



Интерфероны и противовирусный иммунитет

Ж.Б. Понежева, А.Н. Купченко, И.В. Маннанова, А.В. Горелов

Адрес для переписки: Жанна Бетовна Понежева, doktorim@mail.ru

Интерфероны – группа регуляторных белков, характеризующихся уникальной способностью подавлять репродукцию вирусов, не влияя на метаболизм клеток макроорганизма. Одним из представителей этого класса препаратов является ВИФЕРОН®. Препарат разрешен для использования при острых респираторных вирусных инфекциях, вирусных пневмониях, лабиальном и генитальном герпесе, цитомегаловирусной и энтеровирусной инфекции, вирус-ассоциированных гломерулонефритах, менингеальных формах клещевого энцефалита, различных формах эпидемического паротита.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, противовирусный иммунитет, интерфероны, рекомбинантный интерферон альфа-2b

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) лидируют в структуре заболеваемости во всем мире. Актуальность проблемы гриппа и других ОРВИ обусловлена стабильно высоким уровнем заболеваемости во всех возрастных группах населения, особенно в детской популяции, а также полиэтиологичностью, появлением новых вирусов с измененной структурой и новыми свойствами, которые являются причиной вспышек и пандемий.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в межпандемические периоды в мире в среднем около 1 млрд человек ежегодно заболевают гриппом, причем у 3–5 млн из них развиваются тяжелые формы инфекции, а от 300 000 до 500 000 инфицированных умирают. Максимальная летальность от респираторных инфекций отмечается среди детей раннего возраста и пожилых лиц, что выводит грипп и ОРВИ на лидирующие позиции по медико-социальной значимости среди всех заболеваний. Например, в России из общего числа случаев временной

нетрудоспособности, связанной с инфекционными заболеваниями, на долю временной нетрудоспособности взрослого населения, вызванной ОРВИ и гриппом, приходится около 12–14% [1–3]. При этом грипп в силу уникальной способности вируса к генетической изменчивости по-прежнему остается неконтролируемой инфекцией и обуславливает появление новых штаммов, в отношении которых сложившийся популяционный иммунитет оказывается несостоятельным.

Несмотря на длительную историю создания средств активной профилактики лактической иммунизации против ОРВИ, в арсенале врачей и пациентов имеются только противогриппозные вакцины [4].

М.Т. Osterholm и соавт. в метаанализе результатов рандомизированных контролируемых исследований противогриппозных вакцин, опубликованных с 1967 по 2011 г., оценивали эффективность иммунизации по относительному снижению риска заболеваемости, вызванной всеми циркулирующими вирусами гриппа. Включенные в метаанализ данные десяти испытаний

трехвалентных вакцин в восемь из 12 сезонов свидетельствовали о 59%-ной эффективности иммунизации взрослого населения [5]. Исходя из этого, авторы метаанализа констатировали:

- 1) противогриппозные вакцины способны обеспечить умеренную защиту от вирусологически подтвержденного гриппа, но степень защиты значительно варьируется вплоть до полного отсутствия в некоторых сезонах;
- 2) живые аттенуированные противогриппозные вакцины неизменно показывают высокую эффективность у детей от шести месяцев до семи лет;
- 3) для дальнейшего снижения заболеваемости гриппом и смертности от него необходимы новые, более эффективные вакцины [5].

Для усиления защиты от патогенов, поражающих или проникающих через слизистые оболочки, в частности возбудителей ОРВИ, предложена мукозальная доставка вакцин, воспроизводящая процесс естественного инфицирования слизистых оболочек. Помимо хорошо изученных интраназального и перорального введения предложены альтернативные пути – ректальный, парамукозальный, сублингвальный. Кроме того, возможно применение глазных капель [6, 7].

Выраженность и скорость развития клинических проявлений ОРВИ обусловлены не только свойствами возбудителя и массивностью инвазии, но и активностью факторов иммунной защиты, инициирующих сложную систему защитно-приспособительных реакций, направленных на ограничение репродукции возбудителя и его последующую элиминацию.



