

Т.П. Оспельникова

Роль интерферонов при гриппе и генитальном герпесе

ФГБУ "НИИЭМ им.Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России, 123098, Москва

Показана роль интерферона (ИФН) при гриппе и герпетической инфекции; общие закономерности измененной функционирования системы ИФН при этих заболеваниях и выявление интерферондефицитов; возможность их коррекции иммуноактивными препаратами, в том числе индукторами ИФН, сочетающими антивирусный, иммуномодулирующий, интерферонкорректирующий эффекты с этиопатогенетической направленностью действия. Целесообразность их применения подтверждается клиническим эффектом более быстрого выздоровления иммунокомпромитированных лиц.

Ключевые слова: врожденный иммунитет; интерферон; дефицит системы интерферона; иммуноактивные препараты; корректирующее действие.

T. P. Ospelnikova

The role of interferons in the socially important human viral diseases

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

The role of interferon in influenza and herpes infections, general patterns of the interferon system in these diseases, the identification of interferon deficiency, the possibility of their correction with the immune active drugs, including interferon inducers combining antiviral immunomodulatory interferon effects with etiopathogenic corrective mode of action, are discussed. Clinical values of faster recovery confirm the suitability of their application in the immunocompromised patients.

Key words: innate immunity; interferon; interferon system deficiency; immune active drugs; corrective action.

Введение

ИФН (ИФН) 1, 2, 3-го типов участвуют в многочисленных иммунных взаимодействиях при вирусных инфекциях, играя при этом ключевую роль [1–3]. Они способствуют как индукции, так и регуляции ответов врожденного и адаптивного противовирусных механизмов, активируя многочисленные внутренние противовирусные факторы (PKR, 2-5A-система, Мх-белки, апоптотические пути), влияя на активность макрофагов, НК-клеток, дендритных клеток и Т-лимфоцитов путем усиления презентации антигена, клеточной пролиферации и дифференциации, экспрессии профилей, приводя в конечном счете к усилению противовирусных эффекторных функций [1].

В 1986 г. акад. Ф.И. Ершовым был предложен термин "интерфероновый статус" как интегральный критерий функционального состояния системы ИФН [4]. Сбой в системе ИФН, сниженный интерферогенез свидетельствуют о неблагополучии функционирования организма, хронизации процесса, прогрессировании вирусной инфекции. В отечественных научных исследованиях [5–15] на протяжении нескольких последних десятков лет показано, что такие состояния с полным или частичным выпадением различных звеньев системы ИФН (α - или γ -ИФН) являются причиной и/или следствием острых и хронически рецидивирующих вирусных инфекций. Врожденные или приобретенные ее дефекты сопряжены с воспалительными процессами, которые неизбежны

при разных формах патологии, а также стрессовых воздействиях [9].

На основании многолетних полученных результатов по выявленной недостаточности продукции ИФН при разных формах патологии в данном обзоре предлагается термин "интерферондефицит" по аналогии с известным понятием "иммунодефицит". Интерферондефицит – это такое состояние, которое выражается нарушением показателей системы ИФН, обусловленных выпадением одного или нескольких компонентов, и имеет место значительное подавление (дефицит) функциональной способности клеток по продукции ИФН 1-го и/или 2-го типов. На основании многолетних клинических наблюдений выявлена общая закономерность клеток крови больных с различными формами патологии, а именно их функциональная недостаточность в способности вырабатывать ИФН какого-либо типа. Приобретенные интерферондефициты – это, как правило, последствия острых и хронически рецидивирующих вирусных инфекций, аутоиммунных, аллергических, онкологических заболеваний [5–17].

Особую значимость при развивающихся и длительно протекающих иммунодефицитных состояниях, приводящих к резкому снижению противовирусной и антибактериальной сопротивляемости организма, приобретает повышение врожденной резистентности с помощью иммуноактивных препаратов. Обычно иммунотерапия сочетается с противомикробным и симптоматическим

Контактная информация:

Оспельникова Татьяна Петровна, канд. мед. наук, e-mail: ospelnikovat@mail.ru

лечением. В настоящее время имеется достаточно большой выбор иммуноактивных препаратов – препаратов ИФН и их индукторов, иммуномодуляторов. Для них характерен широкий спектр показаний, которые связаны с развитием вторичных иммуноинтерферондефицитов. Следует отметить, что при выборе конкретного иммуноактивного препарата необходимо учитывать и патогенез заболевания, и влияние используемого препарата на определенный поврежденный компонент иммунной системы (звено клеточного/гуморального иммунитета, фагоцитоз, система ИФН/цитокинов и др.) [18].

Итак, инфицированность популяции в целом, аллергия и аутоиммунитет, увеличение онкогенного потенциала имеют важное научно-социальное значение. Значимость этих серьезных проблем с течением времени не только не ослабевает, а, наоборот, нарастает. Это связано со многими факторами эволюции и ответами врожденной и адаптивной иммунной систем. Необходимо отметить, что все вышеуказанные патологии объединяет присущее им наличие вирусных инфекций с дефектом системы ИФН и возможностью коррекции этих состояний иммуноактивными препаратами. В данном обзоре внимание будет обращено на роль ИФН при таких социально значимых инфекционных заболеваниях, как грипп и ОРВИ, генитальный герпес.

