

- samples using a panel of protozoa. *Front. Microbiol.* 2015; 6(1086): 1—9.
24. Klose T., Kuznetsov Y.G., Xiao C., Sun S., McPherson A., Rossmann M.G. The three-dimensional structure of Mimivirus. *Intervirology.* 2010; 53(5): 268—73.
 25. Sinclair R.M., Ravanti J.J., Bamford D.H. Nucleic and Amino Acid Sequences Support Structure-Based Viral Classification. *J. Virol.* 2017; 91(8): 1—13.
 26. Arslan D., Legendre M., Seltzer V., Abergel C., Claverie J.M. Distant Mimivirus relative with a larger genome highlights the fundamental features of Megaviridae. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108(42): 17486—91.
 27. Yoosuf N., Yutin N., Colson P., Shabalina S.A., Pagnier I., Robert C. et al. Related giant viruses in distant locations and different habitats: Acanthamoeba polyphaga moutoumavirus represents a third lineage of the Mimiviridae that is close to the megavirus lineage. *Genome Biol. Evol.* 2012; 4(12): 1324—30.
 28. Legendre M., Bartoli J., Shmakova L., Jeudy S., Labadie K., Adrait A. et al. Thirty-thousand-year-old distant relative of giant icosahedral DNA viruses with a pandoravirus morphology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(11): 4274—9.
 29. Antwerpen M.H., Georgi E., Zoeller L., Woelfel R., Stoecker K., Scheid P. Whole-Genome Sequencing of a Pandoravirus Isolated from Keratitis-Inducing *Acanthamoeba*. *Genome Announc.* 2015; 3(2): 1—2.
 30. Claverie J.M., Abergel C. From extraordinary endocytobionts to pandoraviruses. Comment on Scheid et al.: Some secrets are revealed: parasitic keratitis amoebae as vectors of the scarcely described pandoraviruses to humans. *Parasitol. Res.* 2015; 114(4): 1625—7.
 31. Abergel C., Claverie J.M. Pithovirus sibericum: réveil d'un virus géant de plus de 30 000 ans. *Médecine/sciences.* 2014; 30(3): 329—31.
 32. Levasseur A., Andreani J., Delerce J., Bou Khalil J., Robert C., La Scola B. et al. Comparison of a Modern and Fossil Pithovirus Reveals Its Genetic Conservation and Evolution. *Genome Biol. Evol.* 2016; 8(8): 2333—9.
 33. Andreani J., Aherfi S., Bou Khalil J.Y., Di Pinto F., Bitam I., Raoult D. et al. Cedratvirus, a Double-Cork Structured Giant Virus, is a Distant Relative of Pithoviruses. *Viruses.* 2016; 8(300): 1—11.
 34. Bekliz M., Verneau J., Benamar S., Raoult D., La Scola B., Colson P.A. New Zamilon-like Virophage Partial Genome Assembled from a Bioreactor Metagenome. *Front. Microbiol.* 2015; 6(1308): 1—12.
 35. Chelikani V., Ranjan T., Zade A., Shukla A., Kondabagil K. Genome segregation and packaging machinery in *Acanthamoeba polyphaga* mimivirus is reminiscent of bacterial apparatus. *J. Virol.* 2014; 88(11): 6069—75.
 36. Maumus F., Epert A., Nogué F., Blanc G. Plant genomes enclose footprints of past infections by giant virus relatives. *Nat. Commun.* 2014; 5(4268): 1—10.
 37. Suárez C., Welsch S., Chlanda P., Hagen W., Hoppe S., Kolovou A. et al. Open membranes are the precursors for assembly of large DNA viruses. *Cell. Microbiol.* 2013; 15(11): 1883—95.
 38. Maumus F., Blanc G. Study of Gene Trafficking between *Acanthamoeba* and Giant Viruses Suggests an Undiscovered Family of Amoeba-Infecting Viruses. *Genome Biol. Evol.* 2016; 8(11): 3351—63.
 39. Sharma V., Colson P., Chabrol O., Scheid P., Pontarotti P., Raoult D. Welcome to pandoraviruses at the 'Fourth TRUC' club. *Front. Microbiol.* 2015; 6(423): 1—11.
 40. Sun C., Feschotte C., Wu Z., Mueller R.L. DNA transposons have colonized the genome of the giant virus Pandoravirussalinus. *BMC Biol.* 2015; 13(38): 1—12.
 41. Claverie J.M., Abergel C. Giant viruses: The difficult breaking of multiple epistemological barriers. *Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.* 2016; 59: 89—99.

Поступила 10.10.17

Принята в печать 17.10.17

© ЕРШОВ Ф.И., НАРОВЛЯНСКИЙ А.Н., 2018
УДК 578.245.2/4

Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНОВ: К 60-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва

Обзор содержит краткий анализ 60-летней истории открытия, изучения и медицинского применения интерферонов — новой группы замечательных белков, нашедших широкое применение в терапии вирусологических, онкологических, неврологических, офтальмологических и иных форм патологии. Приводятся современные данные о классификации интерферонов и механизмах их действия. Особое внимание уделено клиническому применению лекарственных препаратов интерферона и его индукторов.

Ключевые слова: обзор; вирусы; иммунитет; интерфероны; индукторы интерферонов; терапия инфекционных заболеваний.

Для цитирования: Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. *Вопросы вирусологии.* 2018; 63(1): 10-18. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>

Ershov F.I., Narovlyansky A.N.

THEORETICAL AND APPLIED ASPECTS OF THE INTERFERON SYSTEM: TO THE 60TH ANNIVERSARY OF THE DISCOVERY OF INTERFERONS

National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russian Federation

Для корреспонденции: Ершов Феликс Иванович, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отделом интерферонов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва. E-mail: felixershov@gmail.com

The review contains a brief analysis of the 60-year history of the discovery, study and medical application of interferons, a new group of remarkable proteins that have found wide medical application in the therapy of virological, oncological, neurological, ophthalmic and other pathologies. Modern data on the classification of interferons and the mechanisms of their action are given. Particular attention is paid to the clinical use of medications of interferon and its inducers.

Key words: review; viruses; immunity; interferons; interferon inducers; therapy of infectious diseases.

For citation: Ershov F.I., Narovlyansky A.N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(1): 10-18. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>

For correspondence: Felix I. Ershov, Academician of the Russian Academy of Sciences, M.D., Chief of Interferon Department, N. F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, 123098. Russian Federation. E-mail: felixershov@gmail.com

Information about authors:

Narovlyansky A.N., <http://orcid.org/0000-0003-0601-7148>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 12 June 2017
Accepted 22 June 2017

Введение

Открытие интерферонов стало одним из великих событий в вирусологии XX века, которое, как оказалось в дальнейшем, далеко вышло за рамки собственно вирусологии.

