

УДК: 617.7-022:615.281.8

Гулиева М.Г., Валихан Э.Б., Аллахвердиева Т.Ф., Ахундзаде А.Й., Рагимова К.Н.

ИНТЕРФЕРОНЫ И ИХ РОЛЬ В НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЕ ОРГАНИЗМА (обзор литературы).

Национальный Центр Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой, Азербайджан, г.Баку

Ключевые слова: интерфероны, вирусные болезни.

Длительное время пристальное внимание исследователей и клиницистов привлекают интерфероны (ИФН), как противовирусные и важнейшие средства неспецифической защиты организма, сочетающие свойства малотоксичных природных биорегуляторов и химиотерапевтических агентов.

Интерферон был открыт в 1957 году А. Isaacs и J. Lindenmann. Авторы выявили, что заражение клеток крови вирусом приводит к выделению ими белка, который обладает противовирусной активностью, этот белок получил название интерферон. Исследователями было замечено, что развитие одной инфекции может ингибировать репродукцию других. Findlay и McCallum назвали это явление интерференцией (от английского слова interfere – препятствовать, мешать) [1]. В течение долгого времени природа этого феномена оставалась неизвестной, предполагали, что в основе интерференции лежит конкуренция вирусов за рецепторы клетки или конкуренция их за функциональные белки и другие компоненты, имеющиеся в клетках в ограниченном количестве [1, 2].

Интерфероны – это белки низкомолекулярного веса, порядка 26000-38000 дальтон, глобулиновой природы, не осаждаются центрифугированием при 100000 g в течение 2-х часов, разрушаются протеолитическими ферментами, как и другие белки, интерфероны не подвергаются диализу, осаждаются этиловым алкоголем, серноокислым аммонием. Интерфероны устойчивы к действию кислот и щелочей в пределах рН 2,0-10,0, к действию липаз и нуклеаз, относительно устойчивы к действию повышенной (56-58 градусов) температуры. В качестве индуктора продукции интерферона Isaacs и Lindenmann применяли вначале вирус, инактивированный нагреванием при 56° в течение часа, наилучший эффект был получен от применения вируса, инактивированного облучением ультрафиолетовыми лучами. Этот метод с некоторыми модификациями применялся Л.Л.Фадеевой и др. (1960).

Интерферон может вырабатываться всеми без исключения клетками организма, однако эта способность у различных клеток неодинаково выражена. Наиболее активными продуцентами интерферона являются клетки ретикуло-эндотелиальной системы, в особенности клетки селезенки [3].

I. Gresser (1961) первый сообщил о способности лейкоцитов человека продуцировать интерферон. Наиболее активно интерфероны вырабатываются лимфоцитами и макрофагами. Как показали исследования Т. А. Бектемирова, лейкоциты в очаге воспаления являются более активными продуцентами интерферона, чем лейкоциты, полученные из периферической крови, на основании этого автор высказал предположение, что повышение защитной функции фагоцитов в очаге воспаления проявляется не только в усилении их фагоцитарной активности, но и в усилении ими продукции интерферона, также было отмечено, что по мере улучшения состояния больных возрастала интерферонпродуцирующая активность лейкоцитов [4].

Изучение физико-химических свойств интерферонов показало, что это низкомолекулярные гликопептиды, имеющие специфическую последовательность аминокислот [5] и осуществляющие многообразные физиологические функции [6].

Биологическое действие ИФН характеризуется следующими свойствами:

- 1) универсальностью, доказано, что биологическая активность ИФН направлена почти против всех известных ДНК- и РНК-содержащих вирусов [7];
- 2) выраженной тканевой специфичностью;
- 3) последствием (после удаления ИФН в обработанных клетках сохраняется способность подавлять размножение вирусов);
- 4) внутриклеточной активностью с дистанционным характером действия (ИФН действует на вирусы лишь в процессе их размножения, через цитоплазматическую мембрану клетки, а не непосредственно на геном);
- 5) нечувствительностью к антителам против вирусов, их индуцирующих [8].

Общие эффекты в действии интерферонов следующие:

- а) противовирусный – в основе развития антивирусного состояния клетки лежит подавление репродукции большого числа ДНК- и РНК-содержащих вирусов и белков нуклеокапсида [9]. К действию интерферона чувствительны практически все вирусы, в том числе цитолитические, интегрирующие, медленные, чувствительны к интерферонам и ВИЧ;
- б) антимикробный – ингибирование размножения хламидий, риккетсий, бактерий, простейших [10]. В 80-х годах прошлого века был обнаружен феномен антибактериального действия препаратов ИФН-α [11], по мнению указанных авторов эффект обусловлен присутствием в препаратах интерферона антибактериальных пептидов. Как известно, антибактериальные пептиды являются активными защитными компонентами иммунной системы [12]. Роль интерферонов в защите от бактерий, простейших, грибов и гельминтов гораздо менее изучена. Однако в настоящее время показано, что интерфероны участвуют в подавлении таких патогенов, как *Chlamidia psittaci*, *Mycobacterium avium*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania tropica* и *Candida albicans* [13], также ИФН используются для терапии такого бактериального заболевания, устойчивого к противомикробной терапии, как туберкулез [7];
- в) иммуномодулирующий (как цитокины) - с иммунобиологической точки зрения ИФН это иммуномодулятор, он играет существенную роль в реакциях неспецифического клеточного иммунитета, активирует макрофагально-фагоцитарную систему, стимулирует экспрессию главного комплекса гистосовместимости (ГКС) I и II типов на макрофагах и лимфоцитах, активирует ЕК, Т-лимфоциты, активирует и модулирует дифференцировку В-лимфоцитов, подавление антителообразования, фиксации комплемента, гиперчувствительности замедленного типа, реакции отторжения [12]. ИФН влияет на многие реакции инфекционного и противоопухолевого иммунитета, но выраженность этого влияния зависит от дозы и кратности введения ИФН, а также от индивидуальных особенностей и состояния организма [6, 12]. Мощный иммуномодулирующий потенциал ИФН позволяет применять его для лечения целого ряда соматических патологий, таких как болезнь Альцгеймера [13, 18], ревматические (ювенильный ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехчета и др.) и аллергические заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит) [14];
- г) антипролиферативный - подавление деления нормальных клеток, антипролиферативное действие ИФН выражается прежде всего ингибированием трансляции, подавлением экспрессии клеточных протоонкогенов и других ростовых факторов клетки, клинический опыт применения препаратов интерферона при онкологических заболеваниях наиболее широк [14];
- г) противоопухолевой эффект-стимуляция или ингибирование клеточных синтезов - белка, нуклеиновых кислот. Под противоопухолевым действием ИФН следует понимать более широкий спектр эффектов, включая иммуномодулирующие [15,16,17];
- д) радиозащитный;
- е) и наконец, прайминг, блокинг, антиоксидантный эффект, усиление цитотоксичности двухспиральных РНК (дсРНК).

Интерфероны обладают свойствами, выходящими за выше отмеченные рамки.

