

Ф. И. Ершов

## Открытие биологического феномена и его последующее научное познание\*

ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи Минздравсоцразвития России, Москва

---

**Краткий очерк, посвященный 55-летней истории изучения интерферонов и вкладу отечественных исследователей в эту проблему**

Ключевые слова: *интерфероны, индукторы интерферонов, противовирусные препараты*

### Discovery and Scientific Investigation of a Biological Phenomenon

F. I. Ershov

Gamaleya Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia

**A brief discussion is devoted to the 55-year long history of interferons and the contribution of domestic researchers to the study of this problem.**

Key words: *interferons, interferon inducers, antiviral preparations*

---

На заре вирусологии в 20-х годах прошлого столетия было обнаружено парадоксальное явление: если животных заражали вирусом одного типа, они становились невосприимчивыми к другим вирусам. Феномен по аналогии с известным физическим явлением был назван **интерференцией** и всесторонне изучен в меру технических возможностей того времени.

С практической точки зрения наибольший интерес представлял вариант интерференции, при котором организм после введения безвредных вирусов становился нечувствительным к последующему заражению смертельно опасными возбудителями. Такой способ защиты от одних вирусов с помощью других принципиально отличался от вакцинации, однако механизмы защитной реакции в случае интерференции долгое время оставались неясными.

Естественно, расшифровка этого феномена могла стать ключом к предупреждению вирусных инфекций, но потребовалось еще почти 30 лет, чтобы открыть механизм, лежащий в основе интерференции. Это было сделано в 1957 г. английским вирусологом Алексом Айзексом и его швейцарским (по-нашему) аспирантом Джоном Линденманом, которые экспериментально доказали, что зараженные вирусом клетки вырабатывают особый белок, обладающий противовирусной активностью [8]. Белок был назван **интерфероном (ИФН)** и вскоре стал объектом изучения многочисленных исследователей в разных лабораториях мира.

Сущность феномена сводилась к следующему. В ответ на вирусное инфицирование в зараженной

клетке дерепрессируются гены интерферонов и синтезируются интерфероны, которые затем выделяются в межклеточное пространство и, прикрепляясь к рецепторам незараженных клеток, защищают их от последующего инфицирования.

**Открытие интерферонов стало одним из великих открытий вирусологии XX века, далеко вышедшее за рамки собственно вирусологии!**

Анализ истории изучения интерферонов позволяет буквально по годам проследить стремительный путь от первоначального простого экспериментального наблюдения к научному объяснению этого феномена и его последующему познанию.

Причиной столь быстрого прогресса была острая потребность в эффективном препарате с широким спектром противовирусного этиотропного действия. Именно это обстоятельство стимулировало во все последующие годы интенсивные научные разработки. Однако была и другая причина. Сам объект исследования – созданный природой универсальный механизм врожденного иммунитета – представлял значительный интерес для теории.

Для удобства изложения историю изучения интерферонов можно разделить на 3 больших периода, каждый из которых длился около 20 лет.

**В первый период** были проведены развернутые исследования общих феноменологических закономерностей продукции и действия интерферона и уста-

---

\*Материалы доклада, сделанного 15 декабря 2011 г. на юбилейном заседании Ученого Совета ФГБУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, посвященном 80-летию акад. РАМН Ф. И. Ершова.

новлена универсальность этого биологического явления. Как оказалось, образование интерферонов является чуть ли не самой первой реакцией врожденного иммунитета на сигнал тревоги, связанный с проникновением в организм вирусов. Доказано, что эта система стала важным приобретением позвоночных (от рыб до человека включительно) и появилась 500 миллионов лет назад.

К первому периоду относятся наши исследования, начатые вскоре после открытия ИФН и проведенные совместно с акад. З. В. Ермольевой. Было обнаружено, что особо опасные арбовирусы VEE, EEE и SFV не только хорошо индуцируют ИФН, но и отличаются высокой чувствительностью к их действию [1].