Грипп и ОРВИ

Вирусные инфекции в качестве одного из этиологических агентов присущи в той или иной степени большинству заболеваний. Острые респираторные инфекции вирусной этиологии протекают на фоне нарушений врожденного иммунитета, в частности функциональной активности системы ИФН, и сниженной иммунологической реактивности, обострений многих хронических заболеваний, часто с возникновением вторичных бактериальных осложнений [12, 19]. ВОЗ считает вакцинацию профилактику единственной социально и экономически эффективной мерой борьбы с гриппом, которая снижает затраты на лечение на 52% [20].

Наиболее значимыми возбудителями ОРВИ, как известно, являются респираторные вирусы: грипп, адено-, парагриппозный, РС- и коронавирусы, а также такие атипичные возбудители, как *Mycoplasma pn.*, *Chlamydomphila pn.* В России каждый год регистрируется до 40 млн случаев заболеваний гриппом и другими ОРВИ [21]. Клинические проявления этих заболеваний обусловлены как свойствами самих возбудителей и массивностью инвазии, так и защитными функциями организма. Ведущее место в структуре инфекционных заболеваний занимает гриппозная инфекция (до 90%). Следует отметить, что она относится к наиболее актуальным проблемам здравоохранения, что обусловлено высокой заболеваемостью, контагиозностью, значительной частотой развития тяжелых осложнений на фоне присоединения бактериальной инфекции.

Известно, что врожденная и адаптивная иммунные системы играют исключительно важную роль в защите организма хозяина [22]. Контрольно-регуляторная система ИФН является одним из первых рубежей защиты организма от чужеродной генетической информации, осуществляя элиминацию вирусов на ранних этапах болезни, регулируя активность иммунокомпетентных клеток, играя роль связующего звена между механизмами врожденного и адаптивного иммунитета [1, 2, 23, 24]. В экспериментах на мышах показано непосредственное участие ИФН как в противовирусном ответе, так и в механизмах элиминации вируса [25, 26].

Очень много информации появилось о способности вирусов уклоняться от защитных сил организма хозяина.

Развивая свои стратегии, для того чтобы избежать систему ИФН, вирусы могут размножаться в условиях мощного врожденного и адаптивного иммунного ответа хозяина [22, 27]. Так, многие вирусы производят специализированные белки, для того чтобы разоружить сигнал опасности или экспрессию вирулентных генов, которые являются мишенью для семейства факторов IRFs или компонентов JAK-STAT-сигнального пути [28]. Вирусы гриппа А подавляют сигнальный механизм ИФН 1-го типа на уровне JAK-STAT-активации за счет индукции SOCS-3-генов, что приводит к нарушению противовирусного ответа [29]. Показано, что повреждения интерферонзависимых противовирусных функций опосредованы клеточными рецепторами RIG-1 и PKR и их блокадой вирусным белком NS1 [30].

За редким исключением, терапевтические подходы к борьбе с инфекционными заболеваниями были сосредоточены на уникальных компонентах или ферментах вирусного, бактериального и паразитарного происхождения. Теперь становится очевидно, что стратегия борьбы, направленная на возбудителя, приводит к развитию резистентности к лечению/препаратам [31]. Больше внимания стали уделять факторам организма хозяина, поддерживающим жизненный цикл возбудителя. С терапевтической точки зрения запутанные и сложные сети взаимодействий вирус-хозяин дают множество потенциальных клеточных мишеней для направленных на организм хозяина противовирусных препаратов. Такая терапия в настоящее время изучается для лечения некоторых основных хронических вирусных инфекций.

В обзорной статье T. Watanabe и соавт. описано много различных взаимодействий вирус-хозяин [32]. Биоинформативными методами было идентифицировано 1449 генов, необходимых для репликации вируса гриппа. Также определили количество факторов хозяина, принимающих участие в генной репликации вируса гриппа. Оказалось, что это по крайней мере 128 генов с клеточными функциями эндоцитоза, инициации трансляции, ядерного транспорта и т.д., каждый из них может быть подключен к жизненному циклу вируса гриппа [32].

В защите организма против гриппа важна роль ИФН (α/β) 1-го типа. Обнаружено, что недавно открытый 3-й тип ИФН (λ) является основным в ответ на интраназальное заражение вирусом [33]. Тем не менее интраназальное применение α -ИФН может защитить от сезонного гриппа. Показано, что ω -ИФН (ИФН 1-го типа) имеет хороший антивирусный потенциал в отношении вируса гриппа А (H1N1) (пандемичного в 2009 г.) [34]. Вообще, вирусы гриппа весьма чувствительны к противовирусному действию ИФН, которые могут быть дополнительным средством для лечения тяжелых случаев инфекции, особенно если возникает лекарственная устойчивость/резистентность.

Терапия, направленная на хозяина [35], как альтернатива будет нацелена на молекулы клеток хозяина, особенно те, которые играют ключевую роль в стратегиях воспалительной реакции. Так, например, транскрипционный фактор NF- κ B играет центральную роль в клеточных реакциях на стресс и воспаление, контролируя экспрессию сети индукторов и эффекторов, которые определяют ответ на патогенные микроорганизмы. Ингибирование NF- κ B можно рассматривать как потенциальный образец для разработки новой антимикробной терапии [36]. Также в качестве альтернативы могут быть антимикробные пептиды, ингибиторы протеаз, в частности препарат апротинин [37].