В 20-е годы прошлого столетия был обнаружен необычный феномен — невосприимчивость животных к вирусам, если ранее они были инфицированы вирусами другого типа. Механизмы этого явления в то время были совершенно непонятны. Однако возможность использования такого феномена в противовес вакцинации для защиты от особо опасных вирусов интриговала многих исследователей. Справедливости ради стоит отметить, что ингибирование одной вирусной инфекцией инфекционности других вирусов впервые наблюдал Эдвард Дженнер в 1804 г. [1], который сообщил, что герпетическая инфекция может предотвращать развитие повреждений, вызываемых коревой оспой. Это наблюдение, по-видимому, было первым документальным описанием явления, впоследствии получившего название «вирусная интерференция». Для вирусов растений это явление было подробно описано R.N. Salaman в 1933 г. [2], для бактериофагов это сделал P.B. White в 1937 г. [3] и для животных вирусов — M. Hoskins в 1935 г. [4]. В 1950 г. A. Isaacs и M. Edney [5] обнаружили интерференцию между инактивированным и активным вирусами гриппа в экспериментах с куриными эмбрионами. В 1954 г. Y. Nagano и Y. Kojima [6] сообщили об ингибции вирусного размножения в коже кроликов, которым ранее вводили УФ-инактивированный вирус коревой оспы. Только в 1957 г. в Великобритании все тот же A. Isaacs и его стажер (аспирант) J. Lindenmann [7] открыли механизм вирусной интерференции: была доказана связь этого феномена с уникальным антивирусным белком «интерфероном» (ИФН). Открытие ИФН было настолько эпохальным событием, что вот уже более 60 лет возбуждает неугасающий интерес исследователей всего мира. Путь от простого феноменологического наблюдения до всестороннего изучения явления и создания лекарственных препаратов был пройден в рекордно короткий срок и уже через 10 лет первый препарат человеческого лейкоцитарного интерферона был выпущен в Институте Гамалеи (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН СССР) и применялся для профилактики острых респираторных вирусных инфекций. Интерфероны стали широко исследоваться и применяться при вирусных инфекциях, для лечения злокачественных опухо-

лей, а также при гематологических, офтальмологических, неврологических, дерматологических заболеваниях.

Как оказалось, система ИФН не имеет ни специализированных клеток, ни тем более органов, она существует в каждой клетке, так как каждая клетка может быть заражена вирусом и должна иметь систему распознавания и элиминации чужеродной генетической информации. За время после открытия ИФН получены данные о строении и свойствах его молекулы, показана его биологическая активность, выявлены и изучены основные элементы системы ИФН, секвенирована нуклеотидная и аминокислотная последовательности генов и белков ИФН различных типов и субтипов. Последнее десятилетие ознаменовалось новыми успехами: расшифрованы основные молекулярные механизмы индукции, продукции и действия различных типов ИФН, обнаружены целые семейства патогенраспознающих рецепторов, которые триггируют запуск интерферонного ответа, установлены пути, по которым передается интерфероновый сигнал, его взаимосвязь с не-ИФН-механизмами иммунного ответа. За эти годы было доказано, что синтез и функционирование ИФН является важным механизмом врождённого и приобретённого иммунитета. ИФН участвует в провоспалительном и противовоспалительном каскаде цитокинов и выполняет важную роль в иммунологическом надзоре за злокачественными клетками.

На основании полученных данных нами было предложено следующее определение: «*Интерфероны относятся к цитокинам (медиаторам иммунитета) и представлены семейством белков, обладающих антивирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой и другими видами активности, и относятся к важнейшим факторам врождённого иммунитета, полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия и гомеостатическим агентам*» [8].

Эволюционно система ИФН появилась у позвоночных более 500 млн лет назад. Согласно гипотезе Ф.И. Эршова и В.М. Жданова, высказанной около 30 лет назад [9], «образование ИФН является первым ответом на проникновение чужеродных нуклеиновых кислот. При этом основной функцией ИФН является распознавание, деградация и элиминация чужеродной информации, в первую очередь вирусной». Проведённые в последующие годы исследования полностью подтвердили правильность предложенной гипотезы.

Историю исследования ИФН можно условно подраз-

делить на три 20-летних периода. В первом «феноменологическом» периоде была установлена универсальность биологической продукции и действия ИФН как антивирусного белка. Прикладным результатом этого периода явилось создание лекарственных препаратов лейкоцитарного человеческого ИФН и доказательство их эффективности. Однако сравнительно незначительное количество получаемого ИФН из лейкоцитов человеческой крови и дороговизна исходного сырья долго ограничивали возможности интерферонотерапии.

Революционным событием второго, или «биотехнологического», периода стало создание целого семейства рекомбинантных ИФН, что сделало возможным нарабатывать субстанции генно-инженерных ИФН в неограниченном количестве и тем самым решить проблему источников сырья для биологических макромолекул — кандидатов на лекарство. Таким образом, ИФН стали первыми рекомбинантными молекулами будущего нового поколения лекарственных биопрепаратов. Большие надежды в это время возлагали на использование ИФН в онкологии, что способствовало так называемому интерфероновому буму. Объем информации об ИФН возрастал в геометрической прогрессии и на пике ежемесячно публиковалось около 2000 научных статей. Именно это событие стимулировало ряд крупных фармацевтических фирм к разработке медицинских препаратов ИФН.

Третий, или «иммунологический», период совпал с началом XXI века, и ИФН занял достойное место среди иммунорегуляторных биомолекул, обладающих широким спектром биологической активности, а лекарственные препараты ИФН нашли применение в лечении вирусных и невирусных заболеваний.

Ниже кратко приводятся данные о современном состоянии проблемы.

Классификация

Семейство ИФН человека состоит из трёх основных классов — ИФН I, II и III типов [10—12]. ИФН I типа включают ИФН- α , которые подразделяются на 13 различных субтипов. Эти белки имеют молекулярную массу 19—26 кДа и состоят из 156—166 или 172 аминокислот. Все субтипы ИФН- α обладают общими консервативными последовательностями между позициями аминокислот 115—161, в то же время аминотерминальные концы вариативны. Многие субтипы ИФН- α отличаются друг от друга только одной или двумя позициями аминокислот. К I типу ИФН относится также ИФН- β , который представляет собой гликопротеин (20 кДа), состоит из 166 аминокислот и представлен единичным геном. Кроме того, к I типу семейства ИФН человека также принадлежат ИФН- ϵ , ИФН- κ и ИФН- ω , при этом имеются данные, что некоторые ИФН, описанные у животных, имеют человеческие аналоги [13, 14]. Недавно обнаружено, что ИФН- ϵ в отличие от других ИФН конститутивно экспрессируется в легких, мозге, тонкой кишке и тканях репродуктивного тракта [15, 16].

