

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.373:578.245].03:616.921.5

Никифоров В.В.¹, Сологуб Т.В.², Токин И.И.^{2,3}, Цветков В.В.², Ерофеева М.К.², Зарубаев В.В.²

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТЕРФЕРОНА- γ ПРИ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова», Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 15/17, Россия; ³ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Интерферон- γ (ИФН- γ) представляет собой плейотропный лимфокин, обладающий множественным действием на рост и дифференцировку разных типов клеток, связанных с врожденным иммунитетом. ИФН- γ индуцирует дифференцировку миелоидных клеток, в результате чего они приобретают функциональные свойства более зрелых моноцитов, стимулирует экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) класса II и ГКГС класса I, является мощным активатором макрофагов, которые уничтожают проникшие в клетку антигенные молекулы. ИФН- γ широко применяют для лечения инфекционных, онкологических, аутоиммунных и аллергических заболеваний. Исследования, проведенные в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, свидетельствуют о том, что препараты ИФН- γ могут с успехом использоваться для профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в период подъема заболеваемости, а также для лечения в первые дни/часы от начала болезни. Сочетанное применение препаратов ИФН- α и ИФН- γ в отношении гриппа и ОРЗ может значительно повысить как профилактическую, так и лечебную эффективность.

Ключевые слова: интерферон; интерферон- γ ; грипп, лечение гриппа, профилактика гриппа.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (3): 11–16.

Nikiforov V. V.¹, Sologub T. V.², Tokin I. I.^{2,3}, Tsvetkov V. V.², Erofeeva M. K.², Zarubaev V. V.²

THE POSSIBILITY OF THE USE OF INTERFERON-GAMMA IN INFLUENZA INFECTION

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, 1, Ostrovityanova Str., Moscow, Russian Federation, 117997

²Research Institute of Influenza, 15/17, Professora Popova Str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197376

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41, Kirochnaya Str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015

Interferon-gamma (IFN- γ) is a pleiotropic lymphokine that have multiple effects on the growth and differentiation of various types of cells associated with innate immunity. IFN- γ induces differentiation of myeloid cells, stimulates the expression of major histocompatibility complex (MHC) class II and class I antigens, it is a potent activator of macrophages which destroy antigenic molecules penetrating the cell. IFN- γ is widely used for the treatment of infectious diseases, cancer, autoimmune and allergic diseases. Studies conducted in Research Institute of Influenza indicate that drugs IFN- γ can be successfully used for prevention of influenza and acute respiratory infection (ARI) during the rise of incidence, as well as for the treatment - the first few days/hours of the onset. The concomitant use of drugs as IFN- α and IFN- γ on influenza and ARI can greatly improve the prophylactic and therapeutic efficacy.

Key words: interferon, interferon gamma, flu, influenza, flu treatment, prevention of influenza.

Citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(3): 11–16. (In Russ.)

Феномен вирусной интерференции длительное время пытались объяснить врачи различных специальностей. Вместе с тем только сотрудники Национального института медицинских исследований в Лондоне (National Institute for Medical Research) Алик Айзекс и Жан Линденманн [1] в 1957 г. сделали гениальное открытие: при введении инактивированного вируса гриппа в оболочку эмбриона цыпленка формировалось неизвестное вещество, которое пре-

пятствовало заражению вирусом гриппа ранее не инфицированного эмбриона. Данное вещество получило название интерферон (ИФН), так как в лаборатории уже давно необыкновенные флюиды именовались ИФН. Было установлено, что ИФН – это белковые молекулы, которые могут вырабатываться практически всеми клетками организма в любой момент в ответ на внедрение чужеродной информации вне зависимости от ее природы (вирусы, бактерии, грибы, онкогены). В генетическом аппарате человека закодирован «рецепт» их синтеза (ген ИФН). ИФН – это один из цитокинов сигнальных молекул, играющих важную роль в работе иммунной системы. Главный биологический смысл ИФН – участие в процессах распознавания и удаления чужеродной

Для корреспонденции: Никифоров Владимир Владимирович (Nikiforov Vladimir Vladimirovich), доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