Как указано выше, на сегодняшний день существует целый арсенал противовирусных препаратов. Тем не менее продолжается поиск универсальной вакцины против

всех постоянно изменяющихся штаммов вируса гриппа. Однако парадокс ситуации заключается в том, что скорость изготовления вакцин отстает от эффективной борьбы против новых штаммов гриппа.

Лекарственные средства, используемые при гриппе и ОРВИ, весьма разнообразны. Они охватывают практически все возможные способы влияния на инфекционный процесс: противовирусные препараты этиотропного действия, средства для патогенетической, иммунокорригирующей и симптоматической терапии [38, 39]. Учитывая возникающие бактериальные осложнения при гриппе, сюда же следует отнести антибиотики широкого спектра действия. Акад. Ф.И. Ершов подразделяет противовирусные препараты на четыре основные группы: этиологические противовирусные химиопрепараты, ИФН, индукторы ИФН, иммуномодуляторы [38].

С учетом выявленной недостаточности продукции ИФН при гриппе, не осложненном и осложненном пневмонией, и ОРВИ показана терапевтическая эффективность отечественного препарата рекомбинантного a_2b_1 -ИФН реаферона в виде ингаляционного, интраназального и внутримышечного введения, суппозиторий и мази с различными дозировками a -ИФН, который рассчитан как для взрослых, так и для детей.

Все большую значимость приобретают индукторы эндогенного ИФН, механизм действия которых служит запуск защитно-регуляторных белков ИФН с индукцией дальнейшего каскада реакций [38, 39]. Активная стимуляция ИФН в организме при введении индукторов ИФН, несомненно, имеет ряд преимуществ по сравнению с экзогенным введением ИФН в организм. Введение индукторов ИФН в организм – эффективный и экономичный способ защиты от вирусной, бактериальной, грибковой инфекций с продукцией эндогенного ИФН и стимуляцией других неспецифических механизмов резистентности. Известно, что большинство индукторов ИФН оказывает к тому же иммуномодулирующее действие. Мониторинг ИФН-статуса при неосложненном гриппе, осложненном ангиной гриппе выявил в той или иной степени в зависимости от нозологии значительное подавление показателей врожденного иммунитета в виде угнетения продукции ИФН лейкоцитами, повышения уровня циркулирующего ИФН, наличия спонтанного ИФН в реакции *in vitro*. После проведенного курса лечения в комплексной терапии с иммуноактивными препаратами отмечена тенденция к нормализации показателей ИФН-статуса со снижением вирусной нагрузки и/или ее отсутствием и клинической стабилизацией [12, 14, 38–40].

Герпетическая инфекция и воспалительные гинекологические заболевания

Инфицированность и заболеваемость герпесом в общей популяции опережают скорость прироста населения Земли, а генитальная форма герпесвирусной инфекции считается наиболее распространенным заболеванием, передаваемым половым путем, число вновь инфицированных ежегодно увеличивается более чем на 10%. Такой повышенный рост заболеваемости герпеса половых путей наблюдается как за рубежом, так и в нашей стране [20].

Вирусы герпеса (ползучие вирусы) являются главной причиной вирусных заболеваний человека, уступая лишь гриппу и ОРВИ. Они способны вызывать явную или скрытую (молчаливую) латентную болезнь с последующими рецидивами. Показано *in vitro*, что α -ИФН может быть движущей силой и содействовать состоянию пожизненной латенции HSV-1 в сенсорных нейронах тройничного ганглия.

Клиническое течение заболевания характеризуется частыми обострениями, нарастающим снижением эффективности механизмов иммунологической резистентности, частым сочетанием с другими инфекционными заболеваниями половой сферы, значимыми психосоциальными проблемами пациентов, что позволяет многим специалистам рассматривать генитальный герпес как серьезное, трудно поддающееся лечению заболевание [20, 41, 42]. Клинические и вирусологические проявления HSV-2 широко варьируют. За различия в тяжести инфекции половых путей, возможно, могут быть частично ответственны полиморфизмы в TLR2.

Показано, что персистенция герпесвирусов в организме человека связана со способностью вирусов ускользать от иммунологического контроля заражения [27]. Или, другими словами, для создания латентного состояния, вероятно, требуются уклонение вирусов от системы врожденного иммунитета и ограничение секреции противовирусных цитокинов. Понимание таких механизмов, посредством которых HSV уклоняется от иммунной защиты, имеет решающее значение для определения новых подходов к терапии и профилактики [43].

Известно, что некоторые вирусные гены способны имитировать (вирусная мимикрия) структуру и функции клеточных белков хозяина, имеют сходную гомологию с генами хозяев, что облегчает внедрение вируса [44, 45]. Так, у вирусов герпеса 6, 7, 8-го типов и CMV имеются гены, кодирующие белки, аналогичные β - и α -хемокинам. EBV имеет гены, кодирующие белки, аналогичные интерлейкину (ИЛ)-6, ИЛ-10 [44].