Исследуются и определяются оптимальные режимы использования интерферонов и его комбинации с другими лечебными средствами в терапии таких болезней глаз, как макулярная дегенерация, глаукома [8, 12].

Интерферон – важное звено в адаптационно-приспособительных механизмах макроорганизма и поддержания его гомеостаза. Изучению механизма его действия и факторов, повышающих интерфероновый статус организма, посвящено много исследований [21].

Центральным звеном любой иммунологической реакции являются интерфероны, которые и осуществляют первую фазу иммунологического ответа организма [6, 21]. По некоторым данным макрофаги являются более активными продуцентами интерферона, чем лейкоциты периферической крови. По мнению L.Rasmussen с соавторами (1976) при герпетической инфекции человека наиболее активными продуцентами интерферона являются сенсibilизированные лимфоциты и макрофаги.

Нарушение интерферонобразующей функции лейкоцитов является одним из существенных факторов, определяющих тяжесть и частоту возникновения рецидивов. R.Polikoff с соавт. (1972) показали важное значение местного интерферонобразования в тканях глаза.

ИФН, являясь продуктом экстренной реакции организма на патоген, продуцируется антиген-представляющими клетками уже при первом контакте с патогеном, при этом формирование устойчивости организма к инфекциям происходит через активацию клеточных реакций намного раньше формирования специфического иммунитета, связанного с антителами [19].

В процессе интерферогенеза индуцированные патогеном лейкоциты, наряду с интерфероном, продуцируют широкий спектр цитокинов - медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО-α, МИФ и ЛИФ), активирующих Т-лимфоциты [20, 22]. Способность клеток к выработке интерферона существует миллионы лет, тем не менее большинство вирусов сохраняет чувствительность к этому агенту, отсутствие ярко выраженной способности вызывать резистентность особенно ценно для противовирусного агента [1,2].

По огромному многообразию физиологических эффектов и их значимости для организма систему ИФН можно сравнить с системой иммунитета, а по универсальности первая даже превосходит последнюю, что делает ИФН важнейшим фактором неспецифической резистентности [2,21]. Естественная защита организма против вирусных инфекций и других вредных воздействий осуществляется за счет кооперативного действия системы иммунитета и системы интерферона. Если в общей системе гомеостаза иммунитет направлен на сохранение постоянства белковой среды организма, то интерферон защищает организм от проникновения чужеродной генетической информации и собственный генетический материал от различных разрушающих воздействий, т.е. вирусные белки индуцируют образование антител, а вирусные нуклеиновые кислоты – систему интерферона [23,28] (рис. 1).

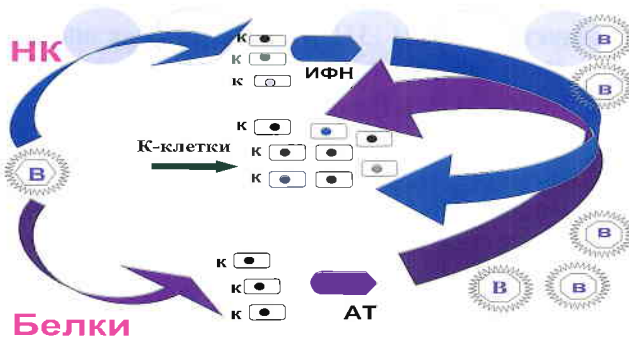


Рисунок 1. Кооперативное действие системы интерферона и системы иммунитета при вирусных инфекциях: АТ- антитела, НК- нуклеиновые кислоты, В- вирус, К- клетки (Ф.И. Ершов, В.М. Жданов, 1985).

Структура ИФН закодирована в клеточном геноме и его экспрессия в норме репрессирована.

По существующим гипотезам продукция ИФН, как и активность интерфероновых генов в клетке находятся под строгим контролем и должны регулироваться гипотетическим регуляторным белком (репрессором). При воздействии на клетку чужеродной информации этот белок перестает репрессировать интерфероновый ген и тем самым индуцирует продукцию ИФН.

К настоящему времени известно более 20 различных видов ИФН [28].

По типу активного комплекса препараты интерферона делятся на (рис. 2)



Рисунок 2. Типы интерферонов (Ф.И. Ершов, В.М. Жданов, 1985).

В организме человека вырабатываются три основных типа ИФН: лейкоцитарный (ИФН-α), фибробластный (ИФН-β) и иммунный (ИФН-γ), каждый из этих типов интерферонов объединяет несколько подтипов [29].

ИФН-α и ИФН-β близки структурно, как правило, стабильны химически и обладают выраженной способностью вызывать состояние невосприимчивости к вирусной инфекции

[30]. ИФН- γ существенно отличается от них по химическим и биологическим свойствам, для него характерна более замедленная кинетика развития состояния невосприимчивости к вирусной инфекции, но он обладает более высоким потенциалом антипролиферативного и иммуномодулирующего действия [11, 28]. Биологические эффекты ИФН различных типов многообразны, но вместе с тем они не перекрываются, так как избыток одного типа ИФН не может функционально компенсировать отсутствие другого.

Недавно обнаружены новые виды интерферонов ИФН- $\beta 2$ и ИФН- τ .

Активными индукторами ИФН- $\beta 2$ являются ИЛ-1, ФНО и даже сами интерфероны. Противовирусная активность ИФН- $\beta 2$ проявляется в отношении узкого спектра клеток, удельная активность в 100 раз ниже, чем у ИФН- $\beta 1$. В силу того, что ИФН- $\beta 2$ обладает выраженными ростстимулирующими свойствами его относят к ИЛ (ИЛ-6).

ИФН- τ относится к интерферонам типа I, он синтезируется в очень короткий срок в начале беременности, играет важную роль в механизме материнского узнавания беременности и проявляет высокую антивирусную и антипролиферативную активность без цитотоксичности в культурах клеток *in vitro* [12,32].

Острая вирусная инфекция сопровождается повышением содержания общего сывороточного ИФН на фоне снижающейся способности лейкоцитов к продукции разных типов ИФН, что отражает нормальную реакцию организма на активную вирусную инфекцию. В этой ситуации применение индукторов ИФН окажется малоэффективным. Считается целесообразным назначение 1-2 курсов современных препаратов ИФН, а в периоде реконвалесценции показано использование индукторов ИФН [31]. Тяжелое течение инфекции также характеризуется выраженным дисбалансом системы ИФН: показатели сывороточного ИФН >35 МЕ/мл при резко сниженной способности лейкоцитов к синтезу ИФН α/β (<60 МЕ/мл) и ИФН γ (<30 МЕ/мл), здесь также показана заместительная ИФН-терапия в сочетании с этиотропной и патогенетической терапией [34].

При хронической вирусной инфекции (вирусно-бактериальные, персистирующие) на фоне снижения уровня С-ИНФ отмечается более высокая способность лейкоцитов к продукции индуцированного ИФН α/β и ИФН γ по сравнению с острыми вирусными заболеваниями. В этих случаях рекомендуют этиотропную терапию в сочетании с ИФН и иммуномодуляторами. Повышение продукции ИФН α/β и ИФН γ является показанием для применения индукторов ИФН и классических иммуномодуляторов [35].