информации. Уникальность свойств интерферона состоит в сочетании антивирусной, иммуномодулирующей и антипролиферативной активности. Исходя из этого, было сформулировано понятие системы ИФН. В организме человека вырабатывается около 20 видов ИФН. В начале ИФН классифицировали по клеткам-продуцентам: лейкоцитарный ИФН- α (ИФН- α), фибробластный ИФН- β (ИФН- β) и иммунный ИФН- γ (ИФН- γ). На сегодняшний день интерфероны подразделяют на основании иммуногенных свойств и отличий в генных последовательностях, которые кодируют разные популяции молекул ИФН. В зависимости от этих признаков, а также от физико-химических характеристик, механизма действия и на основании ряда других факторов ИФН подразделяют на 2 типа: I и II. ИФН I типа – α , β , ω , ϑ – продуцируются и секретируются большинством клеток организма в ответ на действие вирусов и некоторых других агентов. К ИФН II типа относится ИФН- γ , который продуцируется клетками иммунной системы в ответ на действие чужеродных агентов. ИФН- γ занимает особое положение в семействе ИФН не только в связи с тем что имеет собственный рецептор на поверхности клеток, но и по совокупности функциональных особенностей, сближающих его с некоторыми интерлейкинами (ИЛ). Впервые ИФН- γ в виде рекомбинантного белка был получен в 1984–1985 гг. В 90-х годах установлена его третичная структура, выявлены специфический клеточный рецептор и система передачи сигнала с рецептора в ядро клетки [2]. И у человека, и у всех животных ИФН- γ кодируется единственным геном и представляет собой белок, характеризующийся высокой видовой специфичностью. Хотя ИФН- γ был открыт по способности оказывать противовирусный эффект, в дальнейшем выяснилось, что он, как и другие, представляет собой плеiotропный лимфокин, обладающий множественным действием, которое он оказывает главным образом на рост и дифференцировку разных типов клеток, связанных с природным иммунитетом. ИФН- γ индуцирует дифференцировку миелоидных клеток, в результате чего они приобретают функциональные свойства более зрелых моноцитов, стимулирует экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) класса II и ГКГС класса I, является мощным активатором макрофагов, которые уничтожают проникшие в клетку антигенные молекулы. Имея все три типичные для ИФН функции, этот вид ИФН реализует их преимущественно через иммунный механизм. Отсюда его бытовое название “иммунный интерферон”.

ИФН- γ продуцируется как Т-лимфоцитами (Т-хелперами I-го типа и цитолитическими Т-лимфоцитами), так и естественными киллерами, В-лимфоцитами, НКТ-клетками, а также антигенпрезентирующими клетками (АПК): моноцитами, макрофагами и дендритными клетками [3]. Секреция ИФН- γ клетками, участвующими в реализации врожденных иммунных реакций, играет важную роль на ранних

этапах защиты организма от инфекции. На этапе развития адаптивного иммунного ответа главными источниками ИФН- γ в больших количествах являются уже Т-лимфоциты [4]. В регуляции продукции ИФН- γ принимают участие такие цитокины, как ИЛ-12 и ИЛ-18. Стимуляция макрофагов, естественных киллеров и Т-лимфоцитов этими цитокинами сопровождается повышением продукции ИФН- γ [5]. Антагонистами ИФН- γ являются ИЛ-4 и ИЛ-10. Кроме того, негативная регуляция продукции и секреции ИФН- γ осуществляется также под действием фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) и глюкокортикоидов [6].

При секреции ИФН- γ влияет как на саму секретирующую его клетку, так и на расположенные рядом клетки через соответствующие рецепторы [7]. ИФН- γ в активном состоянии является гомодимером, т. е. состоит из двух идентичных субъединиц. Специфичные к ИФН- γ рецепторы локализируются на поверхности большинства клеток организма, но экспрессия этих рецепторов варьирует в различных клетках. Так, рецепторы с высокой степенью сродства локализованы на Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках, моноцитах, макрофагах, фибробластах, нейтрофилах, эндотелиальных клетках и клетках гладкой мускулатуры. Рецептор ИФН- γ также организован из двух субъединиц, поэтому образование комплекса включает в себя димеризацию рецептора, индуцированную молекулой ИФН- γ [8]. Активированный рецептор ИФН- γ сразу взаимодействует с транскрипционным регулятором STAT-1 и двумя типами протеинкиназ, которые являются основными в трансформации внешнего сигнала во внутриклеточный. Протеинкиназы фосфорилируют фактор STAT-1, что также приводит к его димеризации, и в такой форме он способен транспортироваться в клеточное ядро и связываться с регуляторными последовательностями генов, вовлеченных в клеточный ответ на данный стимул. Результатом активации этих генов является формирование клеточной защиты, например от вирусной инфекции, включение синтеза интерлейкинов, и в частности ИЛ-12, как важного «партнера» ИФН- γ в противостоянии бактериальным и вирусным инфекциям [7]. Кроме того, известно, что ИФН- γ обладает собственным сигналом ядерной локализации, поэтому в тех случаях, когда существует подавление функций сигнальных молекул, таких как STAT-1, вирусами, он способен транспортировать транскрипционные факторы в клеточное ядро.

