врожденного иммунитета. Способностью индуцировать ИФН, как оказалось, обладают тысячи различных соединений и в первую очередь практически все известные вирусы, многие микроорганизмы (бактерии, риккетсии, микоплазмы, хламидии), продукты из них, природные полифенолы и широкий круг синтетических соединений. Однако подавляющее большинство индукторов интерферона (ИИ) нельзя исполь-

зовать для медицинского применения из-за их токсичности, антигенности, инфекционности, алергизирующих, канцерогенных свойств и других серьезных побочных эффектов.

Создание отечественными учеными новой перспективной группы анти-вирусных препаратов, относящихся к индукторам эндогенного ИФН, органично дополнило начатое ранее использование в клинической практике экзогенных ИФН. Подобный альтернативный подход существенно расширял возможности интерферонотерапии. Основными требованиями при создании клинически пригодных ИИ были специфическая активность, низкая токсичность, отсутствие мутагенности, канцерогенности, эмбриотоксичности. Для 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.

ИИ представляют собой весьма «пестрое» по составу семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений. 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 (табл. 6-4).

Таблица 6-4

Индукторы интерферона

Химическая природа	Препарат (коммерческое название)
<i>Синтетические соединения</i>	
Низкомолекулярные: флуореноны, акриданоны	Тилорон (Амиксин [♣]), меглюмина акридонацетат (Циклоферон [♣]), оксогидроакридинацетат натрия (Неовир [♣])
Полимеры (дсРНК)	Поли(И)поли(С), Поли(А)поли(У) — Полудан [♣]
<i>Природные соединения</i>	
Полифенолы	Мегосин [♠] , Кагоцел [♣] , Гозалидон [♠]
Полимеры (дсРНК)	Ларифан [♠] , рибонуклеат натрия (Ридостин [♣])

Все указанные в таблице препараты имеют высокий химиотерапевтический индекс и пригодны для профилактики и лечения вирусных инфекций, а также других заболеваний. Широкое клиническое использование ИИ различной природы показало, что их активность в целом совпадает с ранее выявленной активностью экзогенных интерферонов. Действительно, клиническое применение ИИ касается гриппа и других ОРВИ, герпеса, вирусных гепатитов, энцефалитов, бешенства и других инфекций.

Одним из достоинств ИИ является формирование в организме длительной антивирусной резистентности. Сформировавшаяся на длительный период резистентность не может быть объяснена только действием эндогенного ИФН, синтезированного в ответ на введение индуктора, так как ИФН выводится из организма гораздо раньше. По-видимому, она является следствием непосредственного влияния ИИ на клеточный и гуморальный иммунитет, что требует дальнейшего изучения.

Клинически наиболее перспективными являются низкомолекулярные препараты — Кагоцел[♣], меглюмина акридонацетат (Циклоферон[♣]) и тилорон

(Амиксин[▲]), а также некоторые высокомолекулярные природные и синтетические полимеры — Ларифан^φ, рибонуклеат натрия (Ридостин[▲]), Полудан[▲]. Все они имеют свои «точки приложения» в иммунной системе. Например, среди наиболее изученных отечественных низкомолекулярных ИИ тилорон (Амиксин[▲]) вызывает медленную продукцию ИФН Т-лимфоцитами, а меглюмина акридонат (Циклоферон[▲]) — быструю продукцию ИФН В-лимфоцитами.

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 вызывает синергический или потенцирующий эффект. Индукторы заметно различаются по способности инициировать синтез ИФН в различных органах (мозг, легкие, печень, селезенка и др.). Это в конечном счете определяет тактику их использования при разных вариантах органной патологии. Индукторы не только «включают» систему ИФН, но, подобно ИФН, вызывают образование провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Это очень важное обстоятельство позволяет считать данные препараты биорегуляторами цитокиновой сети. На модели ВИЧ-инфекции нами было показано, что меглюмина акридонат (Циклоферон[▲]) нарушает нормальное размножение вируса таким образом, что формируются так называемые «дефектные интерферирующие частицы», которые не способны заражать клетки, но могут вызывать, подобно индукторам, синтез ИФН.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА

Накопленные к настоящему времени данные показывают, что ИИ дсРНК — Ларифан^φ, Полудан[▲], рибонуклеат натрия (Ридостин[▲]), являются поликлональными стимуляторами, так как способны вызывать синтез ИФН у широкого круга клеточных популяций, включая клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы, гранулоциты, нейтрофилы, клетки эндотелия и фибробласты. В ответ на дсРНК Т-клетки синтезируют ИФН только в присутствии макрофагов как вспомогательных клеток. ДсРНК служат активными индукторами ИФН-α и ИФН-β, причем в культурах лимфоцитов они индуцируют синтез преимущественно ИФН-α, а в культурах фибробластов они — активные индукторы ИФН-β. При парентеральном введении большинство дсРНК синтезирует относительно высокие уровни ИФН.