В случае выраженной депрессии активности ИФН- и иммунной систем (рецидив хронической инфекции, активная репродукция вируса) можно выявить углубление дисбаланса системы ИФН: существенное снижение сИФН сочетается с резким понижением индуцированной продукции лейкоцитами ИФН α/β и ИФН γ до 5-10% от уровня нормы. Система ИФН не в состоянии осуществлять свои защитные функции и реагировать адекватно на стимуляцию, возможна генерализация инфекционного процесса, показана заместительная ИФН-терапия, которая может предшествовать назначению антибиотиков и химиопрепаратов, в дальнейшем с ними сочетаясь [21,35].

Для хронических вирусных инфекций (герпес, гепатит В), а также заболеваний невирусной природы характерно выраженное подавление интерферогенеза. При этом более значительно продукция ИФН подавлена у больных с тяжелым течением хронического заболевания. Фоновые показатели сывороточного ИФН сочетаются с резко угнетенной способностью иммуноцитов синтезировать ИФН α/β и ИФН γ .

Проводились исследования ИФН-альфа в сыворотке и слезной жидкости у больных с офтальмогерпесом в острый период заболевания, в обоих глазах был выявлен местный и системный дефицит ИФН-альфа, ИФН-альфа не удалось обнаружить и после выздоровления, что частично объясняет рецидивирующий и затяжной характер течения ГК [21].

Таким образом, система ИФН осуществляет не только первую линию защиты организма от инфекций (когда иммунная система еще не успевает отреагировать), но и участвует в дальнейших (уже иммунных) процессах уничтожения чужеродных объектов. Если иммунная система отвечает за неизменность белкового состава организма, то система ИФН следит за поддержанием генетического гомеостаза, т.е. за сохранением постоянства состава организма на уровне генома [28].

С целью объективной оценки состояния системы ИФН в клинической практике используют понятие «интерфероновый статус», который включает ряд показателей: 1) содержание различных типов ИФН в сыворотках крови (сИФН), т.е. количественное определение содержания ИФН, уже присутствующего в организме и выполняющего защитные и регуляторные функции; 2) способность лейкоцитов крови к продукции различных типов ИФН (индукция ИФН, или интерфероновая реакция лейкоцитов). Отмечено, что выраженная спонтанная продукция ИФН может показывать наличие в организме таких индукторов ИФН как реплицирующиеся вирусы, хламидии и др. [27]. Следует подчеркнуть, что достаточно полную картину системы ИФН может дать только указанная комбинация показателей, т.к. каждый из них в отдельности не дает четкого представления о происходящих процессах в организме.

При обследовании здоровых людей в сыворотке крови определяются очень низкие количества циркулирующего ИФН при высокой способности лейкоцитов продуцировать ИФН *in vitro*, рекомендуется наряду с абсолютными значениями выражать результаты исследований в процентах от нормы. При патологических состояниях изменяется соотношение циркулирующего и индуцированного ИФН, а также способность лейкоцитов периферической крови продуцировать ИФН α/β и ИФН γ . Анализируя изменения в ИФН-статусе на примере вирусных инфекций следует отметить, что состояние системы ИФН отражает динамику развития заболевания [21, 28]. Позднее образование ИФН усиливает антивирусный эффект).

По мнению некоторых исследователей применение интерферонов в лечении герпесвирусных инфекций наиболее целесообразно в начале болезни или с целью профилактики [36].

К настоящему времени накоплен большой экспериментально-клинический материал, позволяющий рассматривать интерферонотерапию, как самостоятельный метод профилактики и лечения вирусных заболеваний, достоинства и недостатки которого особенно четко выявляются при сравнении с двумя другими способами: химиотерапией и вакцинопрофилактикой [28] (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная оценка основных методов профилактики и лечения вирусных инфекций (Ф.И. Ершов, А.С. Новохатский, 1980)

Метод контроля	Природа агентов	Основные механизмы действия	Уровни действия	Спектр анти-вирусной активности	Продолжительность эффекта	Область применения
Химио-терапия	Химические вещества	Различные	Вне- или внутриклеточный	Узкий	Короткий	Лечение
Вакцинация	Вирусы	Реакции иммунитета	Внеклеточный	Узкий	Продолжительный	Профилактика
Интерферонотерапия	Интерферон или индукторы интерферона	Подавление размножения вирусов	Внутриклеточный	Широкий	Средний или короткий	Профилактика и лечение

Хорошо изученными и широко применяемыми интерферонами являются ИФН-альфа, как природные, так и рекомбинантные. В последние годы появились данные об эффективности применения ИФН-альфа при лечении некоторых форм рассеянного склероза. При местном применении ИФН-альфа не было отмечено образования специфических антител к препарату.

Наиболее часто используют рекомбинантные ИФН-альфа2а (препараты Реаферон, Роферон), ИФН-альфа2 β (Интрон А, Реальдирон) и ИФН-альфа2с (Берофор), являющиеся аналогами природных подтипов с точечными мутациями в белковой структуре, мало влияющими на активность ИФН, но являющимися существенными с точки зрения сенсibilизации.

Установлено, что при индукции вирусом Сендай лейкоциты продуцируют, главным образом, ИФН-альфа2 β и ИФН-альфа2с., при этом практически отсутствует подтип ИФН-альфа2а. Следовательно, для человеческой популяции характерны подтипы ИФН-альфа2 β и ИФН-альфа2с, поэтому препараты ИФН-альфа2а имеют большой риск вызвать сенсibilизацию и образование антител, которые в высоких титрах будут снижать их терапевтический потенциал [39]. ИФН- β составляют около 10% от всех синтезируемых лейкоцитами интерферонов, продуцируется, главным образом, клетками кожно-мышечной ткани и имеет тропизм к кожно-мышечной ткани, поэтому при в/м введении задерживается в месте инъекции.

Имеются работы об успешном применении фибробластного интерферона для профилактики рецидивов и лечения вирусных заболеваний глаз, в частности при кератитах и периокулярных кожных поражениях, вызванных ВПГ-I и ВВЗ и аденовирусных заболеваниях глаз [43].

Крупнейшим производителем природного ИФН- β (Ферон) является японская фирма Torei Indasnriz. Рекомбинантный ИФН- β (Ребиф) выпускается фирмой Ages-seropo (Швейцария). Американской фирмой Trigon производится рекомбинантный ИФН- β Betaseron, который успешно применяется в лечении меланомы, лейкоза, гепатита В и др. Кроме того имеются данные об использовании ИФН- β , как в виде мази для лечения рецидивирующего герпеса лица, так и инъекций при лечении хронического гепатита, папилломавирусных инфекций.