Вирусные инфекции, как известно, являются мощным триггером ИФН-ответа [1]. ИФН регулируют транскрипцию приблизительно 2000 генов подтипов ИФН, дозы, типы клеток и стимулзависимое поведение [46]. Показано, что ИФН-факторы ISG15 и MxR1 как внутренние ограничительные белки могут быть сдерживающими герпетическую инфекцию факторами [47]. У многих вирусов в процессе эволюции выработались различные механизмы противодействия эффектам ИФН и других цитокинов как во внеклеточном пространстве, так и на уровне внутриклеточного проведения сигнала цитокина. Оказывается, большинство клеточных мишеней вирусных микроРНК, выявленных к настоящему времени, делятся на две категории: регуляторы апоптоза и иммуномодуляторы. Сталкиваясь с апоптозом или уклонением от иммунного ответа хозяина, вирусы способны продлить жизнь инфицированных клеток и максимизировать свой потенциал репликации [48]. Уже сейчас очевидно, что и вирус, и клетки хозяина используют системы микроРНК и могут играть важную роль как во врожденной противовирусной защите, так и в репликации вируса. Таких фактов о взаимодействиях вирус–хозяин уже получено очень много, но изучение этих сложных взаимоотношений продолжается.

Выявлено, что во время инфекции, вызванной HSV-2, происходит мощное изменение в иммунной системе с крайне низким уровнем (дефицит) продукции ИФН 1-го типа (α/β -ИФН), несмотря на наличие большого количества клеток, способных их синтезировать. Блокада HSV-2 продукции ИФН 1-го типа врожденной иммунной системы может быть основным фактором, позволяющим вирусу прорвать оборону слизистой хозяина [43].

В экспериментах на лабораторных животных показана их высокая чувствительность к инфицированию HSV при введении животным опытной группы ИФН-нейтрализующих сывороток [49]. HSV может подавлять сигнальный путь ИФН, ингибируя Jak/STAT-фосфорилирование и угнетая экспрессию IRF-9. Также HSV индуцирует синтез клеткой производных 2'-5'-

олигоденилатов, которые, присоединяясь к РНКазе I, ингибируют ее активность. Кроме того, HSV вырабатывает два таких белка (продукт гена ICP34.5 и белок US11), которые блокируют активность протеинкиназы R – ключевого интерферониндуцибельного белка, ответственного за развитие противовирусного состояния клетки [49].

Также показано, что α -ИФН и ИЛ-29 (λ -ИФН) снижают транскрипцию вирусного немедленного раннего гена (IE) белка-27 инфицированной клетки (ICP27). Предполагают, что ИЛ-29 обладает сопоставимой с α -ИФН противовирусной активностью в отношении HSV-1. Здесь же выявлено, что экспрессия вирусного IE-гена влияет на противовирусный ответ макрофагов человека и ICP27 определяется как важный вирусный белок противодействия раннему врожденному иммунному ответу [50]. Кроме того, показано, что 3-й тип ИФН вместе с α -ИФН [50] и тем более совместная кооперация всех типов ИФН [51] усиливают противовирусный ответ против вируса.

Еще в отношении механизмов ускользания вирусов от иммунной защиты организма хозяина выявлено, что белки HSV-1 могут связываться с RIG-1 и MDA-5, ингибируя их сигнальные пути и препятствуя, таким образом, продукции β -ИФН, который также вносит свой значимый вклад в патогенез HSV-1-инфекции [52]. VZV при помощи белка ORF61 также противодействует β -ИФН-пути, блокируя IRF3-фактор [53]. Как стало известно совсем недавно, вирусный белок ORF61 транскрибируется уже в течение 1-го часа инфекции [23]. Рассмотрена роль белка ORF61 как модулятора активности транскрипционного фактора NF- κ B, который имеет решающее значение для быстрого реагирования на возбудителя инфекции и провоспалительные стимулы, контролируя транскрипцию многих иммунных молекул, необходимых для начала иммунного ответа на патогены. Поэтому нарушение этого пути, скорее всего, будет подавлять важную иммунную эффекторную способность клеток хозяина. Показано, что ORF61 принимает самое непосредственное участие в иммунном уклонении от NF- κ B-пути передачи сигнала [23].

Состояние системы врожденного и адаптивного иммунитета организма, факторов, негативно влияющих на состояние иммунной системы, таких как стрессовые ситуации, социально-психологическая напряженность, ухудшающаяся экологическая обстановка, создает условия для реактивации уже существующей латентной инфекции и приводит к более тяжелому течению и частым рецидивам заболевания [20, 41]. В свою очередь длительный хронический процесс вызывает негативную иммунную перестройку организма: развитие вторичной иммунной недостаточности с угнетением реакций клеточного иммунитета, снижение функций врожденной защиты организма, что выражается в угнетении способности лейкоцитов к продукции ИФН [13, 15, 20, 41].

Таким образом, при проникновении вируса в клетку развитие инфекционного процесса напрямую зависит от эффективности включения системы ИФН и способности клеток хозяина противостоять репродуктивным и антиинтерфероновым механизмам вирусов. К сожалению, выясняется, и практика это подтверждает, что адаптационные механизмы вирусов с их стратегией выживаемости опережают эволюционирование иммунной системы [49, 54].

С помощью LATs и микроРНК (miRNAs) вирусы поддерживают состояние латенции [54].