Доказано, что клиническая картина и особенности течения инфекционных заболеваний напрямую зависят от уровня продукции цитокинов и степени их влияния на иммунорегуляторные и эффекторные иммунные механизмы. Частота заболеваемости ОРВИ, а также степень тяжести связаны с определенным типом реагирования иммунной системы, основным звеном которой являются регуляторные молекулы – цитокины [3, 4, 8].

Первичными мишенями для вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ служат эпителиальные клетки, выстилающие дыхательные пути. Эти клетки, обнаруживая вирус с помощью паттерн-распознающих рецепторов, инициируют иммунный ответ [9]. Основными клетками, участвующими во врожденных защитных реакциях против вирусов в респираторном тракте, помимо эпителиоцитов являются моноциты/макрофаги, естественные киллеры (NK-клетки) и дендритные клетки. При вирусной инвазии эпителиальные клетки вырабатывают хемоаттрактанты (в частности, хемокин CCL2), привлекающие альвеолярные макрофаги и моноциты. Привлеченные и активированные макрофаги вырабатывают провоспалительные медиаторы, запускающие противовирусные иммунные реакции, но также в значительной степени определяют местные и общие симптомы заболевания. Альвеолярные макрофаги играют непосредственную роль в ограничении распространения вируса путем фагоцитоза покрытых антителами вирусных частиц и инфицированных клеток [4, 9]. Значение также имеют гуморальные и клеточные адаптивные реакции иммунитета. Как известно, антитела к гемагглютинину вирусов обладают вируснейтрализующей активностью, тогда как антитела к нейраминидазе вирусов блокируют распространение патогена. Протективное действие при гриппе связывают с гуморальным ответом на некоторые другие антигены – внутренние белки вириона – M2 и NP. Защиту от вирусов обеспечивают не только циркулирующие антитела, но и мукозальный секреторный иммуноглобулин

(Ig) A, непосредственно защищающий эпителий респираторного тракта [10].

Анализ работ, посвященных модуляции иммунного ответа, позволяет заключить, что основные направления иммунотерапии инфекционных болезней неизменны:

- модуляция врожденного иммунитета;
- модуляция приобретенного иммунитета;
- коррекция количественного и качественного состава кишечной микробиоты [11].

Исследования взаимосвязей микробиоты и иммунной системы рассматривались как многообещающий источник информации для разработки иммуномодуляторов [11, 12]. Непатогенные бактерии, колонизирующие организм человека, в целом благоприятно влияют на состояние его здоровья. Взаимоотношения между такими микроорганизмами и макроорганизмом взаимовыгодны. Причем в последние годы модернизированы представления о механизмах взаимодействия бактерий с иммунной системой человека, Th1/Th2/Th17/Treg-субпопуляций лимфоцитов [13], выявлены лиганд-рецепторные системы, за счет которых бактерии обеспечивают укрепление противоинфекционной защиты и иммунную толерантность макроорганизма [14]. Пересмотрена роль преобладающего мукозального изотипа IgA как фактора, поддерживающего симбионтную колонизацию слизистых оболочек.

По мнению большинства экспертов, центральным звеном противовирусной иммунной защиты от возбудителей ОРВИ является система интерферонов (ИФН) – цитокинов, впервые открытых в качестве медиаторов феномена интерференции, то есть предотвращения повторного вирусного заражения [15, 16]. Открытие ИФН в 1957 г. А. Айзексом и Д. Линденманном считается одним из важнейших достижений прошлого века. ИФН оказывают противовирусное действие, направленное на все известные вирусы. В то же время ИФН характеризуются строгой видовой специфичностью. ИФН входят в состав биологической

мультисистемы – цитокиновой сети, осуществляющей межклеточные взаимодействия и тем самым поддерживающей клеточный гомеостаз на неизменном уровне. ИФН реализуют врожденную неспецифическую локальную и системную реакцию организма в ответ на внедрение и репликацию вируса [4].