Гены, кодирующие ИФН I типа, локализируются на 9-й хромосоме человека. Для всех ИФН этого 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 ИФН- γ локализуется у человека на 12-й хромосоме. 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) [13—16].

В начале XXI века был обнаружен новый класс ИФН — ИФН- λ , который представлен ИФН- λ 1, ИФН- λ 2 и ИФН- λ 3. Эти ИФН были описаны ранее как цитокины 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- λ 4. Этот ИФН экспрессируется в малых дозах, и его экспрессия происходит в результате сдвига рамки считывания в гене ИФН- λ 3. Молекулы ИФН- λ в настоящее время классифицированы и обозначаются как ИФН III типа [17, 18].

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 для ИФН каждого вида и занимать 0,4—1 Mb на одной или двух хромосомах. Именно «безинтронность» генов ИФН I типа определяет высокую скорость включения механизмов врожденного иммунитета.

Функционирование системы ИФН

Система ИФН относится к числу быстрореагирующих и включается на общий сигнал клеточного стресса, в том числе на повреждение ДНК, и запускает различные молекулярные пути для восстановления клеточного гомеостаза. ИФН играют важную роль в механизмах естественного иммунного ответа. Вирусологи и иммунологи [12, 19, 20] выделяют 4 основных звена функционирующей системы ИФН.

- **Индукция, или включение, системы**, приводящей к депрессии генов ИФН, транскрипции их информационных РНК с их последующей трансляцией. Индукция — достаточно быстрый этап взаимодействия внешних сигналов с клеткой. Сигнальная система передачи организована таким образом, что уже в течение 30—40 мин регистрируются признаки ответа клеточного генома.

- **Продукция** — синтез клетками ИФН альфа-, бета-, гамма- и лямбда-типов и секреция их в окружающую среду. Продукция ИФН наблюдается сразу после завершения стадии индукции. Уже через 2—3 ч в периферической крови наблюдается накопление функционально активных ИФН. Через 6—8 ч концентрация ИФН в периферической крови достигает максимума.

- **Действие** — защита окружающих клеток от чужеродной информации (вирусы, бактерии и т. д.) вновь образованными ИФН.

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

За прошедшее время установлено более 300 эффектов ИФН. Эти эффекты имеют громадное значение и обосновывают клиническую значимость ИФН [7, 15, 21—23]. К основным биологическим эффектам ИФН относятся:

- подавление размножения внутриклеточных инфекционных агентов вирусной и невирусной природы (хламидии, риккетсии, бактерии, простейшие);
- антипролиферативная активность;
- антитуморогенный эффект;
- антимутогенный эффект;
- антиоксическое действие;
- радиопротективный эффект;
- регуляция продукции антител;
- стимуляция макрофагов, усиление фагоцитоза;
- усиление цитотоксического действия сенсibilизированных лимфоцитов, направленного на клетки-мишени;

- активация естественных киллерных клеток;
- стимуляция высвобождения гистамина базофилами;
- индукция синтеза простагландинов;
- стимуляция формирования антигенов главного комплекса гистосовместимости;
- стимуляция или ингибирование активности ряда клеточных ферментов;
- повышение цитотоксической активности двухнитевых РНК;
- подавление гиперчувствительности замедленного типа;
- многочисленные изменения клеточных мембран;
- стимуляция выработки факторов и молекул адгезии;
- индукция процессов дифференцировки и пролиферации лимфоцитов и макрофагов.

К настоящему времени установлена основная сигнальная схема передачи информации от ИФН-рецепторов до генома клетки, где и происходит активация генов, экспрессия которых обеспечивает противовирусный и противобактериальный эффект [15, 16, 24—26].

ИФН действует на клеточный геном через мембранные рецепторы, т. е. дистанционно через каскад вторичных мессенджеров. Образующийся в инфицированных клетках ИФН уже не может защитить их от гибели, но предохраняет окружающие здоровые клетки от вирусной инфекции.

Механизмы действия ИФН

Несмотря на разнообразие генетического материала вирусов, *универсальной мишенью для ИФН в цикле репродукции вирусов является остановка трансляции вирусных РНК на рибосомах инфицированных клеток* [8, 26—29]. Для генерирования ответов на ИФН требуется координация и кооперация множества различных сигнальных каскадов. Доказано, что, прикрепляясь к клеточным рецепторам, ИФН индуцируют синтез вторичных мессенджеров, которые в свою очередь могут подавлять практически любой этап размножения вирусов (транскрипцию — трансляцию — сборку — выход вирионов потомства). ИФН I типа в качестве лиганда связывается с гетеродимерным трансмембранным рецептором клеточной поверхности, состоящим из субъединиц IFNAR1 и IFNAR2. Рецепторы ИФН I типа конститутивно экспрессируются во всех клетках, в то время как синтез различных ИФН I типа значительно различается во всех клеточных типах. ИФН II типа представлен единственным членом, ИФН- γ , который первично продуцируется антигенактивированными Т- и НК-клетками; макрофаги секретируют этот цитокин только в определённых ситуациях. Рецептор для ИФН- γ образуется из двух полипептидов IFNGR1 и IFNGR2, которые экспрессируются во всех клеточных типах. ИФН III типа экспрессируются только в определённых эпителиальных клетках и связывают различные рецепторы, образованные из субъединиц IFNLR1 и IL-10R2 [13, 14].

Несмотря на различия в рецепторах, ИФН I и III типов индуцируют сходные целевые гены. В отличие от них ИФН II типа индуцирует свой набор целевых генов. Связанные с лигандом ИФН-рецепторы активируют генную экспрессию через Янус-тирозинкиназу (JAK) пути сигнального трансдуктора и активатора транскрипции (STAT). Рецепторам для ИФН I и III типов для передачи сигнала в человеческих клетках необходимы TYK2 и JAK1. IFNGR для сигнальной трансдукции требуются JAK1 и JAK2. Фосфорилированные STAT дис-

социируют от рецепторов, формируют димеры и входят в ядро. Комплекс STAT1—STAT2—IRF9, известный как ISGF3, связывается с ИФН-стимулированным элементом (ISRE), представленным в промоторных регионах многих генов. Гомодимеры STAT1 связываются с гамма-ИФН-активированным сайтом (GAS), представленным в промоторных регионах некоторых генов. Активация STAT в ответ на ИФН заканчивается при индукции JAK ингибирующих белков, белков-супрессоров цитокинового сигнала (SOCS), гены которых индуцируются STAT [10, 12, 15, 16, 18, 22, 25, 27].