МикроРНК, состоящие из 19–25 нуклеотидов, обнаружены почти 20 лет назад, но их интенсивное изучение началось не так давно. Сейчас известно, что геном чело-

века кодирует приблизительно 1000 микроРНК, которые могут регулировать по крайней мере треть всех транскриптов человека. Выявили, что miRNAs – мощные регуляторы многих биологических процессов, в том числе клеточной дифференцировки, апоптоза и болезни. Они принимают непосредственное участие во врожденном иммунитете и передаче сигналов с помощью TLRs и последующего цитокинового ответа. Чуть не половина генов врожденной иммунной системы находится под непосредственным регулированием микроРНК, в том числе и сигнальный путь NF- κ B [55]. Однако еще раз следует подчеркнуть, что, кроме клеточных микроРНК, обнаружены и вирусные микроРНК. Это означает, что некоторые вирусы намерены использовать путь miRNAs для инфицирования хозяина, что является частью их стратегии. Дальнейшее понимание в регуляции цитокинов при помощи микроРНК должно помочь в разработке новых подходов к модуляции воспаления в клиническом подтексте [55].

Выявлена интересная деталь: вирус простого герпеса выполняет свою миссию к размножению и повсеместному распространению, используя в качестве тактики всего лишь небольшое повреждение хозяина как возможность предотвратить его вмешательство к успешной передаче [54]. И все же ключевая роль в сохранении вирусов в процессе персистенции принадлежит инфицированной клетке, причем γ -ИФН, секретлируемый активированными вирусным антигеном Th1-лимфоцитами, может подавлять репродукцию вируса, нарушая внутриклеточные процессы вирусной репликации. Однако этот механизм дает сбой, если имеется дефицит системы ИФН, что и наблюдается при герпетической инфекции.

Лечение хронических, часто рецидивирующих, форм герпетической инфекции до настоящего времени представляет определенные трудности. С учетом этиологии, патогенеза, клинической симптоматики для терапии герпетических заболеваний были предложены многочисленные препараты этиотропного и иммунокорригирующего действия, которые целесообразно разделить на четыре большие группы по механизму действия вируса: химиопрепараты, ИФН, индукторы ИФН, иммуномодуляторы. Этот мощный спектр многочисленных препаратов направленного антигерпетического этиопатогенетического (аномальные аналоги нуклеозидов и фоскарнет) и иммунокорригирующего действия составляет приблизительно 80% всех существующих противовирусных препаратов, что является лишним доказательством актуальности проблемы [38].

Особое место среди средств антигерпесвирусной терапии занимает герпетическая вакцина для активации клеточного иммунитета, его иммунокоррекции в фазе ремиссии. Вакцинация как таковая преследует две цели: предупреждение первичной инфекции и возникновение состояния латентности, а также предупреждение или более легкое течение заболевания [20].

Тем не менее при таком обилии и разнообразии лекарственных средств герпетические заболевания остаются все же плохо контролируемыми, и причины тому самые разнообразные. Это и развитие резистентности вируса к лекарственным средствам, и выработка герпесвирусами в процессе эволюции механизмов, способствующих их собственному выживанию путем модификация эффективности иммунного ответа хозяина (стратегия выживания).

Правильный выбор противовирусного препарата, его дозы и длительности терапии, использование комбинации препаратов – от всего этого зависит успех лечения [38, 39, 41, 42, 56]. Активный поиск противогерпетических препаратов привел к созданию группы аномальных

нуклеозидов. Однако за последнее время увеличилось количество сообщений об устойчивости вируса простого герпеса к ацикловиру с формированием лекарственной резистентности. Выявили, что значимые в отношении лекарственной резистентности мутации затрагивают области, кодирующие фосфорилирующие ферменты и вирусные ДНК-полимеразы. При создании новых лекарств, скорее всего, приоритетом должно быть улучшение потенциала и селективности, а не активность против резистентных штаммов.

Известно, что механизм действия аномальных нуклеозидов связан с угнетением синтеза вирусной ДНК и репликации вирусов путем конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы. Однако ациклические нуклеозиды могут выступать в роли мутагенов, способствуя возникновению новых устойчивых к их действию штаммов вирусов.

В иммуномодуляторах активно действующие вещества обладают иммуностимулирующими свойствами в отношении клеточного и гуморального иммунитета, окислительно-восстановительных процессов, синтеза цитокинов [38].

Одной из наиболее перспективных групп препаратов, отличающихся высокой лечебной эффективностью в отношении герпетической инфекции, является группа препаратов с интерфероногенной активностью (индукторы ИФН), способных занять одно из ведущих мест в комплексной противовирусной, противовоспалительной терапии, так как удачно сочетают этиотропный и иммуномодулирующий эффекты действия [38, 39]. Препараты индуцируют образование эндогенных ИФН (α/β , γ) Т- и В-лимфоцитами, энтероцитами, гепатоцитами и другими клетками. В российской медицинской практике для лечения герпесвирусных инфекций применяют как экзогенный ИФН в виде мазей и инъекций, так и индуцируемый под действием препаратов эндогенный ИФН. Так, препараты индукторов ИФН оказывают прямое противовирусное действие, а также стимулирующее воздействие на различные механизмы специфической и неспецифической резистентности: фагоцитоз, образование антител и др. [14–17, 38].