ИФН- γ продуцируют только дифференцированные Th-I (Т-хелперные лимфоциты I типа) и ЕК (естественные киллерные клетки). В 1986 г. международные компании США (Biogen, Baxter-Travenol), Швейцарии (Ciba Geigy), Японии (Kyowa Hakko), производящие препараты человеческого иммунного ИФН- γ ,

начали проведение расширенных клинических испытаний этих препаратов при лечении рака. Большое разнообразие лекарственных форм ИФН очень важно для медицинской практики, так как позволяет варьировать назначение тех или иных препаратов ИФН применительно к специфике заболевания больного. Кроме того, местное применение, когда оно возможно, всегда целесообразнее системного, редко сопровождается нежелательными эффектами, такими, как образование специфических антител на введение, депрессионное влияние на гемопоэз.

Об интерфероне, как о противовирусном препарате было сообщено в 1961 году [4, 28].

Первая лекарственная форма ИФН была разработана в 1967 г. академиком АМН СССР В.Д. Соловьевым с соавторами и впервые в мире в 1969 году она была официально разрешена МЗ СССР для массового применения в качестве средства профилактики и лечения гриппа. С этого времени была открыта новая страница в лечении инфекций интерфероном и, прежде всего вирусных. Долгое время отношение к ИФН, как к лекарственному средству было крайне осторожным. На I международном симпозиуме по клиническому применению ИФН, который состоялся в 1975 году в Институте Иммунологии в Загребе, только две страны - СССР и Югославия - представили данные о лечебной эффективности ИФН при вирусных респираторных заболеваниях и местных вирусных поражениях.

В конце 70-х годов прошлого столетия был создан препарат «Человеческий лейкоцитарный интерферон для инъекций», применение которого для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей, а также гепатита В и рецидивирующего герпеса гениталий у больных дало положительные результаты.

Первыми и традиционными лекарственными формами ИФН, широко применявшимися в медицине, были растворы для интраназального введения и парентеральных инъекций. Как показала практика массового применения, нативные и концентрированные растворы ИФН являются эффективными при лечении практически всех вирусных инфекций - гриппа и ОРВИ, хронических тонзиллитов, острых и хронических гепатитов А, В, С, герпетических инфекций, энцефалитов [3, 24].

Большой интерес представляет комплексный препарат ИФН-альфа (5000 МЕ/мл) с цитокинами первой фазы иммунного ответа ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО_альфа, МИФ, ЛИФ – Лейкинферон для инъекций. Лейкинферон обладает сильным иммунокорректирующим действием и снимает явления вторичного иммунодефицита не только при вирусных инфекциях, но и при бактериальных заболеваниях, таких как туберкулез, хламидийно-микоплазменные урогенитальные инфекции, сепсис, перитонит, кожный лейшманиоз и др. [24]. Хорошие результаты были получены при использовании «Лейкинферона» и ИФН для инъекций в комплексных схемах цитостатического лечения при солидных опухолях, когда они применялись в качестве иммунокорректирующего средства сопровождения.

Антипролиферативное действие интерферона $\alpha 2\beta$ - Лаферона были исследованы в Харьковском государственном медицинском университете у больных с ППДРП и ПДРП. Было доказано, что ежедневное парабульбарное введение 700 тыс. – 1 млн. ЕД Лаферона N15 блокирует патологический ангиогенез, стабилизирует течение ДРП и способствует нормализации ретинальной и бульбарной гемодинамики, эффективность влияния Лаферона на вазопротрофирующий процесс была выше на стадии ППДРП. Есть исследования применения Лаферона в комплексной терапии онко- и других заболеваний [26].

Разрабатываются различные лекарственные формы рекомбинантного интерферона в виде мази, геля, суппозитория, крема, линимента.

Для профилактики и лечения ОРВИ разработана мазь, содержащая комплексный иммуноглобулиновый препарат и рекомбинантный человеческий ИФН-альфа2 (КИП), использование которого позволило уменьшить частоту возникновения ОРВИ, а в случае развития заболевания значительно сократить его длительность и уменьшить число осложнений [28].

С рекомбинантным ИФН-альфа2а на липофильной основе с добавками антиоксидантов (витамины Е и С) разработан препарат «Виферон» с различной противовирусной активностью 100000, 250000, 500000 МЕ/свече и мази [28, 44]. Группой российских исследователей под руководством П.А. Джумиго разработан препарат для лечения вирусных, хламидийных и бактериальных инфекций, приготовленный на основе ИФН с активностью 500000 МЕ и альфа-токоферола ацетата 0,01-0,02г. Кроме того, создан препарат «Кипферон», содержащий в своем составе рекомбинантный α -, β -, γ интерфероны человека и смесь нормальных или специфических иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG [28].

В последние годы внимание исследователей было обращено к разработке новой лекарственной формы - таблеток с ИФН-альфа. Важный аргумент в пользу перорального введения препаратов с ИФН был получен G. Kaiser и H. Laeger (1991), показавших отсутствие в ротовой полости протеолитических ферментов.

В США фирмой «Interferon Scientists» были получены позитивные результаты при проведении клинических испытаний низкодозного перорального интерферона, названного Aleferon (R) LDO, при лечении боль-

ных, инфицированных ВИЧ [28]. Компании Cortecs (Великобритания) и Western Capital (Австрия) производят пероральную форму рекомбинантного человеческого эритропоэтина и ИФН-альфа, разработанных Orto-Bioteu Hoffman- LaRoche.

Сотрудниками ГНЦ Вирусологии и Биотехнологии «Вектор» был создан препарат для перорального применения на основе рекомбинантного ИФН-альфа2а, заключенного в липосомы, содержащие фосфатилхолин, холестерин, альфа-токоферол, витамин С и сахарозу. Препарат выпускается под названием «Реаферон-ЕС-Липинт» и используется, в частности, в комплексном лечении хламидийной инфекции и дает реальный эффект при лечении бесплодия и невынашивания плода у пациентов с хламидиозом и рекомендуется для проведения иммунокоррекции при лечении хламидиоза [41].

На основе ИФН-альфа разработан иммуномодулирующий препарат «Неоферон» с противовирусной активностью, как для парентерального введения, так и в форме таблеток для приема per os, содержащий комплекс рекомбинантных цитокинов: гибридного белка Т-ФНО-Т (α-тимозин и фактор некроза опухоли), в который введена рекомбинантная плаزمиды рThy 325, кодирующая синтез белка, ИФН- α2, продуцируемого штаммом E.coli, содержащего в плазмиде ген, кодирующий экспрессию указанного белка; интерферона-γ, экспрессируемого штаммом E.coli Mc 106 [43].

Появились так называемые пегилированные интерфероны, т.е. к молекуле белка стандартного ИФН присоединяется нетоксичный и инертный полиэтиленгликоль (ПЭГ). Пегилирование вызывает увеличение длительности периода полувыведения ИФН за счет замедления его почечного клиренса и защищает белок от протеолиза. Улучшенные фармакокинетические свойства обеспечивают удобную схему применения (один раз в неделю) и сохранение эффективных сывороточных концентраций на протяжении всего интервала дозирования, пегилированные ИФН успешно применяются при лечении гепатита В [47, 48, 49].

Препараты интерферонов Российского и иностранного производства, разрешенные к применению в РФ [24] (табл. 2,3,4).