ИФН I, II, и III типов обеспечивают быструю защиту в ранних стадиях вирусных, бактериальных или патогенных инфекций. Именно в фазе амплификации ИФН- α/β индуцирует большинство ИФН-стимулированных генов (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 хроматинмодифицирующими комплексами внутри стимулированных клеток [12, 15, 16].

Один из основных хорошо описанных путей действия ИФН связан с запуском синтеза протеинкиназы R (PKR), что приводит к фосфорилированию нескольких иницирующих факторов трансляции (eIF-2) и запрету на образование иницирующего комплекса. Параллельно происходит индукция 2'-5'-олигоденилатсинтетазы (OAS), синтезируются 2'-5'-олигоденилаты, активируются латентные эндонуклеазы, которые дезинтегрируют свободные вирусные иРНК. В результате не связанные с рибосомами вирусные РНК разрушаются нуклеазами. Блокирование стадии инициации трансляции и разрушение иРНК вируса определяют универсальный механизм действия ИФН при вирусных инфекциях [21, 22, 25, 26].

Таким образом, ИФН представляют важные факторы естественного (врождённого) иммунитета и осуществляют распознавание и элиминацию носителей чужеродной генетической информации [8, 11, 12, 26, 28, 29]. Платой за это распознавание служит приостановка общей трансляции в клетке, которой объясняется антипролиферативный эффект ИФН.

Препараты ИФН

На современном фармацевтическом рынке имеются десятки созданных к настоящему времени препаратов *экзогенных ИФН* (табл. 1). В клинической практике используются 3 основных ИФН человека: I типа — ИФН- α и ИФН- β , II типа — ИФН- γ [8, 28, 29].

Альфафероны (ИФН- α). До настоящего времени в практике используются только ИФН- $\alpha 2$. Другие 12 субтипов ИФН- α до сих пор как лекарственные препараты не разработаны. Применяемые в лечебной практике ИФН- α отличаются большим многообразием лекарственных форм (препараты для местного или парентерального применения, свечи, мази, линименты и другие), а также показаниями к клиническому применению,

Таблица 1

Основные медицинские препараты ИФН

Типы ИФН	Препараты
Природные ИФН (1-е поколение)	
Альфа	Альфаинтерферон®, Вэллферон®, Интерферон лейкоцитарный, Сверофор®, Эгиферон®
Бета	Ферон®, Фрон®
Рекомбинантные ИФН (2-е поколение)	
Альфа	Альфарона®, Берофор®, Виферон®, Генферон®, Гриппферон®, Интераль®, Интерген®, Интрон А®, Кипферон®, Липинт®, Липоферон®, Реаферон®, Реальдирон®, Реколин®, Роферон А®,
ПЭГ-интерфероны*	
Бета	Авонекс®, Бетаферон®, Генфаксон®, Ребиф®, Рометал®, Ронбетал®
Гамма	Ингарон®, Имукин®

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

дозами и схемами использования. ИФН- α — наиболее изученный и широко применяемый в клинике цитокин. Лекарственные препараты на основе ИФН- $\alpha 2$ с выраженным противовирусным, иммуномодулирующим и противоопухолевым действием используются для лечения ряда вирусных инфекций, особенно у иммунокомпрометированных больных, и при злокачественных новообразованиях.

Бетафероны (ИФН- β). Препараты на основе ИФН- β успешно применяются при лечении рассеянного склероза, а также онкологических заболеваний (меланомы и глиомы).

Гамма-интерфероны. Создание препаратов ИФН- γ (Имукин®, Актиммун®) позволило начать лечение больных с такими редкими наследственными болезнями, как злокачественный остеопетроз и хронический гранулематоз. Однако ИФН II типа является одним из важнейших регуляторных факторов клеточного иммунитета. С появлением нового российского лекарственного препарата ИФН- γ — Ингарона® стало возможным также повысить эффективность интерферонотерапии, особенно в отношении вирусных инфекций, для профилактики и лечения которых давно применяются ИФН I типа (см. табл. 1).

Кроме препаратов ИФН с одной действующей молекулой (моновалентные), в последнее время получили распространение комбинированные препараты, которые помимо ИФН содержат дополнительные компоненты для повышения биодоступности, эффективности и пролонгации действия [8, 12, 19, 20, 30]. Например, лекарственный препарат *Виферон*® в качестве активных фармацевтических ингредиентов содержит человеческий рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$, аскорбиновую кислоту и альфа-токоферола ацетат. Применяется ректально в виде суппозитория при ОРВИ, инфекционно-воспалительных заболеваниях, хронических вирусных гепатитах В, С, D, а также при первичной и рецидивирующей герпетической инфекции. Лекарственный препарат *Гиаферон* вместе с человеческим рекомбинантным ИФН- $\alpha 2b$ содержит биополимер — гиалуронат натрия в терапевти-

ческой дозировке. Применяется ректально в виде свечей для лечения пациентов с генитальной и орофациальной формой герпетической инфекции. Еще один комбинированный препарат на основе ИФН - *Гриппферон*® с лоратином содержит ИФН- $\alpha 2b$ и лоратидин и оказывает иммуномодулирующее, противовирусное и антигистаминное действие. Применяется интраназально для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Таким образом, на основе ИФН- $\alpha 2b$ был создан целый ряд комбинированных препаратов: *Аллергоферон*® (с лоратином), *Аллергоферон-бета*® (с бетаметазоном), *Офтальмоферон*® (с дифенилгидрамино), *Герпферон*® (с ацикловиром и лидокаином), *Вагиферон*® (с метронидазолом и флуконазолом), *Генферон*® (с бензокаином и таурином) и *Генферон*®-лайт (с таурином) и др.