Позже было показано, что функционирование системы ИФН складывается из строго следующих друг за другом этапов, представляющих собой своеобразную цепную реакцию организма в ответ на внедрение чужеродной информации (рис. 1).

Схематично можно выделить 4 основных звена данной цепочки:

- индукция, или «включение», системы, приводящей к дерепрессии генов ИФН, транскрипции иРНК с их последующей трансляцией;
- продукция – синтез зараженными клетками ИФН  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -типов и секреция их в окружающую среду;
- действие – защита вновь образованными ИФН окружающих клеток от чужеродной информации (вирусы, бактерии и т.д.);
- эффекты – описано более 300 эффектов ИФН. Для медицины наиболее важными являются антивирусные, антимикробные, антипролиферативные (в первую очередь анти опухолевые) и радиопротективные эффекты ИФН.

Глядя на рис. 1, можно легко убедиться, что конечные эффекты ИФН можно получить начиная с 1-го (индукция ИФН) или 2-го (продукция ИФН) звена данной цепочки. Это заключение принципиально важно, поскольку оно, как это будет видно из последующего изложения, определило в дальнейшем стратегию клинического применения индукторов, «включающих» продукцию собственных (эндогенных) ИФН.

**Важным итогом первого периода исследований было получение из лейкоцитов донорской крови первого поколения препаратов ИФН и начало их успешного медицинского применения.**

**Во втором периоде была начата расшифровка структуры ИФН.**

С помощью совершенных методов белковой химии осуществлена очистка и концентрация ИФН вплоть до гомогенности. На рис. 2 можно видеть, как выглядит кристалл ИФН- $\alpha 2$ .

• Далее была определена генная локализация ИФН. На рис. 3 показана локализация в 9-й хромосоме человека ИФН 1-го типа ( $\alpha$  и  $\beta$ ).

• Расшифрована нуклеотидная и аминокислотная [9] последовательность ИФН, что в дальнейшем легло в основу создания аналогов природных или конструкцию искусственно созданных рекомбинантных ИФН.



Рис. 1. Функционирование системы интерферонов.

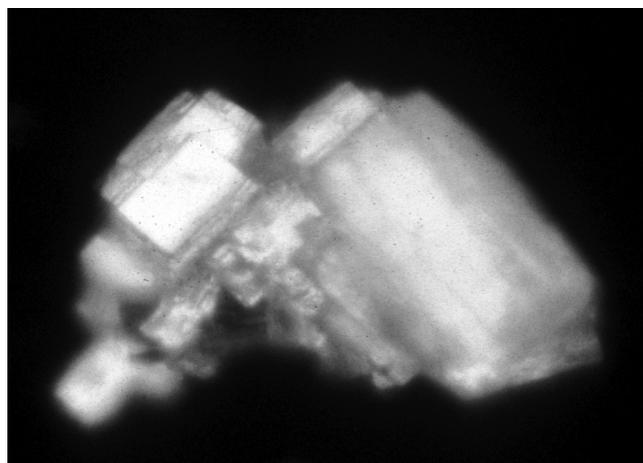


Рис. 2. Кристалл интерферона  $\alpha 2$ .

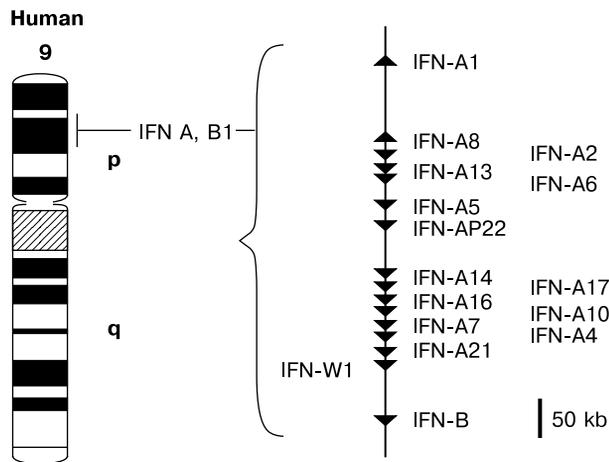


Рис. 3. Локализация генов ИФН 1-го типа на карте 9-й хромосомы человека.