Известны три типа ИФН: первый (ИФН-альфа, ИФН-бета, ИФН-омега и др.), второй (ИФН-гамма) и третий (ИФН-лямбда – интерлейкин (ИЛ) 29, ИЛ-28А, ИЛ-28В). ИФН первого и третьего типов – важнейшие составляющие врожденной противовирусной защиты. ИФН первого типа вырабатываются различными клетками в ответ на инвазию вирусов, тогда как ИФН третьего типа продуцируются преимущественно эпителиальными клетками, в том числе респираторного тракта, и играют существенную роль в защите от возбудителей ОРВИ. Биологическое действие ИФН этих типов реализуют через разные рецепторно-сигнальные системы. Тем не менее пути индуцированных ими биохимических событий на определенных стадиях сходятся и приводят к экспрессии ИФН-стимулированных генов, белковые продукты которых блокируют ключевые этапы жизненного цикла вируса – от внедрения его в клетку до высвобождения дочерних вирионов. Они потенцируют адаптивные клеточные противовирусные реакции [14–16]. Каскад реакций, приводящих к экспрессии генов ИФН первого и третьего типов, запускают паттерн-распознающие рецепторы. ИФН-гамма – основной медиатор, переключающий дифференцировку наивных (незрелых) CD4+Т-лимфоцитов в направлении Th1-клеток и потенцирующий адаптивные клеточные иммунные реакции в отношении вирус-инфицированных клеток. Основными продуцентами этого цитокина являются Т-лимфоциты и NK-клетки [17]. ИФН-альфа/бета и ИФН-гамма потенцируют адаптивные клеточные противовирусные реакции, поэтому их можно рассматривать как связующее звено между врожденным гуморальным ответом и адаптивной клеточной защитой. Не исключено, что

недуга



ИФН-лямбда обладает даже большим по сравнению с ИФН-альфа/бета противовирусным потенциалом при ОРВИ и других вирусных инфекциях, поражающих главным образом эпителиальные клетки [18]. Таким образом, ИФН – группа регуляторных белков, обладающих уникальной способностью подавлять репродукцию вирусов, не влияя на метаболизм клеток макроорганизма. Они вызывают противовирусный эффект в инфицированных и соседних неинфицированных клетках, модулируют иммунный ответ, стимулируя антиген-презентацию и функцию макрофагов, продукцию цитокинов и активность дендритных клеток и натуральных киллеров, а также улучшают адаптивный иммунный ответ [19, 20]. ИФН первого типа продуцируются всеми ядерными клетками в ответ на внедрение чужеродной генетической информации в виде молекул ДНК и РНК. Взаимодействие ИФН с клетками начинается со связывания белка со специфическими рецепторами CD118, которые экспрессируются на большинстве клеток организма (фибробластах, лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, гранулоцитах и дендритных клетках). Образующийся в результате соединения комплекс (рецептор CD118 + ИФН) погружается внутрь клетки, после чего связь разрывается и освободившийся рецептор CD118 возвращается на поверхность клетки и восстанавливает свою экспрессию через 28–72 часа [21]. Повышенная продукция ИФН-альфа, ИФН первого типа, имеет место практически сразу после внедрения вируса (через 30–40 минут), а повышенная концентрация данного цитокина в периферической крови определяется уже спустя 2–8 часов от начала инфекционного процесса. ИФН-альфа – наиболее мощный активатор макрофагов. Кроме того, он активизирует НК-клетки и подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Повышение уровня ИФН-альфа в остром периоде вирусных инфекций со снижением до нормы в период реконвалесценции характеризует патогенез многих острых инфекций, в том числе ОРВИ [19]. Однако современные вирусы характеризуются