В настоящее время достоверно известен полный геномный ответ на ИФН- γ . Этот ответ не ограничен известными факторами противовирусной защиты, такими как дцРНК-зависимая протеинкиназа (PKR), 2'-5'-олигоденилатсинтетаза и РНКазы L. Перечень генов включает также HLA I и II классов, регуляторные белки ISG, семейство протеинкиназ, ГТФазы, факторы инициации синтеза белка, цитохром C, дцРНК-зависимую аденозиндезаминазу, молекулы

адгезии, факторы сплайсинга и ряд других белков, функции которых пока неизвестны.

Наряду с ИЛ-2, ИЛ-12 и ФНО α ИНФ- γ обладает выраженным иммуномодулирующим действием, является индуктором клеточного звена иммунитета и относится к основным провоспалительным цитокинам. Роль ИНФ- γ в регуляции факторов врожденного иммунного ответа является ключевой в реализации иммунной защиты нашего организма от острых вирусных инфекций, таких как грипп и другие ОРВИ. Первыми клетками иммунной системы, которые встречаются с вирусом, являются альвеолярные макрофаги и дендритные клетки. Детекция молекулярных сигналов опасности способствует изменению функционального состояния этих клеток, что чрезвычайно важно для формирования очага воспаления, привлечения в очаг воспаления других иммунокомпетентных клеток, активации микробицидной активности макрофагов и регуляции последующего развития высокоспецифических иммунных реакций. Известно, что главными источниками ИНФ- γ являются активированные Т-лимфоциты. Таким образом, ИНФ- γ , продуцируемый в большом количестве на этапе развития высокоспецифического иммунного ответа, может оказывать повторное стимулирующее действие на клетки, участвующие в реализации неспецифической иммунной защиты нашего организма. Так, активация АПК ИНФ- γ сопровождается повышением на поверхности этих клеток экспрессии адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1) и хемокинов (IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1 α/β , RANTES), что обеспечивает миграцию в очаг воспаления других иммунокомпетентных клеток. Кроме того, ИНФ- γ повышает экспрессию на поверхности АПК молекул гистосовместимости I и II классов (MHC I-II), что необходимо для успешной передачи сигнала другим Т- и В-лимфоцитам и для запуска адаптивного иммунного ответа. Если усиление экспрессии молекул MHC I и II классов происходит на инфицированной клетке, она становится более доступной мишенью для последующего разрушения. Под действием ИНФ- γ происходит созревание плазмацитоидных дендритных клеток с последующей продукцией ими большого количества ИФН I типа [4]. Одним из важнейших иммуномодулирующих эффектов ИНФ- γ является активация бактерицидной активности макрофагов. Так, макрофаги под действием ИНФ- γ приобретают способность к ускоренному пиноцитозу и фагоцитозу, а также к уничтожению чужеродных агентов. Эти механизмы реализуются за счет увеличения экспрессии макрофагами высокоафинных Fc-рецепторов (FcRI), рецепторов комплемента (CR3), а также за счет повышения секреции белков комплемента, продукции оксида азота и активных форм кислорода (ROS). Классически активированные макрофаги продуцируют в большом количестве преимущественно провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-6. Активация микробицидной и

цитотоксической активности макрофагов сопровождается образованием больших количеств ROS и оксида азота. Если роль кислородзависимых механизмов микробицидной активности макрофагов в патогенезе вирусных инфекций достаточно хорошо изучена, то роль оксида азота еще только предстоит установить. Однако известно, что эндогенный оксид азота может ограничивать репликацию вируса иммунодефицита человека и ряда других вирусов [9]. Кроме того, установлено, что индуцируемый под действием ИНФ- γ оксид азота через инактивацию рибонуклеиновой редуктазы клеток может воздействовать на поздние стадии репликации вируса, такие как синтез белков и созревание вирионов [10].