Рис. 4 демонстрирует первичную структуру ИФН- $\alpha 2$ , входящего в настоящее время в состав наиболее распространенных препаратов ИФН.

• Изучены вторичная и третичная структуры ИФН. В частности показало, что молекулы ИФН- $\alpha$  включают последовательность длиной 165 аминокислотных остатков и состоят из 7  $\alpha$ -спиральных доменов, 20 участков  $\beta$ -структуры и  $\beta$ -поворотов спирали, 2 дисульфидных мостов (рис. 5).

Согласно нашей с В. М. Ждановым гипотезе, предложенной четверть века назад, **основной функцией интерферонов являются распознавание, деградация и элиминация чужеродных нуклеиновых кислот** [3].

10                    20                    30                    40                    50

CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAE

60                    70                    80                    90

100

TIPVLHEMIQIQIFNLFSTKDSAAWDETLDDKFYTELYQQLNLEACVIQG

110                    120                    130                    140                    150

VGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSL

160

STNLQESLRSKE

Рис. 4. Первичная структура ИФН- $\alpha 2$  [8].

Несмотря на разнообразие генетического материала вирусов, ИФН подавляют их репродукцию в стадии, обязательной для всех вирусов: они блокируют начало трансляции, т.е. синтез вирусспецифических белков, дискриминируя вирусные иРНК от клеточных (рис. 6).

Мы предположили, что в целом ИФН можно рассматривать как своеобразные гормоны, не имеющие в отличие от классических гормонов специальных органов. По нашему определению, ИФН – это своеобразные **парагормоны** или **протогормоны** иммунной системы [4]. Действительно, получено много доказательств существования прямых и обратных связей системы ИФН с иммунной (цитокины) и нейроэндокринной системами.

Основной механизм действия ИФН заключается в индукции синтеза протеинкиназы, которая фосфорилирует один из иницирующих факторов трансляции. Фосфорилированный фактор не может обеспечить образование иницирующего комплекса. Кроме того, в обработанных ИФН клетках индуцируется синтез 2'-5'А-синтазы – фермента, синтезирующего 2-5-олигоадениловую кислоту, которая в конечном счете приводит к активации латентных нуклеаз, разрушающих свободные вирусные иРНК. В результате те вирусные иРНК, которые не смогли связаться с рибосомами, подвергаются разрушению нуклеазами (см. рис. 6).

Мы заключили, что в целом ИФН представляют собой полифункциональные биорегуляторы и гомеостатические агенты, защищающие клетки организма от чужеродной информации [3]. Проведенные в последние 25 лет многочисленные экспериментальные исследования полностью подтвердили правильность предложенной нами гипотезы.

В середине 80-х годов XX века нами была разработана, предложена и в дальнейшем усовершенствована методология определения ИФН-статуса, позволяющая судить в режиме реального времени о состоянии системы ИФН, что оказалось важным для последующей научно обоснованной коррекции ИФН-дефицитов.

**Важнейшим итогом второго этапа стало создание с помощью методов геной инженерии рекомби-**

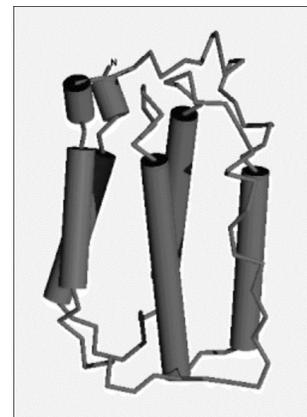


Рис. 5. Третичная структура ИФН- $\alpha$ .

**нантных препаратов ИФН 2-го поколения, что позволило блестяще решить так называемую сырьевую проблему. Следует подчеркнуть, что именно ИФН явились первыми биологически активными белками, полученными с помощью генно-инженерных манипуляций.**

На современном фармацевтическом рынке представлены десятки доступных препаратов рекомбинантных ИФН  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -типов (табл. 1).