способностью подавлять врожденные защитные механизмы, в том числе выработку и биологическую функцию ИФН. Расшифрован целый ряд молекулярных механизмов, позволяющих респираторным вирусам противостоять протективному действию ИФН. Наиболее изучены способы подавления врожденного иммунного ответа, реализуемые вирусами гриппа. Неструктурный белок вируса гриппа NS1 блокирует на разных уровнях каскад биохимических событий, ведущих к активации генов ИФН первого и третьего типов и других цитокинов с опосредованной противовирусной активностью. NS1 ингибирует распознавание вирусной РНК, подавляет дальнейшие сигналы, направленные на активацию и транслокацию в ядро интерферон-регулирующего фактора 3, ядерного фактора каппа би и активирующего протеина 1, непосредственно угнетает экспрессию генов ИФН первого типа и других цитокинов [22]. NS1 – не единственный белок вируса гриппа, который сдерживает врожденный иммунный ответ. Вирусные протеины PB2 и PB1-F2 ограничивают продукцию ИФН-бета, связывая митохондриальный противовирусный сигнальный протеин. Открытый сравнительно недавно белок PA-X подавляет экспрессию генов хозяина, участвующих в инициации клеточного иммунного ответа. Нуклеопротеин ингибирует действие протеинкиназы R – важнейшего противовирусного фактора, индуцируемого ИФН первого и третьего типов [23]. Раскрыты механизмы, которые используют и другие респираторные патогены, в частности вирусы парагриппа и метанемовирусы, для противостояния врожденным защитным реакциям. Они также блокируют выработку ИФН первого и третьего типов и индуцированные этими цитокинами противовирусные сигналы. Респираторно-синцитиальный вирус подавляет синтез ИФН первого и третьего типов [10] и апоптоз инфицированных клеток, потенцируя репродукцию вируса [24]. Так назрела необходимость в методах лечения, позволяющих преодолеть эти особенности респираторных вирусов, в частности введение ИФН извне.

В настоящее время определены три наиболее значимых критерия, которые должны учитываться при принятии решения о назначении того или иного иммуномодулирующего средства: эффективность – экспериментально доказанная иммуностропная активность и клиническая эффективность за счет клеточных и молекулярных механизмов реализации фармакологических эффектов, безопасность и физиологичность вызываемой препаратом модуляции иммунитета. Кроме того, иммуномодулирующее средство должно иметь известную структуру и/или обладать технологически стабильно воспроизводимым составом [12].

В России традиционно для профилактики и лечения гриппа используются препараты ИФН и их индукторы. ИФН отличаются физиологичностью, поскольку являются естественными медиаторами эффекторных и регуляторных сигналов иммунной системы. К несомненным преимуществам данной группы препаратов относится их высокая иммуностропная активность, обусловленная наличием специфических рецепторов для цитокинов на поверхности иммунокомпетентных клеток. Однако, как и все цитокины, они оказывают слишком разностороннее действие на организм, что не исключает возможности развития побочных эффектов, особенно при парентеральном введении [20].

История открытия и изучения свойств ИФН свидетельствует о том, что терапевтический потенциал этого класса цитокинов не исчерпан. Препараты ИФН-альфа подразделяются на две большие группы: биологические и человеческие рекомбинантные, для изготовления которых используются генно-инженерные методы. Рекомбинантные ИФН – обширная группа препаратов с высокими терапевтическими и профилактическими свойствами. Оптимизация доз и сочетание рекомбинантных ИФН в различных формах позволяют достигать наилучших результатов лечения. Разработка топических, ректальных и пероральных форм рекомбинантного ИФН-альфа, характеризующе-