Имуномодулирующее действие ИНФ- γ на факторы адаптивного иммунного ответа заключается в преимущественной активации клеточного звена иммунного ответа, переключении изотипа В-лимфоцитов на IgG2a и регуляции локальных лейкоцит-эндотелиальных взаимодействий. Так известно, что ИФН- γ активирует дифференцировку Т-клеток в сторону Т-хелперов-1 (Th1) и ингибирует Т-хелперы-2 (Th2). Проапоптотический эффект ИНФ- γ достигается преимущественно за счет регуляции продукции ИФН-регулирующего фактора-1 (IRF-1) [12]. Кроме того, ИФН- γ усиливает противоопухолевую активность цитотоксических Т-лимфоцитов и повышает неспецифическую активность естественных киллеров. Совместно с лимфотоксином, образуемым как Т-лимфоцитами хелперами, так и цитолитическими Т-лимфоцитами, ИФН- γ подавляет рост опухолевых клеток. Воздействуя на ядро клетки-мишени, ИФН- γ индуцирует на ее поверхности экспрессию рецепторов лимфотоксина.

Еще одним очень важным биологическим свойством ИФН- γ является наличие не только опосредованного, но и прямого неспецифического противовирусного действия. Известно, что некоторые вирусы гриппа способны к ингибированию как продукции, так и защитного действия ИФН I типа [9, 10]. В этой связи противовирусные эффекты ИНФ- γ представляют большой интерес в плане лечения и профилактики острых респираторных вирусных заболеваний. Механизм противовирусного действия ИНФ- γ заключается в индукции ключевых противовирусных белков, таких как PKR, 2'-5'-олигоденилатсинтетаза, ADAR, GBP1, GBP2. Протеинкиназа разрушает фактор инициации синтеза белка с матричной РНК, что подавляет белковый синтез. Олигоденилатсинтетаза в свою очередь активирует эндонуклеазу, которая участвует в процессах деструкции вирусных мРНК. Роль ИНФ- γ в процессах ингибирования внедрения вируса в клетки и его "раздевания", репликации вирусных РНК и ДНК, синтеза и сборки вирусных белков была исследована на различных моделях вирусных инфекций в системах *in vitro* и *in vivo* [11].

ИНФ- γ широко применяют для лечения инфекционных, онкологических, аутоиммунных и аллергиче-

ских заболеваний. К числу наиболее известных препаратов, содержащих его в качестве активного начала, относятся препараты с рекомбинантным ИНФ- γ 1b: Immukin (Boehringer, Германия) и Actimmune (InterMune Pharm., США), а также российский препарат «Ингарон» («Фармаклон», Россия).

Опыт применения ИНФ- γ при гриппозной инфекции

В нашей стране препарат ИНФ- γ «Ингарон» зарегистрирован для лечения как инфекционных, так и аутоиммунных, аллергических и онкологических заболеваний. Хорошо изучена эффективность ИНФ- γ в терапии различных вирусных инфекций, таких как хроническая дельта-инфекция [13], хронический гепатит В [14], хронический гепатит С [15, 16], ВИЧ-инфекция [17, 18]. В отношении гриппа и ОРВИ существует мнение, что более 90% заболеваний, вызванных вирусами и сопровождающихся поражением верхних дыхательных путей, могут быть предотвращены за счет интраназального применения препаратов ИНФ α , β и γ [19]. *In vivo* ИНФ- γ вызывает множество эффектов, необходимых для активации целого ряда факторов иммунной защиты человека и развития противовирусного иммунного ответа. Еще в 1995 г. Т. Tomoda и соавт. [20] высказали мнение о важной роли ИНФ- γ в защите от гриппа и других ОРВИ. Они изучали влияние живой гриппозной интраназальной вакцины на факторы местного иммунитета и отметили важную профилактическую роль ИНФ- γ в регуляции местных защитных реакций. Протективная активность ИНФ- γ была продемонстрирована при экспериментальной гриппозной инфекции на модели животных [21].