Предложен количественный γ -ИФН ELISPOT-анализ, который обнаруживает CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеточные реакции к пептидам (эпитопам) HSV-2. Отмечена важность измерения индукции Т-клеточных реакций к HSV-2 при противогерпетическом лечении или разработке вакцин, разработан комплекс современных методов определения интерферонового и цитокинового статуса [18, 41, 57].

Заключение

Вирусные инфекции и человек в современном мире неотъемлемы друг от друга. Очевидно и то, что вирусы и врожденные иммунные ответы находятся в состоянии противостояния. Рассматриваемые в этом обзоре респираторные (в том числе грипп), герпетические инфекции являются убиквитарными, плохо контролируемые инфекциями, вызывающими заболевания, которые приносят обществу огромный экономический и социальный ущерб. В патогенез этих заболеваний вовлечены врожденная и адаптивная иммунная системы, играющие важную роль в защите организма от вирусных инфекций с ключевой ролью ИФН и его регуляторных факторов.

Результаты вирусологических исследований последних лет показали, что у позвоночных система ИФН 1-го типа способна замедлить репликацию и распространение большинства, если не всех, вирусов на ранних стадиях инфекции [30]. Тем не менее вирусы гриппа, герпеса активно и изобретательно развивают генные продукты для подрыва этой врожденной защиты, с тем

чтобы обеспечить свое эффективное воспроизводство и тем самым вызвать заболевание. Ингибирование ИФН 1-го типа также снижает их адаптивные иммунные реакции как цитокинов в развитии патогенспецифического клеточного иммунитета.

Выявлено угнетение интерферонгенеза лейкоцитами периферической крови при ОРВ-заболеваниях и хронических персистирующих герпетических инфекциях с постоянными рецидивами, что требует скоординированного терапевтического подхода с включением в комплексное лечение иммуоактивных препаратов [12–14, 41, 58]. Следует принять во внимание тот важный факт, что вовремя назначенное, индивидуально подобранное, персонализированное лечение приведет в дальнейшем к коррекции показателей ИФН-статуса у больного и более быстрой клинической стабилизации/выздоровлению.

Таким образом, постоянно дополняемые данные по этиопатогенезу заболеваний, сигнальным путям в механизме действия позволят с помощью новых подходов, в том числе препаратов ИФН, модуляторов/индукторов ИФН, а следовательно, и факторов врожденного/адаптивного иммунитета, помочь определить лучшие терапевтические стратегии определенных патологий [18, 59].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Malmgaard L.* Induction and regulation of IFNs during viral infection. *J. Interferon Cytokine Res.* 2004; 24(8): 439–54.
2. *Sadler A.J., Williams B.R.* Dynamiting viruses with MxA. *Immunity.* 2011; 35(4): 491–3.
3. *Mordstein M., Neugebauer E., Ditt V., Jessen B., Rieger T., Falcone V.* et al. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections. *J. Virol.* 2010; 84(11): 5670–7.
4. *Ершов Ф.И., Готовцева Е.П., Носик Н.Н.* Интерфероновый статус в норме. *Иммунология.* 1986; 3: 52–4.
5. *Белостоцкая О.И.* Клинико-иммунологическая характеристика и интерфероновый статус при крапивнице и ангионевротических отеках на фоне частых ОРВИ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1989.
6. *Григорян С.С.* Индукторы интерферона: действие на интерфероновый статус в норме и патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1992.
7. *Егорова О.Н., Балабанова Р.М.* Система интерферона при ревматических заболеваниях. *Клиническая ревматология.* 1993; 2: 51–4.
8. *Ершов Ф.И., Готовцева Е.П., Лаврухина Л.А.* Интерфероновый статус при различных заболеваниях. *Вопросы вирусологии.* 1990; 6: 444–8.
9. *Ершов Ф.И.* Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина; 1996.
10. *Лизогуб Н.В.* Бронхиальная астма: нарушения продукции интерферонов и пути их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008.
11. *Малиновская В.В., Темичева Е.В., Панасюк А.Ф., Семенова Т.Б.* Интерфероновый статус при рецидивирующем генитальном герпесе. *Вопросы вирусологии.* 1991; 3: 254–6.
12. *Машкова С.А.* Терапевтическая эффективность нового индуктора интерферона кагоцела и циклоферона при неосложненном гриппе и остром тонзиллите, протекающем на фоне острых респираторных вирусных инфекций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
13. *Оспельникова Т.П.* Системы интерферона и иммунитета при воспалительных гинекологических заболеваниях. *Коррекция нарушений индукторами интерферона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.*
14. *Полонский В.О.* Коррекция системы интерферона и клиническая эффективность препарата кагоцел при гриппе, других ОРВИ и генитальном герпесе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
15. *Тутушкина Т.В., Шульженко А.Е., Наровлянский А.Н., Ершов Ф.И.* Клинико-иммунологические особенности течения генитальной формы хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции на фоне терапии кагоцелом. *Materia medica.* 2003; 4(40): 80–91.
16. *Оспельникова Т.П., Григорян С.С., Евсеев А.А., Бесаева Т.П., Денисова Е.Н., Коваленко А.Л., Ершов Ф.И.* Эффективность циклоферона в лечении вирусассоциированных воспалительных гинеко-