Таблица 2

А. Человеческий лейкоцитарный интерферон

№	Наименование препарата	Форма выпуска	Страна, город	Фирма-производитель
1.	Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой	Лиофилизированный порошок для интраназального применения	Россия, Моск. Обл.,п. Петрово-Дальнее	АООТ "Биомед" им. Мечникова
2.	-//-	-//-	Россия, г. Москва	ООО фирма "Фермент"
3.	-//-	-//-	Россия, г. Санкт-Петербург	Предпр. по производ. бактериал. препаратов СПб. ИИВС
4.	-//-	-//-	г.Томск	ФГУП НП "Вирион"
5.	-//-	-//-	Россия, г. Уфа	ГУП "Иммунопрепарат"
6.	-//-	-//-	Россия, г. Пермь	НПО "Биомед"
7.	Интерферон человеческий лейкоцитарный	Свечи	Россия, г. Уфа	ГУП "Иммунопрепарат"
8.	-//-	-//-	Россия, г. Москва	ООО "Фермент"
9.	-//-	-//-	Россия, г. Москва	НПФ "Интекор"
10	Интерферон человеческий лейкоцитарный "Свеферон"	-//-	Россия, г. Пермь	НПО "Биомед"
11	Интерферон лейкоцитарный человеческий очищенный концентрированный сухой "Локферон"	Лиофилизированный порошок - глазные капли	Россия, Моск. Обл.,п. Петрово-Дальнее	АООТ "Биомед" им. Мечникова
12	Лейкинферон	Лиофилизированный порошок для инъекций	Россия, г. Москва	НПФ "Интекор"
13	Интерферон лейкоцитарный человеческий	Раствор для инъекций	Россия, г. Москва	НПФ "Интекор"

Таблица 3

Б. Рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2.

№	Наименование препарата	Форма выпуска	Страна, город	Фирма-производитель
1	Реаферон, синоним Реаферон ЕС	Лиофилизированный порошок для инъекций	Россия, Новосибирская обл., п. Кольцово	ДГУ "Вектор-Фарм" ГНЦ "Вектор"
2	Интераль	Лиофилизированный порошок для инъекций	Россия, г. Санкт-Петербург	ГосНИИ ОЧБ
3	Гриппферон	Раствор, капли в нос	Россия, г. Москва	ФИРН-М
4	Липинт	Лиофилиз. порошок, заключенный в липосомы для перорального применения	Россия, Новосибирская обл., п. Кольцово	ДГУ "Вектор-Медика" ГНЦ "Вектор"
5	Виферон	Свечи	Россия, г. Москва	ООО Фирма "Ферон"
6	Виферон	Мазь	Россия, г. Москва	ООО Фирма "Ферон"
7	Виферон	Гель	Россия, г. Москва	ООО Фирма "Ферон"
8	Кипферон	Свечи	Россия, г. Москва	ООО "Алфарм"
9	Инфагель	Мазь	Россия, Новосибирская обл., п. Кольцово	ГНЦ ВБ "Вектор"
10	Интерген	Мазь	Россия, г. Санкт-Петербург	НИИ Гриппа РАМН

Таблица 4

Зарубежные препараты, зарегистрированные в России

№	Наименование препарата	Форма выпуска	Страна	Фирма-производитель
1	Авонекс	Лиофилизированный порошок для инъекций	Нидерланды	Фирма "Биоген Б. В"
2	Вэлферон	Раствор для инъекций	Великобритания	Фирма "Glaxo Wellcome"
3	Пегинтрон	Лиофилизированный порошок для инъекций	Ирландия	Фирма "Шеринг-Плау"
4	Пегасис	Раствор для инъекций	Швейцария	"Хоффман Хофман Ля Рош Лтд"
5	Интрон А	Лиофилизированный порошок для инъекций	Ирландия	Фирма "Шеринг-Плау"
6	Реальдирон	Лиофилизированный порошок для инъекций	Литва	Фирма АО "Биотехна"
7	Ребиф	Раствор для инъекций	Италия	"Сероно Фарма"
8	Роферон	Раствор для инъекций	Швейцария	"Хоффман Хофман Ля Рош Лтд"
9	Эгиферон	Лиофилизированный порошок для инъекций	Венгрия	Фармацевтический завод ЕГИС

Изучению системы интерферонов (ИФН) в противовирусной защите организма и для использования этих знаний в интерферонотерапии офтальмогерпеса придается большое значение [50]. ИФН-ы занимают важное место в противовирусной терапии офтальмогерпеса, обладают ингибирующим действием на широкий круг вирусов и более разнообразным функциональным спектром действия [51].

Долгое время в офтальмологии использовался человеческий лейкоцитарный интерферон выпускаемый для интраназального применения, который так и не получил разрешения на применение в офтальмологии [24]. При различных формах герпетического кератита, а также аденовирусного конъюнктивита положительные результаты были получены при многократных инстилляциях концентрированного ИФН в глаз. При более тяжелых формах вирусной патологии глаз, таких как язвы роговицы, кератоувеиты, требуется сочетание ежедневных субконъюнктивальных инъекций препарата ИФН с многократными инстилляциями [28, 51].

К концентрированным препаратам ИФН относится «Интерлок»- лейкоцитарный α -интерферон, синтезированный во ВНИИ особо чистых биопрепаратов в суспензионной краткосрочной культуре лейкоцитов, выделенных из донорской крови человека. В качестве индуктора интерферона был использован вакцинный штамм «Н» вируса болезни Ньюкастла. Препарат был очищен от примесных компонентов физико-химическими методами, стерилизован через микрофильтры и подвергнут лиофилизации. В одной ампуле содержится 5000 МЕ интерферона в 0,1 м фосфатном буфере (рН – 7,2) с 0,15 м NaCl.

В Институте экспериментальной морфологии АН Грузии была разработана технология промышленного производства препарата плаферон (природный интерферонсодержащий препарат, синтезированный клетками амниотической оболочки плаценты человека). Препарат обладал такими ценными медико-биологическими свойствами, характерными для интерферонов, как противовирусное и иммуномодулирующее действие [52]. Были проведены исследования, доказывающие терапевтическую эффективность инстилляций плаферона при лечении больных с герпетическим древовидным кератитом с поражением стромы, сокращая сроки излечения больных в среднем на 4 дня раньше. При герпетических кератитах картообразной формы и герпетических кератоувеитах с изъязвлением наиболее эффективным являлся комбинированный метод введения плаферона (инстилляция + внутримышечные инъекции), который обеспечивал выздоровление в 83,3% (на 4 дня раньше) и 72,7% (на 7 дней раньше) соответственно по сравнению с Офтан-ИДУ [24, 52].

В зарубежной практике до недавнего времени терапию рецидивирующей герпетической инфекции (ГИ) проводили исключительно ацикловиром и его производными. Однако выделение в ряде случаев резистентных (в том числе исходно резистентных) к ацикловиру (АЦ) ВПГ представляет серьезную проблему при лечении конкретного больного и может непосредственно повлиять на течение и исход заболевания. В последнее время западные исследователи признали недостаточность использования противовирусной монотерапии при лечении пациентов с ГИ и предлагают иммуномодуляторы в качестве потенциально нового способа лечения герпеса [55]. Это еще одно подтверждение правильности стратегического направления на комплексную терапию больных рецидивирующей ГИ препаратами с противовирусной, иммуномодулирующей, антиоксидантной активностью.