По результатам испытаний, проведенных в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, было показано, что ингарон проявляет выраженную противовирусную активность в отношении различных штаммов вируса гриппа. Так, с целью доклинической оценки противовирусной активности в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России было проведено тестирование ряда препаратов *in vitro* на модели гриппозной инфекции, вызванной вирусом гриппа свиного происхождения подтипа H1N1. В исследовании использовались культуры клеток MDCK, рекомендованных референс-центрами ВОЗ по гриппу и Минздравом России для выделения и исследования вирусов гриппа, а также клеточные культуры Vero и A459. Химиопрепараты вводились по лечебно-профилактической схеме в фармакологически адекватных концентрациях. Вирус гриппа A/California/07/09 (H1N1)sw1 был получен из коллекции вирусов «НИИ гриппа» РАМН и пассирован в аллантоисной полости 10–12-дневных куриных эмбрионов в течение 48 ч при 37°C. Противовирусное действие оценивали путем титрования вируса. О наличии вируса судили по реакции гемагглютинации (РГА) в контрольных и опытных лунках, а за титр вируса по РГА принимали величину, обратную десятичному логарифму наибольшего

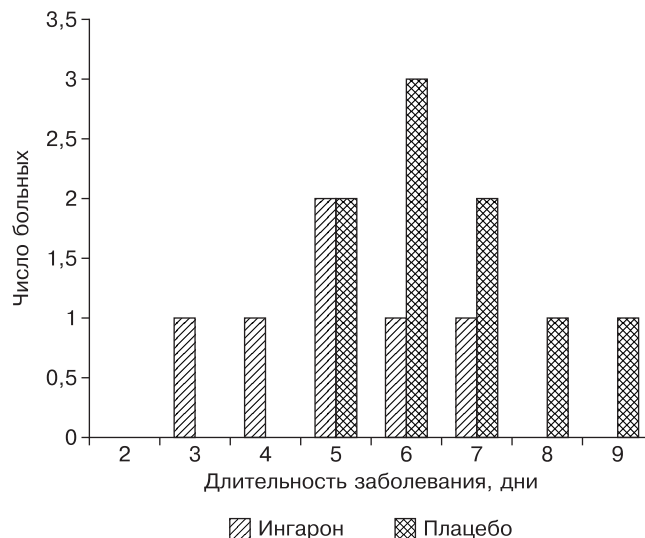


Рис. 1. Продолжительность течения неосложненных форм гриппа и ОРВИ у лиц, получавших препарат "Ингарон" с целью профилактики.

На гистограмме представлено число больных гриппом и ОРЗ в зависимости от продолжительности заболевания. Заболевшие гриппом и ОРЗ пациенты контрольной группы болели дольше, чем пациенты, принимающие с целью профилактики ингарон.

разведения исходного вируса, вызывающего положительную реакцию. Результаты проведенного исследования подтвердили высокую противовирусную активность препарата «Ингарон» (снижение вирусной репродукции в культурах клеток на 4,5–5,5 lg). Кроме того, было показано, что комбинация препаратов ИНФ- α и ИНФ- γ дает дозозависимый эффект вплоть до полного подавления репродукции вируса на уровне относительно невысоких концентраций. Учитывая этот факт, ИНФ- γ наряду с ИНФ- α можно отнести к наиболее надежным и высокоэффективным средствам профилактики и лечения гриппа.

С целью оценки эффективности и переносимости препарата ингарон при интраназальном способе введения для профилактики гриппа и других ОРВИ у взрослых в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России проведено рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование. Курс профилактики включал два 10-дневных цикла с интервалом в одну неделю. В течение 10-дневного цикла ингарон применяли через день интраназально по 2–3 капли в каждый носовой ход, всего в течение 2 циклов 10 раз. В основную группу пациентов, получающих с целью профилактики ингарон, было включено 107 человек. Группу сравнения составили 103 пациента. Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по возрасту и полу. На момент включения в исследование ни у одного из пациентов не было сопутствующей острой респираторной патологии, в том числе каких-либо симптомов острого респираторного заболевания. Результаты исследования показали, что профилактический курс приема ингарона обеспечил достоверное снижение частоты возникновения ОРВИ в основной группе. Кроме того, среди лиц, получавших ингарон с профилактиче-