- логических заболеваний. Вопросы вирусологии. 1999; 3:130–3.
17. *Оспельникова Т.П., Полонский В.О., Наровлянский А.Н., Шульженко А.Е., Тутушкина Т.В., Еришов Ф.И.* Эффективность кагоцела при хроническом рецидивирующем генитальном герпесе. Клиническая фармакология и терапия. 2004; 2: 74–6.
 18. *Григорян С.С., Оспельникова Т.П., Еришов Ф.И.* Определение индивидуальной чувствительности людей к индукторам интерферона и другим препаратам (по воздействию на интерфероновый статус): Методические рекомендации. М.; 2000.
 19. *Чучалин А.Г., Оспельникова Т.П., Осипова Г.Л., Лизогуб Н.В., Гервазиева В.Б., Кривицкая В.З.* и др. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы. Пульмонология. 2007; 5: 14–8.
 20. World Health Organization. www.who.int/wer 2005, 33: 277–288; Herpes simplex type 2. www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_std/en/index3.html
 21. *Онищенко Г.Г.* Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 30 августа 2011 г. № 117 "О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидсезоне 2011–2012 годов".
 22. *Medzhitov R.* Innate immunity: quo vadis? Nat Immunol. 2010; 11(7): 551–3.
 23. *Sloan E., Henriquez R., Kinchington P.R., Slobedman B., Abendroth A.* Varicella-zoster virus inhibition of the NF- κ B pathway during infection of human dendritic cells: role for open reading frame 61 as a modulator of NF- κ B activity. J. Virol. 2012; 86(2): 1193–202.
 24. *Biron C.A.* Yet another role for natural killer cells: cytotoxicity in immune regulation and viral persistence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2012; 109(6): 1814–5.
 25. *Price G.E., Gaszewska-Mastarlarz A., Moskopidis D.* The role of alpha/beta and gamma interferons in development of immunity to influenza A virus in mice. J. Virol. 2000; 74(9): 3996–4003.
 26. *Stetson D.B., Medzhitov R.* Antiviral defense: interferons and beyond. J. Exp. Med. 2006; 203(8): 1837–41.
 27. *Gale M.Jr., Sen G.C.* Viral evasion of the interferon system. J. Interferon Cytokine Res. 2009; 29(9): 475–6.
 28. *Haller O., Weber F.* The interferon response circuit in antiviral host defense. Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 2009; 71(1–2): 73–86.
 29. *Pauli E.K., Schmolke M., Wolff T., Viemann D., Roth J., Bode J.G., Ludwig S.* Influenza A virus inhibits type I IFN signaling via NF- κ B-dependent induction of SOCS-3 expression. PLoS. Pathog. 2008; 4(11): e1000196.
 30. *Wolff T., Ludwig S.* Influenza viruses control the vertebrate type I interferon system: factors, mechanisms, and consequences. J. Interferon Cytokine Res. 2009; 29(9): 549–57.
 31. *Prussia A., Thepchatri P., Snyder J.P., Plemper R.K.* Systematic approaches towards the development of host-directed antiviral therapeutics. Int. J. Mol. Sci. 2011; 12(6): 4027–52.
 32. *Watanabe T., Watanabe S., Kawaoka Y.* Cellular networks involved in the influenza virus life cycle. Cell. Host. Microbe. 2010; 7: 427–39.
 33. *Jewell N.A., Cline T., Mertz S.E., Smirnov S.V., Flano E., Schindler C.* et al. Lambda interferon is the predominant interferon induced by influenza A virus infection in vivo. J. Virol. 2010; 84(21): 11515–22.
 34. *Xu C., Song X., Fu L., Dong D., Wu S., Li G.* et al. Antiviral potential of exogenous human omega interferon to inhibit pandemic 2009 A (H1N1) influenza virus. Viral Immunol. 2011; 24(5): 369–74.
 35. *Osterlund P.I., Strengell M., Sarin L.P., Poranen M.M., Fagerlund R., Melen K., Julkunen I.* Incoming influenza A virus evades the early host recognition – direct interferon induction by influenza B virus entry. J. Virol. 2012; 86(20): 11183–93.
 36. *Vitiello M., Galdiero M., Finamore E., Galdiero S., Galdiero M.* NF- κ B as a potential therapeutic target in microbial diseases. Mol. Biosyst. 2012; 8(4): 1108–20.
 37. *Zhirnov O.P., Klenk H.D., Wright P.F.* Aprotinin and similar protease inhibitors as drugs against influenza. Antiviral Res. 2011; 92(1): 27–36.
 38. *Еришов Ф.И.* Антивирусные препараты. Справочник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
 39. *Еришов Ф.И., Киселев О.И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
 40. *Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С., Щелканов М.Ю., Оспельникова Т.П., Гусева О.А.* и др. Эффективность и безопасность ингавирина в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. Справочник поликлинического врача. 2010; 9: 3–7.
 41. *Еришов Ф.И., Оспельникова Т.П.* Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств. Инфекции и антимикробная терапия. 2001; 3, 4: 100–4.
 42. *Козлова В.И., Пухнер А.Ф.* Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. М.: Триада-Х; 2003.
 43. *Peng T., Zhu J., Klock A., Phasouk K., Huang M.L., Koelle D.M.* et al. Evasion of the mucosal innate immune system by herpes simplex virus type 2. J. Virol. 2009; 83(23): 12559–68.
 44. *Носик Н.Н.* Цитокины при вирусных инфекциях. Вопросы вирусологии. 2000; 1: 4–10.
 45. *Chaurushiya M.S., Lilley C.E., Aslanian A., Meisenhelder J., Scott D.C., Landry S.* et al. Viral E3 ubiquitin ligase-mediated degradation of a cellular E3: viral mimicry of a cellular phosphorylation mark targets the RNF8 FHA domain. Mol. Cell. 2012; 46(1): 79–90.
 46. www.interferome.org
 47. *Khoo J.J., Forster S., Mansell A.* Toll-like receptor as Interferon-regulated genes and their role in disease. J. Interferon Cytokine Res. 2011; 31(1): 13–25.
 48. *Umbach J.L., Cullen B.R.* The role of RNAi and microRNAs in animal virus replication and antiviral immunity. Genes Dev. 2009; 23(10): 1151–64.
 49. *Mossman K.L.* Activation and inhibition of virus and interferon: The herpesvirus story. Viral Immunol. 2002; 15(1): 3–15.
 50. *Melchjorsen J., Siren J., Julkunen I., Paludan S.R., Matikainen S.* Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells is dependent on virus replication and is counteracted by ICP27 targeting NF- κ B and IRF-3. J. Gen. Virol. 2006; 87(5): 1099–108.
 51. *Sainz B. Jr., Halford W.P.* Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1. J. Virol. 2002; 76(22): 11541–50.
 52. *Xing J., Wang S., Lin R., Mossman K.L., Zheng C.* Herpes simplex virus 1 tegument protein US11 downmodulates the RLR signaling pathway via direct interaction with RIG-1 and MDA-5. J. Virol. 2012; 86(7): 3528–40.
 53. *Zhu H., Zheng C., Xing J., Wang S., Li S., Lin R., Mossman K.L.* Varicella-zoster virus immediate-early protein ORF61 abrogates the IRF3-mediated innate immune response through degradation of activated IRF3. J. Virol. 2011; 85(21): 11079–89.
 54. *Roizman B.* The checkpoints of viral gene expression in productive and latent infection: the role of the HDAC/CoREST/LSD1/REST repressor complex. J. Virol. 2011; 85(15): 7474–82.
 55. *Gantier M.P.* New perspectives in microRNA regulation of Innate Immunity. J. Interferon Cytokine Res. 2010; 30(5): 283–9.
 56. *Jonston C., Saracino M., Kuntz S., Magaret A., Selke S., Huang M.L.* et al. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomized, open-label, cross-over trials. Lancet. 2012; 379(9816): 641–7.
 57. *Posavad C.M., Magaret A.S., Zhao L., Mueller D.E., Wald A., Corey L.* Development of an interferon-gamma ELISPOT assay to detect human T cell responses to HSV-2. Vaccine. 2011; 29(40): 7058–66.
 58. *Оспельникова Т.П., Григорян С.С., Еришов Ф.И.* Новый подход к отбору иммуноактивных препаратов для лечения. Медицинская иммунология. 2001; 3(2): 332–3.
 59. *Li J., Ye L., Wang X., Hu S., Ho W.* Induction of interferon- λ contributes to toll-like receptor 3-mediated herpes simplex virus type 1 inhibition in astrocytes. J. Neurosci. Res. 2012; 90(2): 399–406.