гося меньшим количеством побочных эффектов и иными органными/тканевыми мишенями действия, позволила расширить спектр заболеваний, при которых ИФН оказывают выраженное терапевтическое и профилактическое действие [15]. Создание топических (глазных, интраназальных) и ректальных форм ИФН отчасти решило проблемы доставки этих препаратов в зону инвазии патогенов и побочных эффектов, вызываемых парентеральным введением цитокинов [16]. Топические формы ИФН вводятся непосредственно в первичные места проникновения вирусов в верхних отделах дыхательных путей и действуют на соответствующие рецепторы эпителиальных и других клеток этого биотопа. При этом незначительная часть ИФН может попадать в системную циркуляцию крови и центральную нервную систему. В настоящее время особое место в комплексной терапии ОРВИ отводится препаратам ИФН первого и второго типов. ИФН первого типа сочетают в себе ряд положительных свойств подавления размножения всех известных респираторных вирусов, достаточную длительность противовирусного действия и высокий терапевтический эффект. ИФН второго типа не обладают прямым вирусостатическим действием и относятся к иммулотропным препаратам. Эти препараты способствуют ускорению апоптоза вирусных клеток, прерывая в них размножение вируса. Топические и ректальные формы цитокинов, главным образом ИФН первого типа, являются средством выбора для профилактики и комплексного лечения ОРВИ [15, 25, 26].

Еще в 1981 г. было показано, что при острой вирусной инфекции уровень ИФН значительно повышается. При этом более 70% клеток находится в состоянии антивирусного статуса, а при тяжелых вирусных инфекциях система ИФН пребывает в состоянии функционального дефицита [27]. Острая вирусная инфекция способна приводить к истощению системы ИФН и транзиторной иммуносупрессии. Как следствие, не исключено присоединение вторичной инфекции [28]. В то же

время вирусы могут не только ускользать от воздействия ИФН, но и ингибировать его действие, нарушая его продукцию посредством разнообразных механизмов. В многочисленных исследованиях выявлено наличие врожденных и приобретенных дефектов системы ИФН, ассоциированных с низким уровнем продукции ИФН [29]. Врожденные нарушения в системе ИФН были систематизированы в 2014 г. [30]. Показано, что они способствуют возникновению тяжелой вирусной и бактериальной внутриклеточной инфекции, часто приводящей к летальному исходу. Терапевтический потенциал препаратов ИФН сегодня находится в зоне особого внимания. Об этом свидетельствуют данные изучения фармакокинетики ректальных форм ИФН-альфа. Доказано, что топические и ректальные формы ИФН приемлемы для укрепления противoinфекционной защиты в разных отделах респираторного тракта. Предпочтение отдается безопасному и высокоэффективному рекомбинантному ИФН-альфа-2b – препарату ВИФЕРОН®. В состав суппозиториев входят человеческий рекомбинантный (без использования компонентов донорской крови) ИФН-альфа-2b, витамины Е и С и основа – масло какао. В состав препарата ВИФЕРОН® мазь входят человеческий рекомбинантный ИФН-альфа-2b, витамин Е и смесь ланолина безводного с вазелином медицинским в качестве основы, в состав препарата ВИФЕРОН® гель – человеческий рекомбинантный ИФН-альфа-2b, альфа-токоферол, метионин, бензойная и лимонная кислоты и вспомогательные вещества гелевой основы. Терапевтическое действие препарата ВИФЕРОН® обеспечивается не только входящим в его состав рекомбинантным ИФН-альфа-2b, но и всем комплексом. Установлено, что в ходе развития инфекционного процесса независимо от вида возбудителя значительно снижается антиокислительная активность (АОА) плазмы крови, что приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повреждению клеточных мемб-