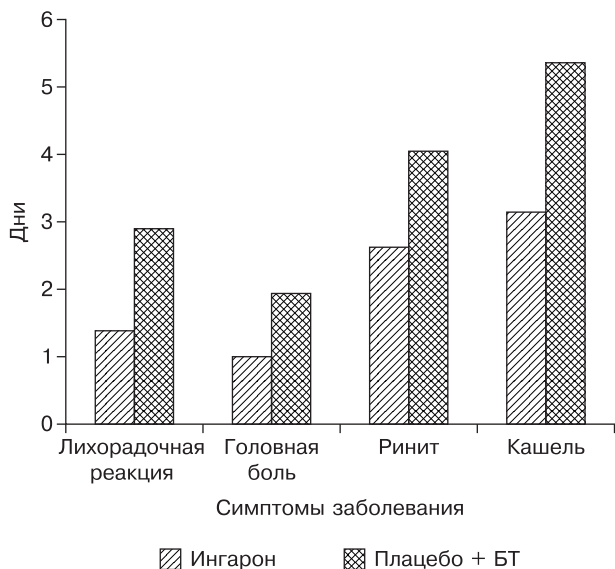


Рис. 2. Продолжительность клинических симптомов в зависимости от типа терапии.

На гистограмме представлена продолжительность клинических симптомов (в днях) в зависимости от типа терапии. Среди больных гриппом и ОРЗ, получавших ингарон, длительность проявления таких симптомов, как лихорадка, головная боль, ринит, кашель, была существенно ниже, чем среди пациентов контрольной группы.

ской целью, было отмечено более легкое течение развившихся ОРВИ и уменьшение числа осложненных форм в 1,9 раза, а длительность течения неосложненного ОРВИ была на 1,5 дня короче, чем в контрольной группе (рис. 1).

С целью оценки переносимости, безопасности и лечебной эффективности ингарона в терапии гриппа и ОРВИ при интраназальном способе введения у взрослых в период с 2005 по 2006 г. в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России было также проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование. В исследование включены 155 взрослых пациентов с клинически установленным диагнозом гриппа или ОРВИ. Пациенты основной группы ($n = 90$) получали лечение ингароном по 2 капли в каждый носовой ход 5 раз в день в течение 5 дней. Лечение пациентов контрольной группы ($n = 55$) проводилось препаратами базисной терапии, не содержащими ИФН. Результаты исследования показали, что переносимость исследуемого препарата была хорошей, побочных явлений и аллергических реакций зарегистрировано не было. Терапевтический курс с использованием ингарона в течение 5 дней обеспечил уменьшение длительности основных синдромов заболевания: интоксикации в 2 раза ($p < 0,05$, рис.2), а лихорадки в 1,7 раза (рис. 3). Немаловажно, что у больных ОРВИ, получавших ингарон с лечебной целью, также удалось сократить сроки временной нетрудоспособности.

В заключение следует подчеркнуть, что препараты ИФН- γ целесообразно назначать для профилактики гриппа и ОРВИ в период подъема заболеваемости либо в первые дни/часы от начала болезни. Сочетанное применение препаратов ИФН- α и ИФН- γ

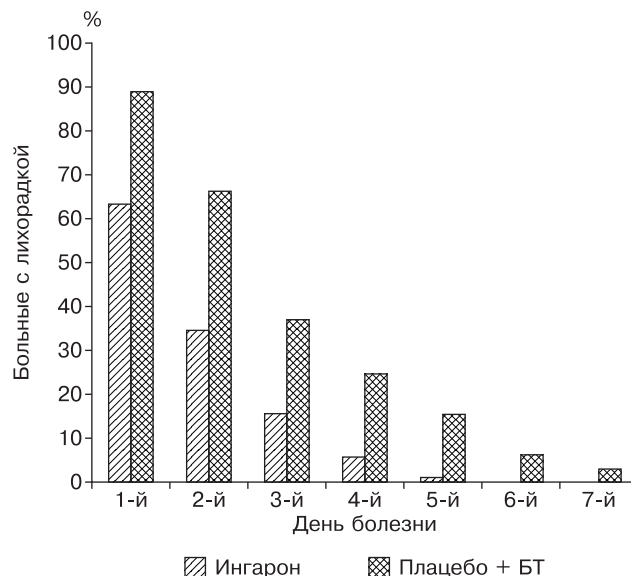


Рис. 3. Динамика температурной реакции в зависимости от типа терапии.

На гистограмме представлена динамика температурной реакции (в % больных с повышением температуры тела более $37,0^{\circ}\text{C}$) в зависимости от типа терапии. У абсолютного большинства больных гриппом и ОРЗ, получавших ингарон, лихорадочные реакции разрешались уже к 4–5-му дню болезни, в то время как у некоторых пациентов контрольной группы лихорадка сохранялась до 7-го дня болезни.