**Наконец в последний третий период**, который совпал по времени с началом XXI века, ИФН стали рассматривать как наиболее изученные медиаторы врожденного иммунитета (цитокины), обладающие широким спектром биологической активности (более 300 эффектов) и пригодные для профилактики и терапии вирусных инфекций и ряда невирусных заболеваний.

В настоящее время равноценно существуют 2 основных способа использования ИФН в медицин-

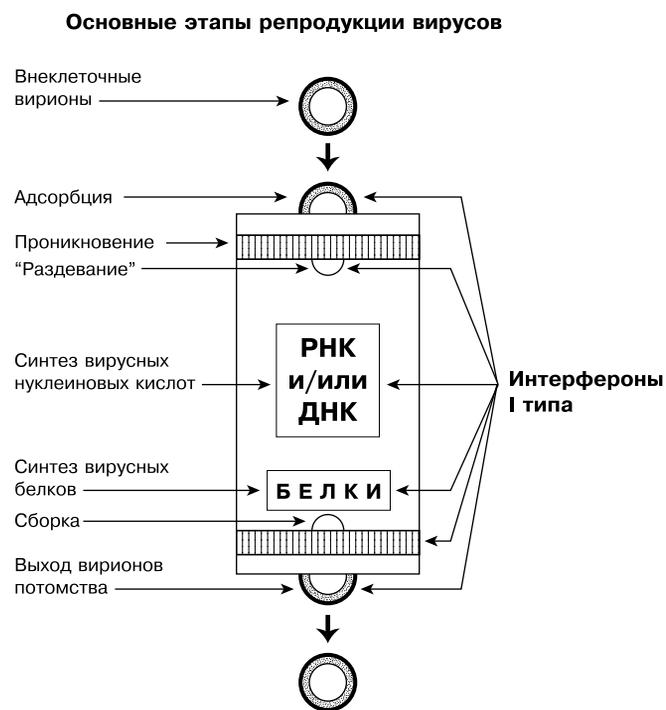


Рис. 6. Основные мишени для ИФН в цикле репродукции вирусов.

Таблица 1

**Классификация наиболее широкоиспользуемых препаратов ИФН**

Типы ИФН	Препараты
Природные интерфероны (1-е поколение)	
Альфафероны	Альфаинтерферон, веллферон, интерферон лейкоцитарный лиофилизированный, свероферон, эгиферон
Бетафероны	Ферон, фрон
Рекомбинантные интерфероны (2-е поколение)	
Альфа-интерфероны	Берофор, виферон, гриппферон, инрек, интераль, интерген, интронА, липферон, липинт, пегасис, реаферон, реальдерон, реколин
Бета-интерфероны	Авонекс, бетаферон, ребиф, рометал
Гамма-интерфероны	Ингарон

Таблица 2

**Индукторы интерферона**

Химическая природа	Препарат (коммерческое название)
Синтетические соединения	
Низкомолекулярные:	
флуореноны, акрида-ноны	Амиксин, циклоферон, неовир, <i>имиквимод*</i>
Полимеры (дсРНК):	
поли(А)поли(У); поли(И)поли(Ц)	Полудан, <i>амплиген*</i>
Природные соединения	
Полифенолы	Мегосин, кагоцел, саврац
Полимеры (дсРНК)	Ларифан, ридостин

Примечание. \* – отмечены препараты, созданные в США.

ской практике. Первый связан с введением в организм готовых (экзогенных) препаратов ИФН, второй – со стимуляцией в организме образования собственного (эндогенного) ИФН, получаемого с помощью различных индукторов.

Болезни, при которых показано применение этих препаратов, можно разделить на 3 большие группы: инфекции, онкологические заболевания, другие формы патологии.