Однако для адекватного применения и контроля эффективности этой группы препаратов необходимо контролировать состояние системы ИФН. Поэтому еще в 1986 г. [31] был разработан и предложен комплекс методов для оценки системы ИФН, который в скором времени был назван «интерфероновый статус». Определения проводили в цельной крови *in situ* микрометодом и выявляли суммарное содержание ИФН в сыворотке или плазме крови, а также активность ИФН I и II типов, продуцируемых клетками крови под воздействием соответствующего индуктора [32]. На основании полученных данных сделано заключение о необходимости адекватной коррекции в случае обнаружения у больного сниженных показателей ИФН-продуцирующей способности клеток крови, что свидетельствовало о врожденном или приобретенном ИФН-дефиците. Такое состояние часто возникало при острых и рецидивирующих вирусных инфекциях [28]. Позднее в понятие ИФН-статуса вошло определение показателей не только интерфероногенеза, но и клеточной ИФН-чувствительности или резистентности [33—35], что позволило охарактеризовать эффекторную сторону системы ИФН [36—38] и в последующем разработать различные способы определения индивидуальной чувствительности клеток организма человека к лекарственным препаратам (ИФН, цитокины, индукторы ИФН, иммуномодуляторы и другие) [32, 35—40]. Таким образом, ИФН-статус используется как интегральный показатель функционального состояния системы ИФН и эффективности проводимого лечения. В настоящее время исследование ИФН-статуса широко проводится в практике лабораторной диагностики для определения нарушений интерфероногенеза, ассоциированных не только с вирусными, но и с аллергическими, аутоиммунными, онкологическими и другими иммуноопосредованными заболеваниями, а также используется практическими врачами для индивидуализации лечения и коррекции нарушений интерфероногенеза.

Клиническое использование ИФН

На рисунке представлена классическая схема основных этапов развития интерфероновой и иммунной ответа при остром 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), второй — ИФН II типа (гамма) и NK-клетки. Стимуляция ИФН-гамма и T-клеточного иммунитета происходит в более поздних стадиях развития инфекции. При лёгком течении заболевания первого уровня защиты достаточно для подавления инфекцион-

Таблица 2

Эффективность клинического использования препаратов ИФН при вирусных инфекциях

Нозологическая форма	Эффективность использования
Грипп и другие ОРВИ	Для экстренной профилактики ОРВИ, особенно в группах риска (дети, лица пожилого возраста), при респираторно-синцитиальных инфекциях у детей раннего возраста с лечебной целью
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 др., нормализация показателей активности сывороточных трансаминаз
ВИЧ-инфекция	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

ного процесса. При тяжёлых 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 3 большие группы: вирусные инфекции, онкологические заболевания и другие виды патологии. В табл. 2 рассматривается эффективность препаратов ИФН при наиболее распространённых и социально значимых вирусных инфекциях [8, 12, 20].

Как следует из табл. 2, препараты ИФН используются при наиболее распространённых острых и хронических вирусных инфекциях; гриппе и других ОРВИ, различных герпетических заболеваниях (кератиты и кератоконъюнк-

тивиты, опоясывающий лишай, цитомегаловирусная инфекция и другие); вирусных гепатитах и ВИЧ-инфекции.

Показана эффективность ИФН при папилломавирусных инфекциях (остроконечные кондиломы, ювенильный папилломатоз гортани, бородавки и другие) и бешенстве. Получены положительные результаты применения ИФН при вирусных осложнениях после пересадки органов, гнойно-септических заболеваниях новорождённых, постнатально приобретённой цитомегаловирусной инфекции, эпидемическом паротите, рассеянном склерозе и различных бактериальных заболеваниях [23, 27, 41, 42].

Помимо описанных выше показаний препараты ИФН-α оказались перспективными для профилактики и лечения ряда детских инфекций. Клиническая эффективность выражается в уменьшении или прекращении инфекционного токсикоза, увеличении массы тела, уменьшении лейкоцитоза и нейтрофилеза, купировании acidотического синдрома.

В.В. Малиновской и соавт. [8, 20] проведено изучение состояния системы ИФН у детей до 1 года жизни, что позволило объяснить причину повышенной чувствительности детей к большинству заболеваний вирусной и бактериальной природы. Сравнительное определение ИФН-статуса у взрослых и детей продемонстрировало существенно меньшую способность лейкоцитов и лимфоцитов детей к продукции ИФН-α и ИФН-γ. При этом чем меньше гестационный возраст новорожденного, тем в большей степени снижены эти показатели. Полученные результаты позволили сделать вывод о незрелости и несовершенстве систем иммунитета и ИФН в ранний период жизни и о необходимости их возрастной регуляции. Это обстоятельство делает препараты Виферона® значимой составляющей комплексной терапии ряда детских инфекций. Кроме гриппа, препараты Виферона® рекомендуются использовать для экстренной профилактики рино-, корона-, аденовирусных инфекций, кори, паротита и других заболеваний. У больных детей, получавших ИФН, отмечено сокращение длительности лихорадочного периода, а также синдромов ларингита, трахеита, бронхита по сравнению с больными, получавшими обычную терапию.

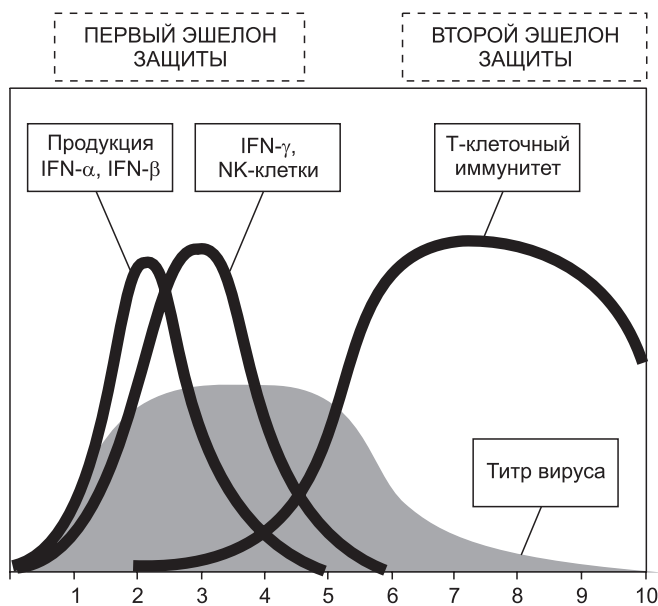


Схема основных этапов развития интерферонного и иммунного ответа при остром вирусном инфицировании.

По оси абсцисс — дни после инфекции, по оси ординат — уровень интерферонного и иммунного ответа.

Таблица 3

Классификация ИИ

Химическая природа	Лекарственные препараты
А. Синтетические соединения	
Низкомолекулярные:	
флуореноны, акриданоны	Амиксин®, Циклоферон®, Неовир®
Полимеры — дсРНК:	
поли(И), поли(С), поли(А), поли(У)	Полудан®
Б. Природные соединения	
Полифенолы	Мегосин®, Кагоцел®, Гозалидон®
Полимеры — природные дсРНК	Ларифан®, Ридостин®

В качестве средств неспецифической профилактики и лечебных средств в первые часы заболевания клинический эффект дали другие препараты ИФН (реаферон, реальдирон, роферон А, интрон А, вэллферон, человеческий лейкоцитарный ИФН). Препараты применяются интраназально, внутримышечно, а также в виде аэрозолей.