ран. В результате нарушаются мембранные взаимодействия между молекулами ИФН и клеточными рецепторами к ИФН, нарушается передача сигналов внутрь клетки. Кроме того, на фоне повышения проницаемости мембран лизосом, вызванного вирусами и усилением ПОЛ, ускоряется выход клеточных лизосомальных протеаз. В итоге повышается протеолитическая активность плазмы крови и создаются условия для высокой скорости инактивации и катаболизма циркулирующих молекул ИФН. Входящие в состав препарата ВИФЕРОН® мембраностабилизирующие компоненты – антиоксиданты витамины Е и С оказывают нормализующий эффект на соотношение ПОЛ/АОА в плазме крови и препятствуют ускоренной инактивации и катаболизму ИФН, тем самым повышая в 10–14 раз противовирусную активность рекомбинантного ИФН-альфа-2b. Результаты исследований позволяют утверждать об отсутствии образования антител, нейтрализующих антивирусную активность рекомбинантного ИФН-альфа-2b. Одним из современных препаратов этого ряда является ВИФЕРОН® гель – лекарственная форма, разработанная ООО «ФЕРОН» (Россия). Это комплексный препарат, в состав которого входят ИФН человеческий рекомбинантный альфа-2b, мембраностабилизирующие компоненты и основа. Природный антиоксидант витамин Е и его синергисты – лимонная и бензойная кислоты, метионин способствуют стабилизации клеточных мембран. Гелевая основа обеспечивает пролонгированное действие препарата, образует защитную пленку, предохраняющую от вторичного инфицирования. Комплексный состав препарата ВИФЕРОН® гель обуславливает ряд новых качественных характеристик: в присутствии антиоксидантов, лимонной и бензойной кислот специфическая противовирусная активность рекомбинантного ИФН возрастает в десять раз, усиливается его местное иммуномодулирующее действие, увеличивается содержание локально

недуга



образующихся иммуноглобулинов класса А [31–35]. Лекарственная форма в виде геля делает применение препарата простым, безопасным и безболезненным.

Включением препарата ВИФЕРОН® гель в схему терапии ОРВИ сопровождается восстановлением сниженного в начале заболевания у большинства детей содержания секреторного IgA в носовых секретах [36].

Препарат ВИФЕРОН® гель, используемый при ОРВИ у детей для смазывания носовых ходов и миндалин, препарат ВИФЕРОН® в виде суппозиторий способствуют сокращению продолжительности всех клинических проявлений инфекционного процесса [33–36].

В целях оптимизации профилактических мероприятий при гриппе и ОРВИ была проведена оценка эпидемиологической и иммунологической эффективности противовирусного препарата ВИФЕРОН® гель в организованных воинских коллективах [37]. Коэффициент эпидемиологической эффективности препарата составил 50,2%, индекс эффективности – 2,0. Зафиксировано снижение заболеваемости бронхитом в 2,1 раза. Препарат повышал общую неспецифическую резистентность организма

и статистически значимо – исходно сниженную индуцированную продукцию ИФН. Препарат хорошо переносился пациентами, не вызывал побочных эффектов и аллергических реакций.

Клинический эффект при использовании препарата ВИФЕРОН® у беременных с острой респираторной инфекцией был сопоставим с эффективностью в группах беременных, получавших ингибиторы нейраминидазы или ВИФЕРОН® в сочетании с ингибиторами нейраминидазы [33, 34].

Результаты многолетних клинических исследований эффективности препаратов ВИФЕРОН®, современные схемы и дозы терапии, применяемые в клинической практике, представлены в работе И.В. Нестеровой [38].

Таким образом, ИФН как естественные факторы неспецифической защиты организма и медиаторы иммунитета обладают самым широким спектром действия. Многолетней практикой и многочисленными клиническими исследованиями подтверждено, что на фоне применения различных форм препарата ВИФЕРОН® сокращается продолжительность всех клинических проявлений инфекционного процесса, достоверно

уменьшается период выделения вирусных антигенов, восстанавливается функционирование эндогенных ИФН, нормализуется баланс показателей в системе «ПОЛ/АОЗ» и стабилизируется местный и системный иммунитет.