Достаточно четко определен круг инфекционных заболеваний, при которых доказана эффективность использования ИФН и их индукторов. Прежде всего это острые и хронические вирусные гепатиты, далее следует грипп и другие ОРВИ и различные герпетические поражения (кератиты и кератоконъюнктивиты, герпес гениталий, опоясывающий лишай).

Кроме того, показана эффективность данных препаратов при СПИДе, папилломавирусных инфекциях (остроконечные кондиломы, ювенильный папилломатоз гортани, бородавки и др.), а также кори, эпидемическом паротите и бешенстве. Следует также упомянуть вирусные осложнения при пересадке органов на фоне применения иммунодепрессантов, а также гнойно-септические заболевания новорожденных, псориаз, эпидемический паротит, рассеянный склероз и наконец различные бактериальные заболевания (хламидиозы, легионеллезы, листереллезы, риккетсиозы).

Антивирусное действие ИФН и их индукторов реализуется с помощью следующих механизмов:

– непосредственное влияние на вирусную репликацию – продукция специфических ингибиторов (Mx и др.), ингибирование различных стадий репликативного цикла вирусов;

– иммунорегуляторный эффект – активация НК-клеток, макрофагов и факторов апоптоза, способствующих уничтожению инфицированных клеток, а также переключению гуморального иммунитета на клеточный;

– повышение экспрессии гликопротеинов МНС 1-го и 2-го класса, содействующее распознаванию антигенов.

Имеется обширная информация о применении ИФН при различных онкологических заболеваниях. Достоверно установлена высокая эффективность (70% и более) при В- и Т-клеточных злокачественных новообразованиях крови (лейкемии, лимфомы, миеломы, тромбоцитопении и др.). Высокий эффект интерферонотерапии (30–70%) наблюдали 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.

**Отечественным исследователям всегда была свойственна медицинская направленность исследований ИФН.**

В нашей стране все прошлые годы признанным центром по изучению ИФН был и остается отдел интерферонов Института эпидемиологии и микробиологии АМН СССР им. Н. Ф. Гамалеи, созданный полвека назад акад. В. Д. Соловьевым.

Первые 3 отечественные монографии, посвященные ИФН и их индукторам, появились около 30 лет назад [2, 5, 7], а последняя – “Пандемия гриппа 2009/2010 гг.” – в 2010 г. [6].

В указанном отделе проф. В. П. Кузнецовым был получен первый отечественный **препарат лейкоцитарного интерферона**, который **впервые в мире** был успешно использован при эпидемии гриппа в 1967 г., а позже проф. В. В. Малиновская создала широко известный теперь препарат **виферон**.

Нами сначала в Институте вирусологии им. Д. И. Ивановского АМН СССР, а затем в Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН осуществлялись многолетний скрининг, отбор и клиническая оценка индукторов ИФН – препаратов, включающих существующую в организме систему ИФН.

В результате были созданы такие хорошо известные теперь отечественные индукторы интерферона, как амиксин, ридостин, циклоферон, кагоцел и другие (табл. 2), нашедшие широкое клиническое применение при перечисленных выше заболеваниях.

В настоящее время раздел «Индукторы интерферона» занял достойное место в фармакологических руководствах и учебниках по инфекционным болезням.

Считаю своим приятным долгом с благодарностью вспомнить большую группу моих соавторов, сотрудников, аспирантов и соискателей, которые в течение почти 50 лет проводили вместе со мной развернутые исследования по разработке, созданию, испытанию и производству индукторов ИФН.

Необходимо также назвать основные фармацевтические фирмы, благодаря которым эти препараты увидели свет и стали доступными для широкого медицинского применения.

#### **Создатели отечественных индукторов интерферона**

Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского АМН СССР (с 1965 по 1988 г.)

Академик В. М. Жданов;

Профессора Н. А. Виноград, А. С. Новохатский, Н. Н. Носик;

Доктора наук А. А. Кадырова, А. М. Сайткулов, Э. Б. Тазулахова, Т. М. Соколова;

Кандидаты наук Э. Н. Амитина, Н. А. Аскарходжаев, Ш. Э. Болегомаге, Л. А. Буката, Е. П. Готовцквa, Л. А. Лаврухина, М. И. Козловский, И. В. Коробко, О. В. Паршина и др.