Низкомолекулярные индукторы — акриданоны и флуореноны [меглюмина акридонат (Циклоферон[▲]), тилорон (Амиксин[▲])] также обладают высокой интерферон-индуцирующей активностью, о чем свидетельствуют высокие титры ИФН в ответ на введение этих препаратов в органах, богатых лимфоидной тканью. Универсальной широтой действия характеризуется и их противовирусная активность. Кроме того, низкомолекулярные препараты [меглюмина акридонат (Циклоферон[▲]), тилорон (Амиксин[▲])] способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и поэтому активны при вирусных энцефалитах.

Одно из свойств ИИ — формирование в организме длительной антивирусной резистентности, что не может быть объяснено только действием эндоген-

ного ИФН, синтезированного в ответ на введение индуктора, так как ИФН выводится из организма гораздо раньше. По-видимому, она свидетельствует о существовании у ИИ, помимо индукции ИФН, других (альтернативных) механизмов воздействия на клеточный и гуморальный иммунитет.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА

Двадцатилетний опыт клинического использования ИИ демонстрирует безусловную медицинскую значимость этого нового поколения препаратов, эффективных для профилактики и лечения острых и хронических вирусных инфекций (табл. 6-5). В таблице суммированы результаты клинического использования ИИ, разрешенных для медицинского применения при различных формах инфекционной патологии.

Помимо этиотропного действия, ИИ обладают выраженными иммунокорректирующими эффектами, позволяющими использовать их для терапии заболеваний невирусной этиологии.

В ряде случаев ИИ 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;
- однократное введение индукторов приводит к длительной продукции и поддержанию уровня ИФН в терапевтической концентрации, тогда как для достижения подобного уровня ИФН при использовании экзогенных препаратов из-за короткого периода полужизни (20 мин) требуется многократное их введение в значительных дозах;
- некоторые ИИ обладают уникальной способностью «включать» синтез ИФН в отдельных популяциях клеток и органов, что нередко имеет определенные преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов.

К настоящему времени ИИ заняли достойное место в терапии вирусных инфекций как противовирусные препараты и корректоры иммунитета, обеспечивающие эффективное завершение терапии, предотвращающие хронизацию инфекционного процесса и его рецидивы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 противовирусные «антибиотики» широкого спектра действия, а онкология — наиболее физиологичные антитуморогены.

Препараты ИФН и ИИ обладают универсально широким спектром антивирусной активности и, что особенно существенно, не вызывают формирования резистентных форм вирусов. ИФН синтезируются почти сразу же (первые

Таблица 6-5

Индукторы интерферона, разрешенные для медицинского применения

Название препарата	Форма выпуска	Показания	Производитель
Аллоферон [®]	Лиофилизированный порошок для инъекций во флаконах или ампулах, 1 мл по 0,1; 1 и 10 мг действующего вещества. В упаковке 10 шт.	Хронический рецидивирующий генитальный герпес (ГГ)	ОАО «Аллоферон», Россия
Тилорон (Амиксин) [®]	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,125 г для взрослых и по 0,06 г для детей. В упаковке 5 шт.	Лечение и профилактика гриппа и других ОРВИ, комплексная терапия хламидиозов, герпеса, цитомегаловирусной инфекции, вирусных гепатитов А, В и С	ЗАО «Мастерлек», Россия
Кагоцел [®]	Таблетки по 0,1 г, содержащие 0,012 г действующего вещества	Лечебное и профилактическое средство при гриппе и других ОРВИ, лечебное средство при герпесе	ООО «Ниармедик плюс», Россия
Ларифан [®]	Лиофилизированный порошок для инъекций в ампулах, содержащих 10 мг препарата. Мазь 0,05%, в тубах по 25 г	В качестве терапевтического средства при герпетических заболеваниях и кератоконъюнктивитах	Опытный завод Института микробиологии им. Кирхенштейна, Латвия
Мегосин [®]	Мазь 3% по 10 г в банках	Применяется при простом, опоясывающем и ГГ	ИБОХ, Узбекистан
Оксидигидроақридинилацетат натрия (Неовир) [®]	Ампулы для инъекций, содержащие 12,5% раствора препарата (250 мг активного вещества). В упаковке 5 ампул по 2 мл. Таблетки, покрытые оболочкой, 0,125 г	Лечебное средство при герпесвирусных инфекциях, при остром вирусном гепатите А и хронических гепатитах В и С, а также для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ	ЗАО «Фармасинтез», Россия
Полудан [®]	Флаконы по 5 мл, содержащие по 200 мкг (100 ЕД) лиофилизированного порошка	Применяют у взрослых при герпетическом кератите и кератоконъюнктивите	АО «Верофарм», Россия