В целом положительный опыт использования ИФН с конца 60-х годов прошлого века открыл дорогу новому поколению цитокиновых препаратов и позволил оценить их эффективность. Однако по мере увеличения спектра заболеваний, при которых использовались ИФН, разработок новых высокодозовых многомесячных схем стали накапливаться сведения о недостатках и побочных эффектах применения препаратов ИФН (хронические вирусные гепатиты В и С, онкологические и неврологические заболевания). Такие высокодозовые схемы приводили к гриппоподобному синдрому, снижению массы тела, выпадению волос, заболеваниям щитовидной железы, психическим расстройствам, раздражительности и депрессии, супрессии кроветворения, заболеваниям сердечно-сосудистой системы, отслоению сетчатки, импотенции, сахарному диабету и другим. Кроме того, фиксировалось появление антител к ИФН, что приводило к ограничению интерферонотерапии. К тому же высокодозовые схемы применения ИФН вызвали усиление эволюционного отбора вирусных вариантов, повышающего способность вирусов «обходить» эффекты ИФН [9].

Индукторы ИФН

Грандиозным достижением отечественной интерферонологии стала разработка нового поколения интерфероноактивных препаратов — индукторов ИФН (ИИ). Эти препараты, действуя через патогенраспознающие рецепторы и интерферонрегулирующие факторы, активировали механизмы врожденного иммунитета через индукцию интерфероновых генов. Далее включался синтез собственного эндогенного ИФН и других цитокинов, что приводило к запуску ранних цитокиновых реакций (РЦР) [43], приводящих к формированию противовирусной резистентности и в последующем к включению механизмов адаптивного иммунитета.

Известно, что проникновение вирусов в организм не всегда приводит к развитию инфекции. Именно образование ИФН запрещает вирусную репродукцию. Иными

словами, сами вирусы являются первыми природными индукторами ИФН.

Разработка ИИ и применение их в клинической практике значительно расширило возможности интерферонотерапии и предоставило врачу более широкий выбор лекарственных препаратов для формирования противовирусного иммунитета.

Согласно классификации, предложенной Ф.И. Ершовым [8, 12, 19, 20] «ИИ представляют собой весьма «пёстрое» по составу семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, имеющих высокий химиотерапевтический индекс и пригодных для профилактики и лечения вирусных инфекций и ряда других заболеваний» (табл. 3).

Для правильного использования ИИ врачу необходимо учитывать их бифункциональность, поскольку они одновременно дают антивирусный и иммуномодулирующий эффект. Являясь агонистами различных патогенраспознающих рецепторов, они могут иметь различия в скорости и типе индуцируемых ИФН в различных клетках-мишенях (иммуноциты, гепатоциты, фибробласты, нервные клетки, клетки соединительной ткани, эндотелиальные клетки и другие). Так, препараты Амиксин® и Циклоферон® из-за небольшой молекулярной массы оказались способными проходить через гематоэнцефалический барьер, поэтому их используют при вирусных энцефалитах и рассеянном склерозе. Для ИИ характерен достаточно длительный противовирусный эффект, низкая токсичность и высокая биодоступность. Показано, что ИИ можно успешно использовать при комплексной химиотерапии с препаратами различных групп, в том числе ИФН, иммуномодуляторами, антибиотиками и другими [8, 19, 20, 42, 44, 45]. Двадцатилетний клинический опыт использования ИИ доказывает их эффективность в профилактике и лечении различных вирусных заболеваний, а именно:

- гриппа и респираторных инфекций;
- герпетических поражений глаз, кожи, половых органов;
- вирусных гепатитов;
- кори, паротита, бешенства;
- вирусных энцефалитов, лихорадки денге;
- папилломатоза;
- саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных.

Как легко заметить, спектры противовирусной активности ИФН и ИИ практически совпадают, т. е. эти препараты могут быть взаимозаменяемыми.

В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях среди ИИ выявлено 2 препарата — Циклоферон® и Кагоцел®, которые наиболее эффективны и клинически пригодны для профилактики и терапии гриппа и других ОРВИ, а также различных форм герпетических заболеваний.

Заключение

На современном этапе установлена и доказана роль ИФН и их индукторов в профилактике и терапии значительного числа вирусных и других инфекций. Поскольку ИФН являются одновременно корректорами иммунитета, их используют также для лечения рецидивирующих вирусных заболеваний. Особенно важно подчеркнуть, что препараты ИФН и ИИ не вызывают формирования резистентности вирусов.

Следует учесть, что многие ИФН и ИИ являются взаимозаменяемыми и дают близкие, а иногда сходные

антивирусные эффекты. Это дает врачам возможность выбора того или иного препарата. Определяющими при этом являются такие факторы, как индивидуальная переносимость применяемых препаратов, степень чувствительности к ним вирусов, сроки начала терапии, острота заболевания, возраст пациента и состояние его врожденной резистентности (системы ИФН, 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 расширяют возможности профилактики и терапии вирусных инфекций.

В Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи еще в 1963 г. через 6 лет после открытия ИФН под руководством академика РАМН В.Д. Соловьёва начались исследования этих молекул, и впоследствии был организован Отдел интерферонов, который стал признанным центром изучения ИФН в нашей стране. Отдел с 1980 г. являлся национальным отделением Международного общества исследователей интерферонов и цитокинов (International Society for Interferon and Cytokine Research, сейчас — International Cytokine and Interferon Society). Все прошедшие годы основные исследования отдела были посвящены фундаментальным и прикладным (медицинским) аспектам проблемы ИФН. Сотрудниками отдела опубликованы десятки монографий, сотни статей и защищены диссертации, посвящённые различным аспектам учения об ИФН. Первые отечественные монографии, посвящённые ИФН и их индукторам, были опубликованы около 40 лет назад [30, 46].

В отделе созданы хорошо себя зарекомендовавшие лекарственные препараты ИФН (человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ), Лейкинферон®, Виферон®) и практически все индукторы ИФН, которые успешно применяются в клинике.