#### **Институт микробиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН (с 1988 г. по настоящее время)**

Академик РАМН А. Л. Гинцбург;

Профессора Ф. Ю. Гариб, С. С. Григорян, В. В. Малиновская, А. Н. Наровлянский, О. Н. Щегловитова;

Доктор наук М. В. Мезенцева;

Кандидаты наук М. Н. Вершинина, Н. В. Касьянова, И. П. Кудряшова, Н. С. Логинова, Л. С. Манахова, С. А. Мешкова, Т. В. Миронова, Т. П. Оспельникова, В. О. Полонский, О. В. Учакина и др.

#### **Фармацевтические фирмы**

ООО «Полисан», Санкт-Петербург (генеральный директор – канд. экон. наук А. А. Борисов);

ООО «Ниармедик», Москва (генеральный директор – проф. В. Г. Нестеренко);

НПО «Вектор», Новосибирск (директор – акад. Л. С. Сандахчиев);

Институт физической химии АН УССР, Одесса (директор – акад. АН УССР С. А. Андронати);

ООО «Аллоферон», Москва (генеральный директор Г. П. Беккер).

#### **Заключение**

Стремительный рост информации, посвященной интерферонам, носит экспоненциальный характер – от первой публикации в 1957 г. до более 1000 статей в год (приблизительно 3 статьи в день!) в последние

десятилетия. Различным разделам проблемы интерферонов посвящены сотни тысяч статей и десятки монографий. С 1980 г. издается международный журнал «Journal of Interferon and Cytokine Research» и создано международное общество «International Society for Interferon and Cytokine Research».

Не снижающийся с годами постоянный интерес к интерферонам можно объяснить междисциплинарным характером проблемы.

Биология получила важную систему защиты клеток от чужеродной информации, инфектология – уникальные противовирусные “антибиотики” широкого спектра действия, онкология – наиболее физиологичные антитуморогены, иммунология – первую и наиболее изученную группу полифункциональных цитокинов, молекулярная биология – удобнейшую модель индуцибельных белков эукариотов, биотехнология – объект для создания нового поколения биорегуляторов нового поколения.

В целом можно выразить уверенность, что учение об интерферонах, вступившее в возраст зрелости, в обозримом будущем еще долго останется одним из наиболее бурно развивающихся и интегративных разделов биологии и медицины.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Ершов Ф. И., Тазулахова Э. Б., Ермольева З. В.* Продукция интерферона некоторыми арбовирусами группы А // Антибиотики. – 1966. – № 6.
2. *Ершов Ф. И., Новохатский А. С.* Интерферон и его индукторы. – М.: Медицина, 1980.
3. *Ершов Ф. И., Жданов В. М.* Интерферон и гомеостаз // Вестн. АМН СССР. – 1985. – № 7.
4. *Ершов Ф. И.* Природа интерферонов // Система интерферонов в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1998. – С. 34–38.
5. *Индукторы интерферона / Садыхов А. С., Ершов Ф. И., Новохатский А. С. и др.* – Ташкент: Фан, 1978.
6. *Киселев О. И., Ершов Ф. И., Быков А. Т., Покровский В. И.* Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения. – СПб. и др., 2010.
7. *Соловьев В. Д., Бектемиров Т. А.* Интерфероны в теории и практике медицины. – М.: Медицина, 1981.
8. *Isaacs A., Lindenman J.* Virus interference I/The interferon // Proc. Roy. Soc. Biol. – 1957. – Vol. 147. – P. 258–263.
9. *Kontsekova E., Liptakova H., Much V., Kontsek P.* Structural and functional heterogeneity of the amino-terminal receptor-binding domain of human interferon-alpha 2 // Int. J. Biol. Macromolec. – 1999. – Vol. 4. – P. 11–14.

Поступила 26.01.12