в отношении гриппа и ОРВИ может значительно повысить как профилактическую, так и лечебную эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Isaacs A., Lindermann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc. Roy. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1957; 147: 258–67.
2. Subramaniam P.S., Torres B.A., Johnson H.M. So many ligands, so few transcription factors: a new paradigm for signaling through the STAT transcription factors. *Cytokine*. 2001; 15: 175–87.
3. Frucht D.M., Fukao T., Boqdan C., Schindler H., O'shea J.J. et al. IFN-gamma production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge. *Trends Immunol.* 2001; 22: 556–60.
4. Adams D.O. Molecular interactions in macrophage activation. *Immunol. Today*. 1989; 10 (2): 33–5.
5. Munder M., Mallo M., Eichmann K., Modolell M. Murine macrophages secrete interferon gamma upon combined stimulation with interleukin (IL)-12 and IL-18: a novel pathway of autocrine macrophage activation. *J. Exp. Med.* 1998; 187: 2103–8.
6. Sen G.C. Viruses and interferons. *Annu. Rev. Microbiol.* 2001; 55: 255–81.
7. Young H.A., Hardy K.J. Role of interferon-gamma in immune cell regulation. *J. Leukoc. Biol.* 1995; 58: 373–81.
8. Bach E.A., Aguet M., Schreiber R.D. The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling. *Annu. Rev. Immunol.* 1997; 15: 563–91.
9. Ершов Ф.И., Киселев О.И. *Интерфероны и их индукторы (от мо-лекул до лекарств)*. 2005. М.: Гэотар-Медиа; 2005.
10. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Деева Э.Г. *Гамма-интерферон: новый цитокин в клинической практике «Ингарон»*. М.–СПб.: Компания «ДимитрЭйд График Групп»; 2007.
11. Bot A., Bot S., Bona C.A. Protective role of gamma interferon during the recall response to influenza virus. *J. Virol.* 1998; 72 (8): 6637–45.
12. Bernabei P., Coccia E.M., Rigamonti L., Bosticardo M., Forni G., Pestka S. et al. Interferongamma receptor 2 expression as the deciding factor in human T, B, and myeloid cell proliferation or death. *J. Leukoc. Biol.* 2001; 70: 950–60.

13. Федорченко С. В. Комбинированная терапия рекомбинантным $\alpha 2$ - и γ -интерфероном больных с хронической дельта-вирусной инфекцией. *Клиническая медицина*. 1996; 2: 35–7.
14. Musch E., Hogemann B., Gerritzen A., Fischer H.P., Wiese M., Kruijs W. et al. Phase II clinical trial of combined natural interferon-beta plus recombinant interferon-gamma treatment of chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology*. 1998; 45 (24): 2282–94.
15. Сологуб Т.В., Токин И.И., Цветков В.В., Деева Э.Г. Возможности использования интерферона-гамма в комплексной терапии больных хроническим гепатитом С. *Инфекционные болезни*. 2013; 11 (2): 74–80.
16. Jia Y.T., Wei L., Jiang D., Cong X., Fei R. The direct antiviral effect of interferon-gamma on hepatitis C virus replicon. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2006; 14 (1): 7–10.
17. Йола А.И. Сравнительная клинико-лабораторная и эпидемиологическая характеристика ВИЧ/СПИД инфекции, ассоциированной с туберкулезом в Нигерии и России: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2006.
18. Сологуб Т.В., Иванов А.К., Йола И. Использование интерферонов и их индукторов в терапии ВИЧ-инфекции. *Конгресс инфекционистов*. Вашингтон; 2005.
19. Callard R., Gearing A. The cytokine facts book. In: *IFN-gamma*. London: Academic Press; 1994: 157–62.
20. Tomoda T., Morita H., Kurashige T., Maassab H.F. Prevention of influenza by the intranasal administration of cold-recombinant, live-attenuated influenza virus vaccine: importance of interferon-gamma production and local IgA response. *Vaccine*. 1995; 13 (2): 185–90.
21. Gallin I.J., Farber J.M., Holland S.M., Nutman T.B. Interferon- γ in the management of infection diseases. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123 (3): 216–24.
11. Bot A., Bot S., Bona C.A. Protective role of gamma interferon during the recall response to influenza virus. *J. Virol.* 1998; 72 (8): 6637–45.
12. Bernabei P., Coccia E.M., Rigamonti L., Bosticardo M., Forni G., Pestka S. et al. Interferongamma receptor 2 expression as the deciding factor in human T, B, and myeloid cell proliferation or death. *J. Leukoc. Biol.* 2001; 70: 950–60.
13. Fedorchenko S.V. *Klinicheskaya meditsina*. 1996; 2: 35–7. (in Russian)
14. Musch E., Hogemann B., Gerritzen A., Fischer H.P., Wiese M., Kruijs W. et al. Phase II clinical trial of combined natural interferon-beta plus recombinant interferon-gamma treatment of chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology*. 1998; 45 (24): 2282–94.
15. Sologub T.V., Tokin I.I., Tsvetkov V.V., Deeva E.G. *Infektsionnye bolezni*. 2013; 11 (2): 74–80. (in Russian)
16. Jia Y.T., Wei L., Jiang D., Cong X., Fei R. The direct antiviral effect of interferon-gamma on hepatitis C virus replicon. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2006; 14 (1): 7–10.
17. Iola A.I. [Sравnitel'naya kliniko-laboratornaya i epidemiologicheskaya kharakteristika VICH/SPID infektsii, assotsirovannoy s tuberkulezom v Nigerii i Rossii]: Diss. Moscow; 2006. (in Russian)
18. Sologub T.V., Ivanov A.K., Yola I. In: *Kongress infektsionistov*. Washington; 2005.
19. Callard R., Gearing A. The cytokine facts book. In: *IFN-gamma*. London: Academic Press; 1994: 157–62.
20. Tomoda T., Morita H., Kurashige T., Maassab H.F. Prevention of influenza by the intranasal administration of cold-recombinant, live-attenuated influenza virus vaccine: importance of interferon-gamma production and local IgA response. *Vaccine*. 1995; 13 (2): 185–90.
21. Gallin I.J., Farber J.M., Holland S.M., Nutman T.B. Interferon- γ in the management of infection diseases. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123 (3): 216–24.