В заключение следует подчеркнуть, что открытие ИФН стало одним из великих событий вирусологии XX века, которое, как оказалось в дальнейшем, далеко вышло за рамки собственно вирусологии. Анализ истории изучения ИФН 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 антивирусного этиотропного действия. Именно это обстоятельство стимулировало интенсивные научные разработки. Однако была и другая причина. Сам объект исследования — созданный природой универсальный механизм врожденного иммунитета — представлял постоянный интерес для теории. Это замечательное семейство белков давно превратилось в удобный междисциплинарный объект для широкого круга естественных наук — вирусологии, иммунологии, онкологии, молекулярной биологии и биотехнологии. К тому же для медицины в целом это важнейший механизм защиты клеток организма от проникновения и функционирования чужеродной информации, а также надзора за злокачественными клетками, клеточной дифференцировкой, аутоиммунитетом и поддержанием клеточного гомеостаза.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1—7, 10, 13—18, 21—27, 35, 36 см. REFERENCES)

8. Ершов Ф.И., Киселёв О.И. *Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств)*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
9. Ершов Ф.И., Жданов В.М. Интерферон и гомеостаз. *Вестник Академии медицинских наук СССР*. 1985; (7): 35—40.
11. Наровлянский А.Н. Классификация и механизмы действия интерферонов. В кн.: Ершов Ф.И., ред. *Юбилейный сборник «Интерферону — 50 лет»*. М.; 2007: 44—50.
12. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Интерфероны и индукторы интерферонов. В кн.: Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И., ред. *Иммунотерапия (Руководство для врачей)*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 80—98.
19. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., ред. *Интерферон-2011. Сборник научных статей*. М.; 2012.
20. Ершов Ф.И. *Антивирусные препараты*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
28. Ершов Ф.И. *Система интерферона в норме и при патологии*. М.: Медицина; 1996.
29. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. *Вопросы вирусологии*. 2015; 60(2): 5—10.
30. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Тищенко А.Л. Противовирусный препарат для лечения герпесвирусных инфекций Гиаферон. В кн.: Баринский И.Ф., Мордвинцев Ю.И., ред. *Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций: Сборник научных публикаций*. М.: РУДН; 2016: 18—46.
31. Ершов Ф.И., Готовцева Е.Л., Носик Н.Н. Интерфероновый статус в норме. *Иммунология*. 1986; (3): 52—4.
32. Григорян С.С., Майоров И.А., Иванова А.М., Ершов Ф.И. Оценка интерферонового статуса людей по пробам цельной крови. *Вопросы вирусологии*. 1988; (4): 433—6.
33. Наровлянский А.Н., Амченкова А.М., Парфенов В.В. Механизмы клеточной резистентности к ИФН и возможные пути её преодоления. В кн.: Ершов Ф.И. *Система ИФН в норме и при патологии*. М.: Медицина; 1996: 53—70.
34. Наровлянский А.Н. Клеточная резистентность к интерферону. *Биологические науки*. 1991; (9): 5—26.
37. Ершов Ф.И., Мезенцева М.В., Васильев А.Н., Щербенко В.Э., Наровлянский А.Н. Методические указания по определению индивидуальной чувствительности организма к интерферонам, другим цитокинам и индукторам интерферона. *Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств*. 2002; (1): 22—6.
38. Ершов Ф.И., Мезенцева М.В., Васильев А.Н., Щербенко В.Э., Наровлянский А.Н. Методические указания по проведению доклинических исследований цитокин-индуцирующей активности антивирусных препаратов. *Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств*. 2002; (1): 26—9.
39. Григорян С.С. *Индукторы интерферона: действие на интерфероновый статус в норме и патологии*: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. М.; 1992.
40. Оспельникова Т.П. Выявление и коррекция интерферонодефицитов. В кн.: Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., ред. *Интерферон-2011. Сборник научных статей*. М.; 2012: 107—28.
41. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. *Антивирусные препараты в педиатрии*. М.: Русский врач; 2005.
42. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. *Часто болеющие дети: современная фармакотерапия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
43. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях. *Цитокины и воспаление*. 2004; 3(1): 3—6.
44. Садыков А.С., Ершов Ф.И., Новохатский А.С., Асланов Х.А., Ауелбеков С.А. *Индукторы интерферона*. Ташкент: Фан; 1978.
45. Ершов Ф.И., Тагулахова Э.Б. Индукторы интерферона — новое поколение иммуномодуляторов. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 1999; (4): 52—66.
46. Соловьёв В.Д., Бектемиров Т.А. *Интерфероны в теории и практике медицины*. М.; 1981.