REFERENCES

1. *Malmgaard L.* Induction and regulation of IFNs during viral infection. J. Interferon Cytokine Res. 2004; 24(8): 439–54.
2. *Sadler A.J., Williams B.R.* Dynamiting viruses with MxA. Immunity. 2011; 35(4): 491–3.
3. *Mordstein M., Neugebauer E., Ditt V., Jessen B., Rieger T., Falcone V.* et al. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections. J. Virol. 2010; 84(11): 5670–7.
4. *Ershov F.I., Gotovtseva E.P., Nosik N.N.* Interferon status in normal. Immunologiya. 1986. 3: 52–4.
5. *Belostotskaya O.I.* Clinical and immunological characteristics and interferon status with hives and angioedema with frequent SARS: Dr. med. sci. Diss. Moscow; 1989 (in Russian).
6. *Grigoryan S.S.* Interferon inducers: effects on interferon status in health and disease: Dr. med. sci. Diss. Moscow; 1992 (in Russian).
7. *Egorova O.N., Balabanova R.M.* Interferon system in rheumatic diseases. Klinicheskaya revmatologiya. 1993; 2: 51–4.
8. *Ershov F.I., Gotovtseva E.P., Lavrukina L.A.* Interferon status in various diseases. Voprosy virusologii. 1990; 6: 444–8.
9. *Ershov F.I.* Interferon system in health and disease. Moscow: Meditsina; 1996.
10. *Lizogub N.V.* Asthma: Impaired production of interferon and ways of their correction: Dr. med. sci. Diss. Moscow; 2008 (in Russian).
11. *Malinovskaya V.V., Temicheva E.V., Panasyuk A.F., Semenova T.B.* Interferon status in patients with recurrent genital herpes. Voprosy virusologii. 1991; 3: 254–6.
12. *Mashkova S.A.* Therapeutic efficiency of a new interferon