Окончание табл. 6-5

Название препарата	Форма выпуска	Показания	Производитель
Рибонуклеат натрия (Ридостин [®])	Лиофилизированный порошок для инъекций в ампулах и флаконах по 8 мг действующего вещества	Для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ (апликации в нос). Терапевтическое средство при герпесе и хламидиозе (внутримышечно), вирусных заболеваниях кожи и слизистых оболочек, кератоконъюнктивитах вирусной и бактериальной этиологии (местные апликации)	НПО «Вектор», Россия
Меглюмина акридонацетат (Циклоферон [®])	Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, по 0,15 г активного вещества, в блистере 20 шт., в упаковке 1 блистер; и в блистере 10 шт., в упаковке 1 или 5 блистеров. Линимент 5% во флаконе 5 мл и 30 мл, по 1 флакону в коробке, 12,5% (0,25 г активного вещества) стерильный водный раствор для инъекций в ампулах по 2 мл по 5 шт. в коробке	Таблетки: профилактика и лечение гриппа и других ОРВИ, терапия герпесвирусных инфекций. Раствор для инъекций: терапия герпетической, цитомегаловирусной и хламидийной инфекции, вирусных гепатитов А, В, С, D. В комплексной терапии нейровирусных инфекций, ВИЧ-инфекций (стадии I–III), кишечных инфекций. В качестве компонента иммунотерапии при вторичных иммунодефицитах различной этиологии. Линимент: герпетические инфекции кожи и слизистых оболочек; неспецифические вагиниты и вагинозы; хронические пародонтиты	НТФФ «ПОЛИСАН», Россия

1–2 ч) после контакта организма с вирусами как немедленный ответ на вирусное инфицирование. Интерфероны эффективно предупреждают самые ранние негативные процессы взаимодействия носителей чужеродной информации (особенно вирусной) с организмом, благодаря чему они заняли достойное место среди современных средств терапии вирусных и онкологических заболеваний.

Как следует из представленных выше данных, почти 50-летний опыт клинического применения ИФН I типа (альфа) и 20-летний — ИФН II типа (гамма) и индукторов ИФН выявили достоверную эффективность данных препаратов для профилактики и лечения ряда наиболее массовых вирусных инфекционных заболеваний (грипп, герпес, гепатит, ВИЧ).

Наиболее сложной была и остается проблема тактики лечения конкретных пациентов, связанная с выбором наиболее эффективных препаратов ИФН и оптимальных доз и схем их применения (рациональная фармакотерапия).

Следует учесть, что многие препараты ИФН являются взаимозаменяемыми, обладая близкими, а иногда сходными противовирусными эффектами. Это дает врачам возможность выбора того или иного препарата. Определяющими при этом служат такие факторы, как индивидуальная переносимость применяемых ИФН, степень чувствительности к ним вирусов-возбудителей, сроки начала терапии, острота заболевания, возраст пациента и состояние его врожденной резистентности (системы интерферонов, комплемента, киллерных клеток, цитокинов, β -ингибиторов и т.д.) и приобретенного иммунитета (клеточные и гуморальные факторы).

В целом знание существующего арсенала препаратов ИФН и их индукторов значительно расширяет возможности профилактики и терапии вирусных инфекций. Вместе с тем возможности перспективного использования этих препаратов еще далеко не исчерпаны.

Гриппферон® — оригинальный препарат рекомбинантного интерферона- α для интраназального применения. Обладает противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Механизм действия основан на свойстве интерферона предотвращать репликацию вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути. Генноинженерное происхождение рекомбинантного интерферона делает его абсолютно безопасным по вирус-контаминации.

Гриппферон® эффективен в отношении инфекций, вызванных вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусами, пикорнавирусами, респираторно-синцитиальными вирусами и др. Показан для экстренной профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у всех категорий пациентов, включая новорожденных детей и беременных женщин.

Препарат выпускается в двух лекарственных формах — капли назальные и спрей назальный дозированный. При первых признаках заболевания Гриппферон® закапывают в нос в возрастной дозировке до 5 раз в день в течение 5 дней.

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.

Данный материал предоставлен на правах рекламы