Комплексный состав препарата, включаемого в традиционные программы лечения многих заболеваний, позволяет значительно снижать дозы и длительность курса при проведении антибактериальной и гормональной терапии, уменьшать токсический эффект химиотерапии. Препарат разрешен для использования при таких вирус-ассоциированных заболеваниях, как ОРВИ, вирусные пневмонии, лабиальный и генитальный герпес, цитомегаловирусная инфекция, энтеровирусная инфекция, при вирус-ассоциированных гломерулонефритах, менингеальных формах клещевого энцефалита, различных формах эпидемического паротита. Препарат разрешен к применению пациентам всех возрастных категорий, даже недоношенным новорожденным детям (только мазь ВИФЕРОН® назначается с одного года жизни), беременным женщинам с 14 недель гестации, а также в период лактации. *

Литература

1. www.who.int/ru.
2. Острые респираторные вирусные заболевания у взрослых. Клинические рекомендации. Национальное научное общество инфекционистов, 2014.
3. Шитилов М.В. Грипп и ОРВИ. Семейная медицинская энциклопедия. М.: ЗАО «ИД „Комсомольская правда“», 2014.
4. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014.
5. Osterholm M.T., Kelley N.S., Sommer A., Belongia E.A. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2012. Vol. 12. № 1. P. 36–44.
6. Manzoli L., Ioannidis J.P., Flacco M.E. et al. Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2012. Vol. 8. № 7. P. 851–862.
7. Rose M.A., Zielen S., Baumann U. Mucosal immunity and nasal influenza vaccination // *Expert. Rev. Vaccines.* 2012. Vol. 11. № 5. P. 595–607.
8. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008.
9. Sanders C.J., Doherty P.C., Thomas P.G. Respiratory epithelial cells in innate immunity to influenza virus infection // *Cell Tissue Res.* 2011. Vol. 343. № 1. P. 13–21.
10. Van de Sandt C.E., Kreijtz J.H., Rimmelzwaan G.F. Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses // *Viruses.* 2012. Vol. 4. № 9. P. 1438–1476.
11. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы // *Терапевтический архив.* 2013. Т. 85. № 11. С. 100–108.
12. Treating infectious diseases in a microbial world: report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: National Academies Press, 2006.
13. Smith P.M., Garrett W.S. The gut microbiota and mucosal T cells // *Front. Microbiol.* 2011. Vol. 2. ID 111.
14. Taveniti V., Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept) // *Genes Nutr.* 2011. Vol. 6. № 3. P. 261–274.
15. Еришов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
16. Афанасьев С.С., Онищенко Г.Г., Алешкин В.А. и др. Интерфероновый статус, препараты интерферона в лече-

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Высокая терапевтическая эффективность, обусловленная оригинальной формулой препарата, сочетающей интерферон-α2b и антиоксиданты



P N000017/01*

P N001142/02

P N001142/01



**Блокирует
размножение
вируса**



**Защищает
здоровые клетки
от заражения**



**Восстанавливает
баланс иммунной
системы**

* ВИФЕРОН® Мазь — детям с 1 года.
ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su