Патогенез глубоких стромальных форм ГК неоднозначен, здесь играет роль не только повреждающее действие на кератоциты ВПГ с последующим развитием воспалительной реакции, но и запуск аутоиммунных патологических реакций в тканях – снижение продукции ИФН, активность НК и антителозависимая клеточная цитотоксичность, уменьшено абсолютное число и снижена активность Т-лимфоцитов (СД3+ и СД4+ клеток) и нейтрофилов, повышено количество иммунных комплексов. Это обстоятельство заставляет активно разрабатывать методы комплексной терапии ГИ с использованием противовирусных химиопрепаратов (ХПП) в сочетании с иммуномодуляторами, ИФН и его индукторами [31].

Как уже указывалось ранее, иммунобиологические свойства препаратов ИФН имеют ряд преимуществ по сравнению с другими противовирусными средствами, их отличает широкий спектр действия и возможность назначения лечения при вирусных инфекциях без идентификации вируса и позитивное действие уже на ранних этапах инфекции, отсутствует выраженное токсическое действие при местном использовании, а в дозах, близких к физиологическим, и при системном введении [45,53].

Как известно, ИФН вызывает усиление клеточного иммунитета, что выражается в стимуляции фагоцитоза, повышении цитотоксичности естественных киллеров (ЕК), активации цитотоксичности иммунных лимфоцитов, увеличении экспрессии клеточных антигенов. Имеются указания о влиянии различных доз ИФН, в частности, реферона, как на систему цАМФ, так и на состояние клеточных мембран лимфоцитов. Сочетанное применение *in vitro* АЦ с ИФН или его индукторами давало потенцирующий и синергидный эффект в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 и ВВЗ [50].

Можно отметить, что, несмотря на разнообразие генетического материала вирусов, интерфероны подавляют их репродукцию на стадии, обязательной для всех вирусов – они блокируют начало трансляции, т.е. синтез вирусспецифических белков, распознавая и дискриминируя вирусные информационные РНК от клеточных. Отсюда – универсальность противовирусного действия ИФН. Известно, что у больных ГИ сниже-

ны содержание сывороточного ИФН и продукция ИФН клетками крови, что является одним из факторов, определяющих тяжесть и частоту рецидивов заболевания, а также служат дополнительным обоснованием необходимости экзогенного введения препаратов ИФН [54].

Лечение больных рецидивирующим герпесом представляет сложную задачу, требует дифференцированного подхода в зависимости от клинической формы заболевания, а также состояния иммунной системы пациента, важным этапом комплексного лечения таких больных является санация от сопутствующих бактериальных инфекций. Приходится констатировать, что даже комплексная терапия больных ГИ, к сожалению, не предотвращает рецидивов болезни и не оказывает существенного влияния на их частоту [36].

Стратегическое направление на комплексный подход при лечении больных рецидивирующими формами герпесвирусных инфекций является целесообразным и обоснованным [31, 36]. Использование комбинаций противовирусных препаратов, имеющих различную химическую структуру и принципиально различный механизм действия, может приводить к усилению антивирусного эффекта аддитивного или синергидного характера. Это позволяет снизить токсическое воздействие препаратов за счет адекватного противовирусного действия комбинаций в меньших концентрациях по сравнению с использованием каждого соединения в отдельности. Кроме того, комбинированное применение противовирусных средств с различным механизмом действия (ХПП с интерферонами, индукторами ИФН, иммуномодуляторами, антиоксидантами и вакциной) снижает или предотвращает вероятность появления резистентных мутантов вирусов герпеса. Такой подход представляется единственно верным и перспективным и позволит предложить эффективные пути и схемы терапии рецидивирующего герпеса, а также новые группы лекарственных средств на основе целенаправленного, а не эмпирического скрининга [31, 55].

Исследования вирусной флоры при герпетических кератитах показали, что в конъюнктиве помимо герпеса, могут находиться аденовирусы, антигены гриппа, парагриппа и риновирусов, хотя последние три инфекции – это респираторные вирусы, неспособные самостоятельно вызвать инфекционный процесс в глазу, но во многих работах было показано, что смешанная вирусная инфекция может способствовать как реактивации латентной герпетической инфекции, так и более тяжелому и затяжному течению острой ГИ глаза и атипичным проявлениям болезни. По данным Л.А. Катаргиной ассоциации герпеса с респираторными вирусами при офтальмогерпесе у детей были выявлены в 28% случаев, у взрослых этот процент несколько меньше. В этих случаях использование наряду с селективными противогерпетическими средствами препаратов интерферона, являющихся противовирусными и антибактериальными средствами широкого спектра действия, целесообразным и адекватным методом лечения.

Несмотря на изобилие препаратов интерферона, применяемых в настоящее время в медицине, разрешенным для использования в офтальмологической практике является лишь созданный АООТ "Биомед" им. Мечникова глазные капли - Локферон, лейкоцитарный интерферон в виде лиофилизированного порошка. Локферон это природный ИФН, что наряду с определенными преимуществами имеет ряд недостатков, прежде всего это необходимость приготовления препарата *ex tempore*, что создает дополнительную опасность инфицирования и неудобства для пользователей, недостаток сырья, т.е. донорской крови, для его производства, опасность контаминации вирусами человека [24, 53].

В связи со сказанным создание Офтальмоферона - новой глазной формы генно-инженерного ИФН в виде стабильных глазных капель, как противовирусного средства, лишено недостатков природных, вместе с тем не уступающего по терапевтической эффективности нативным ИФН, удобного для использования в офтальмологической практике, кроме того комбинированный состав Офтальмоферона способствовало увеличению возможностей местной фармакотерапии вирусных и, в частности, герпетических заболеваний глаза [31, 54].

В целом, можно выделить следующие преимущества Офтальмоферона:

- глазные капли Офтальмоферона содержат высокую концентрацию интерферона – не ниже 10 000 МЕ активности в 1 мл препарата;
- включают дополнительно борную кислоту, антигистаминный препарат димедрол, а роль лекарственной основы играют полимеры поливинилпирролидон и гипромеллоза, которые являются искусственными заменителями слезы, что позволило получить более высокий лечебный эффект и повысить толерантность капель;
- имеют более совершенную лекарственную форму (капельницы с уже приготовленным стабильным раствором – срок хранения 2 года).