Поступила 21.04.15

REFERENCES

1. Isaacs A., Lindermann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc. Roy. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1957; 147: 258–67.
2. Subramaniam P.S., Torres B.A., Johnson H.M. So many ligands, so few transcription factors: a new paradigm for signaling through the STAT transcription factors. *Cytokine*. 2001; 15: 175–87.
3. Frucht D.M., Fukao T., Boqdan C., Schindler H., O'shea J.J. et al. IFN-gamma production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge. *Trends Immunol.* 2001; 22: 556–60.
4. Adams D.O. Molecular interactions in macrophage activation. *Immunol. Today*. 1989; 10 (2): 33–5.
5. Munder M., Mallo M., Eichmann K., Modolell M. Murine macrophages secrete interferon gamma upon combined stimulation with interleukin (IL)-12 and IL-18: a novel pathway of autocrine macrophage activation. *J. Exp. Med.* 1998; 187: 2103–8.
6. Sen G.C. Viruses and interferons. *Annu. Rev. Microbiol.* 2001; 55: 255–81.
7. Young H.A., Hardy K.J. Role of interferon-gamma in immune cell regulation. *J. Leukoc. Biol.* 1995; 58: 373–81.
8. Bach E.A., Aguet M., Schreiber R.D. The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling. *Annu. Rev. Immunol.* 1997; 15: 563–91.
9. Ershov F.I., Kiselev O.I. [Interferony I ikh Induktory (ot molekul do lekarstv)]. Moscow: Geotar-Media; 2005. (in Russian)
10. Kiselev O.I., Ershov F.I., Deeva E.G. [Gamma-interferon: novyy citokin v klinicheskoy praktike "Ingaron"]. Moscow–St.

Сведения об авторах:

Сологуб Тамара Васильевна, доктор мед. наук, проф., заместитель директора по научной и клинической работе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: tomarasologub@rambler.ru; **Токин Иван Иванович**, канд. мед. наук, зав. отделением экспериментальной терапии вирусных гепатитов ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, доцент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, e-mail: ivan.i.tokin@rambler.ru; **Цветков Валерий Владимирович**, аспирант, науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: suppcolor@gmail.com; **Ерофеева Мариана Константиновна**, доктор мед. наук, руководитель лаб. испытания новых средств защиты от вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: mariana.erofeeva@influenza.spb.ru; **Зарубаев Владимир Викторович**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: vladimir.zarubaev@influenza.spb.ru

Received 21.04.15