- нии и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитации больных. М.: Триада-Х, 2005.
17. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 1957. Vol. 147. № 927. P. 258–267.
 18. Levy D.E., Marié I.J., Durbin J.E. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection // Curr. Opin. Virol. 2011. Vol. 1. № 6. P. 476–486.
 19. Mordstein M., Neugebauer E., Ditt V. et al. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections // J. Virol. 2010. Vol. 84. № 11. P. 5670–5677.
 20. Толоян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000.
 21. Караулов А.В., Калюжин О.В. Цитокины: биологическое действие и клиническое применение // Успехи клинической иммунологии и аллергологии / под ред. А.В. Караулова. Т. 1. М.: РАЕН, 2000. С. 193–205.
 22. Калюжин О.В., Понежева Ж.Б., Семенова И.В. и др. Субпопуляции лимфоцитов, уровень интерферонов и экспрессия их рецепторов у больных хроническими гепатитами В и С: зависимость от вида вирусов и степени фиброза // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 11. С. 14–20.
 23. García-Sastre A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses // Virus Res. 2011. Vol. 162. № 1–2. P. 12–18.
 24. Swedan S., Andrews J., Majumdar T. et al. Multiple functional domains and complexes of the two nonstructural proteins of human respiratory syncytial virus contribute to interferon suppression and cellular location // J. Virol. 2011. Vol. 85. № 19. P. 10090–10100.
 25. Schomacker H., Hebner R.M., Boonyaratanakornkit J. et al. The С proteins of human parainfluenza virus type 1 block IFN signaling by binding and retaining Stat1 in perinuclear aggregates at the late endosome // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 2. P. e28382.
 26. Malinovskaya V.V., Gevorkyan M.G., Borchsh-Kompaniets S.F., Kostyukova N.N. Recombinant interferon in treatment of infectious diseases of central nervous system in newborns // Immunotherapeutic prospects of infectious diseases / Eds. K.N. Masini, W. Lange. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1990.
 27. Le Page C., Génin P., Baines M.G., Hiscott J. Interferon activation and innate immunity // Rev. Immunogenet. 2000. Vol. 2. № 3. P. 374–386.
 28. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешкова Е.Н. Виферон. Комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М.: ИНКО-ТНК, 2005.
 29. Levin S., Hahn T. Evaluation of the human interferon system in viral disease // Clin. Exp. Immunol. 1981. Vol. 46. № 3. P. 475–483.
 30. Нестерова И.В. Врожденные и приобретенные интерферонопатии: дифференцированные подходы к интерферон-корректирующей терапии // Детские инфекции. 2017. Т. 16. № 2. С. 50–53.
 31. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И. и др. Ретроспективный анализ клинической эффективности коротких курсов интерферонов в лечении ОРВИ у иммунокомпрометированных часто и длительно болеющих детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93. № 2. С. 62–67.
 32. Солдатова И.Г., Гетия Е.Г., Ашиткова Н.В. и др. Клиническая эффективность препарата Виферон в комплексной терапии пневмоний у новорожденных детей различного гестационного возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2007. Т. 86. № 4. С. 17.
 33. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Эффективность и безопасность Виферона в моно- и комбинированной иммунотерапии иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями // Фарматека. 2017. № 4 (337). С. 54–62.
 34. Лебедев В.В., Малиновская В.В., Зотов С.В. и др. Клиника и результаты лечения гриппа А у беременных // Фундаментальные исследования. 2015. № 1–6. С. 1182–1186.
 35. Мещерякова А.К., Костинов М.П., Кытько О.В. и др. Клинический эффект применения препаратов Виферон у беременных с острой респираторной инфекцией // Главный врач Юга России. 2014. № 1 (38). С. 43–44.
 36. Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Применение Виферон-геля при острых респираторных вирусных инфекциях у детей // Педиатр. 2011. Т. 2. № 2. С. 53–60.
 37. Акимкин В.Г., Коротченко С.И., Шевцов В.А. и др. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность использования препарата «ВИФЕРОН-гель» для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах // Главный врач Юга России. 2010. № 4 (23). С. 41–48.
 38. Нестерова И.В. Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как // Лечащий врач. 2017. № 9. С. 66–76.

Interferons and Antiviral Immunity

Zh.B. Ponezheva, A.N. Kupchenko, I.V. Mannanova, A.V. Gorelov

Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor

Contact person: Zhanna Betovna Ponezheva, doktorim@mail.ru

Interferons are the group of regulatory proteins characterized by the unique ability to suppress virus reproduction without affecting the metabolism of macroorganism cells. One of this drug class representatives appears to be VIFERON®. The drug is allowed for use in acute respiratory viral infections, viral pneumonia, labial and genital herpes, cytomegalovirus and enterovirus infection, virus-associated glomerulonephritis, meningial forms of tick-borne encephalitis, various forms of mumps.

Key words: acute respiratory viral infections, antiviral immunity, interferons, recombinant interferon alpha-2b