Суммируя все вышеизложенное можно сказать, что интерферонотерапия является научно обоснованным методом профилактики и лечения вирусных, и в частности герпетических заболеваний глаз, не уступающая по эффективности многим известным химиотерапевтическим средствам, а по данным литературы при анализе

результатов изучения интерферонового статуса различных форм и стадий герпетической инфекции, исследования вирусной и бактериальной флоры больных офтальмогерпесом, можно считать их препаратами выбора первого порядка в лечении герпетической инфекции. Данные литературы показывают, что комбинированное применение противовирусных препаратов, имеющих различную химическую структуру и принципиально различный механизм противовирусного действия, в частности ИФН с ХПП, может приводить к усилению антивирусного эффекта аддитивного или синергидного характера, а при смешанной вирусной или бактериально-вирусной герпетической инфекции единственно верным способом лечения. Также несомненно важными являются иммуномодулирующие свойства ИФН, что особенно ценно при лечении тяжелых стромальных форм герпетического кератита, сопровождающихся иммунопатологическими реакциями в тканях роговицы.

В заключение можно отметить, что за последние два десятка лет арсенал противогерпетических средств в офтальмологии значительно расширился, в первую очередь, за счет препаратов группы ацикловира, интерферонов, но сами интерфероны были незаслуженно забыты, а если и применялись, то это были препараты, не получившие разрешения на применение в офтальмологии. Интерфероны, как указывалось ранее, в отличие от препаратов группы ацикловира, средства широкого спектра действия, как противовирусного, так и иммуномодулирующего, антибактериального и т. д. По данным литературы, почти в трети случаев герпетическая инфекция глаза сопровождается сопутствующей вирусной и микробной флорами, что усугубляет течение и исход офтальмогерпеса и говорит о том, что применение только селективных противогерпетических средств окажется малоэффективным. Кроме того несомненным преимуществом ИФН является возможность назначения их при вирусных инфекциях без идентификации вируса. При местном применении и в терапевтических дозах препараты ИФН практически не вызывают побочных явлений и аллергических реакций, в связи с чем разработка препаратов ИФН для офтальмологии является весьма целесообразным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon // *Proc. Royal. Soc.*, 1957, ser. B, v.147, p.258-267.
2. Фримель Х., Брок Й. Основы иммунологии: Перевод с немецкого, 5-е изд., М.: Мир, 1986, с.222-238.
3. Biron A. Interferon α and β as Immune Regulators – a new look // *Immunity*, 2001, v.14, p.662-664.
4. Соколова Т.М., Интерфероны: Механизмы действия и медицинское значение. М.: ММА им. И.М.Сеченова, 1998, 19 с.
5. Leib D.A., Harrison T.E., Laslo K.M. et al. Interferons regulate the phenotype of wild-type and mutant herpes simplex viruses in vivo // *J. Exp. Med.*, 1999, v.189(4), p.663-672.
6. Sen G.C., Ransohoff R.M. Interferon-induced antiviral actions and their regulation // *Adv. Virus. Res.*, 1993, v.42, p.57-102.
7. Серебряная Н.Б. Возможности применения интерферона-альфа в терапии различных заболеваний / Сб. тр. Актуальные проблемы медицины, С-Пб, 2002.
8. Vilcek J., Sen G. C. Interferons and other cytokines // *Fundamental Virology*. Lippincott-Raven Press., 1996, p.341-345.
9. McLeish W., Pflugfelder S.C., Crouse C. et al. Interferon treatment of herpetic keratitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome // *Am. J. Ophthalmol.*, 1990, v.109(1), p.93-95.
10. Волкова Л.В. Природные α -интерферон и антибактериальный пептидный комплекс: технология получения, новые лекарственные формы, оценка эффективности: Дисс. ... док. мед. наук, Пермь, 2004, 305 с.
11. Minagawa H., Sakai Y., Li Y. et al. Suppression of infectious virus spread and corneal opacification by the combined use of recombinant interferon beta and interleukin-10 following corneal infection with herpes simplex virus-1 in mice // *Antiviral. Res.*, 1997, v.36(2), p.99-105.
12. Гайдерова Л.А., Попов В.Ф., Бектемиров Т.А. Практические аспекты применения интерферонов // *Биопрепараты*, 2001, №2, с.6-9.
13. Tang Q., Hendricks R.L. Interferon gamma regulates platelet endothelial cell adhesion molecule 1 expression and neutrophil infiltration into herpes simplex virus-infected mouse corneas // *J. Exp. Med.*, 1996, v.184(4), p.1435-1447.
14. Han X., Lundberg P., Tanamachi B. et al. Gender influences herpes simplex virus type 1 infection in normal and gamma interferon-mutant mice // *J. Virol.*, 2001, v.75(6), p.3048-3052.
15. Lausch R.N., Su Y.H., Ritchie M. et al. Evidence endogenous interferon production contributed to the lack of ocular virulence of an HSV intertypic recombinant // *Curr. Eye. Res.*, 1991, 10 suppl., p.39-45.