REFERENCES

1. Jenner E. Letter to the Editor. *Med. Phys. J.* 1804; (12): 97—102.
2. Salaman R.N. Protective inoculation against a plant virus. *Nature.* 1933; 131: 468.
3. White P.B. Lysogenic strains of *V. cholerae* and the influence of lysozyme on cholera phage activity. *J. Pathol. Bacteriol.* 1937; 44: 276—8.
4. Hoskins M. A protective action of neurotropic against viscerotropic yellow fever virus in *Macacus rhesus*. *Am. J. Trop. Med.* 1935; (15): 675—80.
5. Isaacs A., Edney M. Interference between inactive and active influenza viruses in the chick embryo. I. Quantitative aspects of interference. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 1950; (28): 219—30.
6. Nagano Y., Kojima Y. Pouvoir immunisant du virus vaccinal inactiver par des rayons ultraviolets. *C.R. Seances. Soc. Biol. Fil;* 1954; 148(19—20): 1700—2.
7. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference: 1. The interferon. *Proc. R. Soc. Lond.* 1957; 147(927): 258—73.
8. Ershov F.I., Kiselev O.I. *Interferons and Their Inducers (From Molecules to Medicines) [Interferony i ikh induktory (ot molekul do lekarstv)]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. (in Russian)
9. Ershov F.I., Zhdanov V.M. Interferon and homeostasis. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR.* 1985; (7): 35—40. (in Russian)
10. Der S.D., Zhou A., Bryan R.G., Williams R.G., Silverman R.H. Identification of genes differentially regulated by interferon alpha, beta, or gamma using oligonucleotide arrays. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95(26): 15623—8.
11. Narovlyanskiy A.N. Classification and mechanisms of interferon actions. In: Ershov F.I., ed. *Jubilee Collection «Interferon — 50 years» [Yubileynyy sbornik «Interferonu — 50 let»]*. Moscow; 2007: 44—50. (in Russian)
12. Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N. Interferons and interferon inducers. In: Khaïtov R.M., Ataulkhanov R.I., ed. *Immunotherapy (Handbook for doctors) [Immunoterapiya (Rukovodstvo dlya vrachey)]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 80—98. (in Russian)
13. Pestka S. The interferons: 50 years after their discovery, there is much more to learn. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(28): 20047—51.
14. Pestka S., Krause C.D., Walter M.R. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol. Rev.* 2004; 202: 8—32.
15. Nallar S.C., Kalvakolanu D.V. Interferons, signal transduction pathways, and the central nervous system. *J. Interferon Cytokine Res.* 2014; 34(8): 559—76.
16. Schneider W.M., Chevllote M.D., Rice C.M. Interferon-stimulated genes: a complex Web of host defenses. *Annu. Rev. Immunol.* 2014; 32: 513—45.
17. Kotenko S.V., Sacconi S., Izotova L.S., Mirochnitchenko O.I., Pestka S. Human cytomegalovirus harbors its own unique IL-10 homolog (cmv IL-10). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97(4): 1695—700.
18. Plataniias L.C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nature Rev. Immunol.* 2005; 5(5): 375—86.
19. Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N., ed. *Interferon-2011. Collection of Scientific Articles [Interferon-2011. Sbornik nauchnykh statey]*. Moscow; 2012. (in Russian)
20. Ershov F.I. *Antiviral Preparations [Antivirusnye preparaty]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (in Russian)
21. Bedsaul J.R., Zaritsky L.A., Zoon K.C. Type I interferon-mediated induction of antiviral genes and proteins fails to protect cells from the cytopathic effects of sendai virus infection. *J. Interferon Cytokine Res.* 2016; 36(11): 652—65.
22. Marsili G., Perrotti E., Remoli A.L., Acchioni Ch., Sgarbanti M., Battistini A. IFN Regulatory Factors and Antiviral Innate Immunity: How Viruses Can Get Better. *J. Interferon Cytokine Res.* 2016; 36(7): 414—32.
23. González-Navajas J.M., Jongdae L., David M.I., Raz E. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nature Rev. Immunol.* 2012; (12): 125—35.
24. Reid E., Charleston B. Type I and III interferon production in response to RNA viruses. *J. Interferon Cytokine Res.* 2014; 34(9): 649—59.
25. Liu S-Y., Sanchez D.J., Cheng G. New developments in the induction and antiviral effectors of type I interferon. *Curr. Opin. Immunol.* 2011; 23(1): 57—64.
26. Sen G.C. Viruses and interferons. *Annu. Rev. Microbiol.* 2001; 55: 255—81.
27. Honda K., Taniguchi T. IRFs: master regulators of signalling by Toll-like receptors and cytosolic pattern-recognition receptors. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6(9): 644—58.
28. Ershov F.I. *The Interferon System in Norm and During Pathology [Sistema interferona v norme i pri patologii]*. Moscow: Meditsina; 1996. (in Russian)
29. Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N. Use of interferon inducers in viral infections. *Voprosy virusologii.* 2015; 60(2): 5—10. (in Russian)
30. Barinskiy I.F., Alimbarova L.M., Tishchenko A.L. Antiviral drug for the treatment of herpesvirus infections. Hyaferrone. In: Barinskiy I.F., Mordvintsev Yu.I., eds. *Actual Problems of Herpesvirus Infections: Collection of Scientific Publications [Aktual'nye problemy herpesvirusnykh infektsiy: Sbornik nauchnykh publikatsiy]*. Moscow: RUDN; 2016: 18—46. (in Russian)
31. Ershov F.I., Gotovtseva E.L., Nosik N.N. The interferon status in norm. *Immunologiya.* 1986; (3): 52—4. (in Russian)
32. Grigoryan S.S., Mayorov I.A., Ivanova A.M., Ershov F.I. Evaluation of the interferon status of people on whole blood samples. *Voprosy virusologii.* 1988; (4): 433—6. (in Russian)
33. Narovlyanskiy A.N., Amchenkova A.M., Parfenov V.V. Mechanisms of cellular resistance to IFN and possible ways to overcome it. In: Ershov F.I. *The Interferon System in Norm and During Pathology [Sistema interferona v norme i pri patologii]*. Moscow: Meditsina; 1996: 53—70. (in Russian)
34. Narovlyanskiy A.N. Cell resistance to interferon. *Biologicheskie nauki.* 1991; (9): 5—26. (in Russian)
35. Narovlyanskiy A.N., Amchenkova A.M., Mezentseva M.V., Ershov F.I. Analysis of interferon's sensitivity of human being: the clinical test with interferon-priming effect. *Eur. Cytokine Netw.* 1996; 7(3): 646.
36. Mezentseva M.V., Narovlyanskiy A.N., Amchenkova A.M., Ershov F.I. Clinical analysis of IFN-producing and IFN-effected systems. *Eur. Cytokine Netw.* 1996; 7(3): 650.
37. Ershov F.I., Mezentseva M.V., Vasil'ev A.N., Shcherbenko V.E., Narovlyanskiy A.N. Methodical instructions by definition the individual sensitivity of an organism to interferons, to other cytokines and interferon inducers. *Vedomosti nauchnogo tsentra ekspertizy i gosudarstvennogo kontrolya lekarstvennykh sredstv.* 2002; (1): 22—6. (in Russian)
38. Ershov F.I., Mezentseva M.V., Vasil'ev A.N., Shcherbenko V.E., Narovlyanskiy A.N. Methodical instructions for conducting preclinical studies of the cytokine-inducing activity of antiviral drugs. *Vedomosti nauchnogo tsentra ekspertizy i gosudarstvennogo kontrolya lekarstvennykh sredstv.* 2002; (1): 26—9. (in Russian)
39. Grigoryan S.S. *Interferon inducers: the effect on interferon status in norm and during pathology*: Diss. Moscow; 1992. (in Russian)
40. Ospel'nikova T.P. Identification and correction of interferon-deficiencies In: Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N., eds. *Interferon-2011. Collection of Scientific Articles [Interferon-2011. Sbornik nauchnykh statey]*. Moscow; 2012: 107—28. (in Russian)
41. Ershov F.I., Romantsov M.G. *Antiviral Drugs in Pediatrics [Antivirusnye preparaty v pediatrii]*. Moscow: Russkiy vrach; 2005. (in Russian)
42. Romantsov M.G., Ershov F.I. *Frequently Ill Children: Modern Pharmacotherapy [Chasto boleyushchie deti: sovremennaya farmakoterapiya]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (in Russian)
43. Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N., Mezentseva M.V. Early cytokine reactions in viral infections. *Tsitokiny i vospalenie.* 2004; 3(1): 3—6. (in Russian)
44. Sadykov A.S., Ershov F.I., Novokhatsky A.S., Aslanov Kh.A., Auelbekov S.A. *Interferon Inducers [Induktory interferona]*. Tashkent: Fan; 1978. (in Russian)
45. Ershov F.I., Tazulakhova E.B. Interferon inducers are a new generation of immunomodulators. *Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk.* 1999; (4): 52—66. (in Russian)
46. Soloviev V.D., Bektemirov T.A. *Interferons in the Theory and Practice of Medicine [Interferony v teorii i praktike meditsiny]*. Moscow; 1981. (in Russian)

Поступила 12.06.17

Принята в печать 22.06.17