16. Minami M., Kita M., Yan X.Q. et al. Role of IFN-gamma and tumor necrosis factor-alpha in herpes simplex virus type 1 infection // *J. Interferon. Cytokine. Res.*, 2002, v.22(6), p.671-676.
17. Inoue T., Inoue Y., Kosaki R. et al. Immunohistological study of infiltrated cells and cytokines in murine herpetic keratitis // *Acta. Ophthalmol. Scand.*, 2001, v.79(5), p.484-487.
18. Кричевская Г.И. и др.. Концентрация интерферона-альфа в слезе и сыворотке больных с офтальмопатологией воспалительного характера / *Мат. науч.-практич. конф. Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз*, 2001, М., с.54-55.
19. Romano A., Sadan Y. Ten years of experience with human fibroblast interferon in treatment of viral ophthalmic infections // *Metab. Pediatr. Syst. Ophthalmol.*, 1988, v.11(1-2), p.43-46.
20. Samuel C.E. Antiviral actions of interferon. Interferon – regulated cellular proteins and their surprinsinglu selective antiviral activities // *J. Virology*, 1991, v.183, p.1-11.
21. Попов В.Ф., Попов О.В. Лекарственные формы интерферонов: Справочник врача, М.: Триада-Х, 2002, 230 с.
22. Yalçındağ F.N., Uzun A. Results of interferon alpha-2a therapy in patients with Behcet's disease // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, 2012, v.28(4), p.439-443.
23. Talpaz M., Hehlmann R., Quintás-Cardama A. et al. Re-emergence of interferon- α in the treatment of chronic myeloid leukemia // *Leukemia*, 2012, doi:10.
24. Pérez de Arcelus M., Aranguren M., Andonegui J. Servicio Topical interferon alfa-2b for primary treatment of conjunctiva-cornea intraepithelial neoplasia de Oftalmología A, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain. 2012.
25. Ferrantini M., Belardelli F. Gene therapy of cancer with interferon: lessons from tumor models and perspectives for clinical applications // *Semin. Cancer Biol.*, 2000, v.10, p.145-157.
26. Бездетко П.А., Добрица Я.В. Эффективность лаферона в лечении диабетической ретинопатии // *Офтальмол. журн.*, №1, 2003, с.16-20.
27. Азнабаев М.Т., Латыпова Э.А., Мальханов В.Б. Применение препарата циклоферона при комплексном лечении хламидийного конъюнктивита // *Вест. Офтальмол.*, №1, 2003, с.38-39.
28. Ершов Ф.И. Интерфероны (к 40-летию открытия) // *Вопросы вирусологии*, 1998, №3, с.247-252.
29. Arrunategui-Correa V., Baltatzis S., Foster C.S. The role of cytokines in experimental herpes simplex keratitis // *Acta. Virol.*, 1999, v.43(5), p.325-329.
30. Cantell K. Development of antiviral therapy with alpha interferons: promises, false hopes and accomplishments // *Ann. Med.*, 1995, v.27(1), p.23-28.
31. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К. и др. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей, СПб.: М., 2004, 168 с.
32. Imanishi J. Expression of cytokines in bacterial and viral infections and their biochemical aspects // *Imanishi J. Biochem*, Tokyo, 2000, v.127(4), p.525-530.
33. Janssen H., van Zonneveld M., Senturk H. et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet*, 2005, v.365 (9454), p.123-129.
34. Taylor J. L., Punda-Polic V., O'Brien W. J. Combined anti-herpes virus activity of nucleoside analogs and interferon // *Curr. Eye Res.*, 1991, 10 suppl., p.205-211.
35. Carr D.J., Noisakran S. The antiviral efficacy of the murine alpha-1 interferon transgene against ocular herpes simplex virus type 1 requires the presence of CD4(+), alpha/beta T-cell receptor-positive T lymphocytes with the capacity to produce gamma interferon // *J. Virol.*, 2002, v.76(18), p.9398-9406.
36. Heiligenhaus A., Bauer D., Zheng M. et al. CD4+ T-cell type 1 and type 2 cytokines in the HSV-1 infected cornea // *Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1999, v.237(5), p.399-406.
37. Jin X.Y. Treatment of experimental HSV keratitis with recombinant human interferon (rHuIFN): a clinical and scanning electron microscopic study // *Chung. Hua. Yen. Ko. Tsa. Chih.*, 1990, v.26(1), p.36-38.
38. Jin X.Y. A clinical investigation of rHuIFN alpha-1 in the treatment of herpes simplex virus keratitis // *Chung. Hua. Yen. Ko. Tsa. Chih.*, 1992, v.28(3), p.134-137.
39. Minkovitz J.B., Pepose J.S. Topical interferon alpha-2a treatment of herpes simplex keratitis resistant to multiple antiviral medications in an immunosuppressed patient // *Cornea*, 1995, v.14(3), p.326-330.
40. Naito T., Shiota H., Nitta K. et al. Effects on herpes simplex virus type 1 of combined use of interferon-beta and anti-herpetic agents in vitro // *Jpn. J. Ophthalmol.*, 1990, v.34(1), p.15-21.
41. Noisakran S., Carr D.J. Plasmid DNA encoding IFN-alpha 1 antagonizes herpes simplex virus type 1 ocular infection through CD4+ and CD8+ T lymphocytes // *J. Immunol.*, 2000, v.164(12), p.6435-6443.
42. Noisakran S., Harle P., Carr D.J. ICAM-1 is required for resistance to herpes simplex virus type 1 but not

- interferon-alpha1 transgene efficacy // *Virology*, 2001, v.283(1), p.69-77.
43. Noisakran S.J., Carr D.J. Therapeutic efficacy of DNA encoding IFN-alpha1 against corneal HSV-1 infection // *Curr. Eye Res.*, 2000, v.20(5), p.405-412.
 44. Burgueño-Montañés C., Pérez-Álvarez R. // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.*, 2011, v.86(6), p.193-195.
 45. Моисеев В.С. Пегилированный интерферон-α в лечении хронического гепатита В // *Клин. Фармакология и Терапия*, М., 2006, т.5, №1, с.5-9.
 46. Sainz B. Jr., Halford W.P. Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1 // *J. Virol.*, 2002, v.76(22), p.11541-11550.
 47. Stumpf T.H., Shimeld C., Easty D.L. et al. Cytokine production in a murine model of recurrent herpetic stromal keratitis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2001, v.42(2), p.372-378.
 48. Sukhinin V.P., Pleskov V.M., Zarubaev V.V. et al. The use of cycloferon in the therapy of experimental herpetic keratitis. St. Petersburg // *Antibiot. Khimioter.*, 2000, v.45(6), p.13-16.
 49. Thomas J., Kanangat S., Rouse B.T. Herpes simplex virus replication-induced expression of chemokines and proinflammatory cytokines in the eye: implications in herpetic stromal keratitis // *J. Interferon-Cytokine Res.*, 1998, v.18(9), p.681-690.
 50. Малиновская В.В. и др. Виферон комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых: Руководство для врачей, М., 2003.
 51. Циклоферон в клинической практике: метод. реком. для врачей / Под ред. проф. В.А. Исакова, СПб., 2003, 56 с.
 52. Жгенти М.В. Экспериментально-клиническая разработка методов применения Плаферона при офтальмогерпесе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, Тбилиси, 1991, 24 с.
 53. Токарев Д.Е. Экспериментально-клиническая разработка методов применения нового интерферона повышенной концентрации для лечения герпетических кератитов: Дис. ... канд. мед. наук, М., 2006, 153 с.
 54. Майчук Ю.Ф. Офтальмоферон. М., 2004, 37 с.
 55. Tabbara K. F. Treatment of herpetic keratitis // *Ophthalmology*, 2005, v.112(9), p.1640.

Quliyeva M.H., Vəlixan E.B., Allahverdiyeva T.F., Axundzadə A.Y., Rəhimova K.N.

İNTERFERONLAR VƏ ONLARIN ORQANİZMİN QEYRİ-SPESİFİK MÜDAFİƏSİNDƏ ROLU (ədəbiyyat icmalı).

Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı ş., Azərbaycan

Açar sözlər: interferonlar, virus xəstəlikləri

Guliyeva M. H., Valikhan E.B., Allakhverdiyeva T.F., Akhonzadəh A.Y., Ragimova K.N.

INTERFERONS AND THEIR ROLE IN NONSPECIFIC HOST DEFENSE (literature review).

National Center of Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan.

Key words: interferons, virus diseases

Для корреспонденции:

Гулиева Минара Гамид кызы, кандидат медицинских наук, зав. отделом инфекционных болезней глаза и хирургии роговицы Национального Центра Офтальмологии им. академика З.А.Алиевой;

Валихан Эльдар Борисович, врач-офтальмолог

Аллахвердиева Тарана Фарман кызы, врач-офтальмолог

Ахундзаде Афет Йылмаз кызы, врач-офтальмолог

Рагимова Кямал Ниджат кызы, врач-офтальмолог

Адрес: AZ1114, ул.Джавадхана, 32/15

Телефон: 596 09 47

E-mail: administrator@eye.az; www.eye.az



Латасопт - современное лечение глаукомы

Латанопрост 0,005 %

Синтетический аналог простагландина 2-альфа
селективный агонист протаноидных FP-рецепторов.

- ❖ Понижает внутриглазное давление вследствие увеличения увеосклерального оттока водянистой влаги.
- ❖ Снижает уровень ВГД до **31%** от исходного.
- ❖ Гипотензивный эффект сохраняется до **24 часов** после последней инстилляции.



Глазные капли 2,5 мл