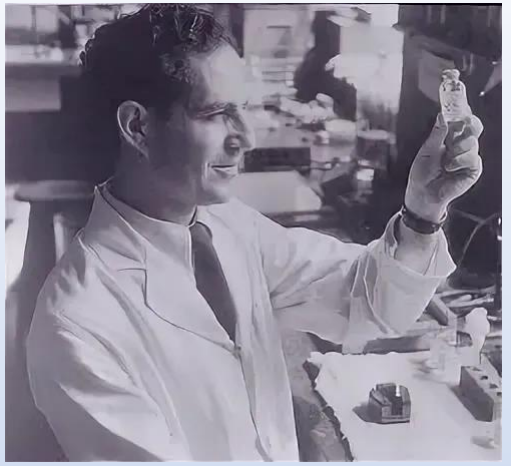
ФГБОУ ВО
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
Минздрава России
Кафедра пропедевтики педиатрии

«Интерфероны в практике педиатра»

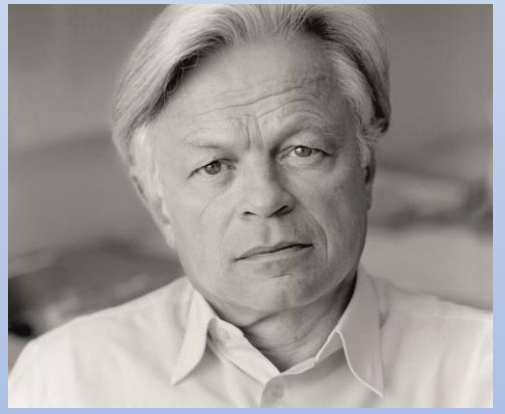
Заведующий кафедрой пропедевтики педиатрии, доцент
Кривущев Борис Исаевич

В 1957 году сотрудники Лондонского национального института медицинских исследований вирусологи англичанин **Алик Айзекс** и швейцарец **Жан Линдеманн** случайно во время опытов открыли интерферон. Исследователи столкнулись с непонятным явлением: мыши, которых заражали определёнными вирусами, не заболевали. Поиски причин этого явления показали, что мыши, не поддавшиеся заражению вирусами, в момент заражения уже болели другой вирусной инфекцией. Таким образом выяснилось, что в организме мышей **один из вирусов препятствует размножению другого**. Это явление антагонизма вирусов назвали **интерференцией** (*англ*. помеха, препятствие).

Интерференция – термин из физики, означает изменение характеристик двух волн при их наложении друг на друга.



Алик Айзекс

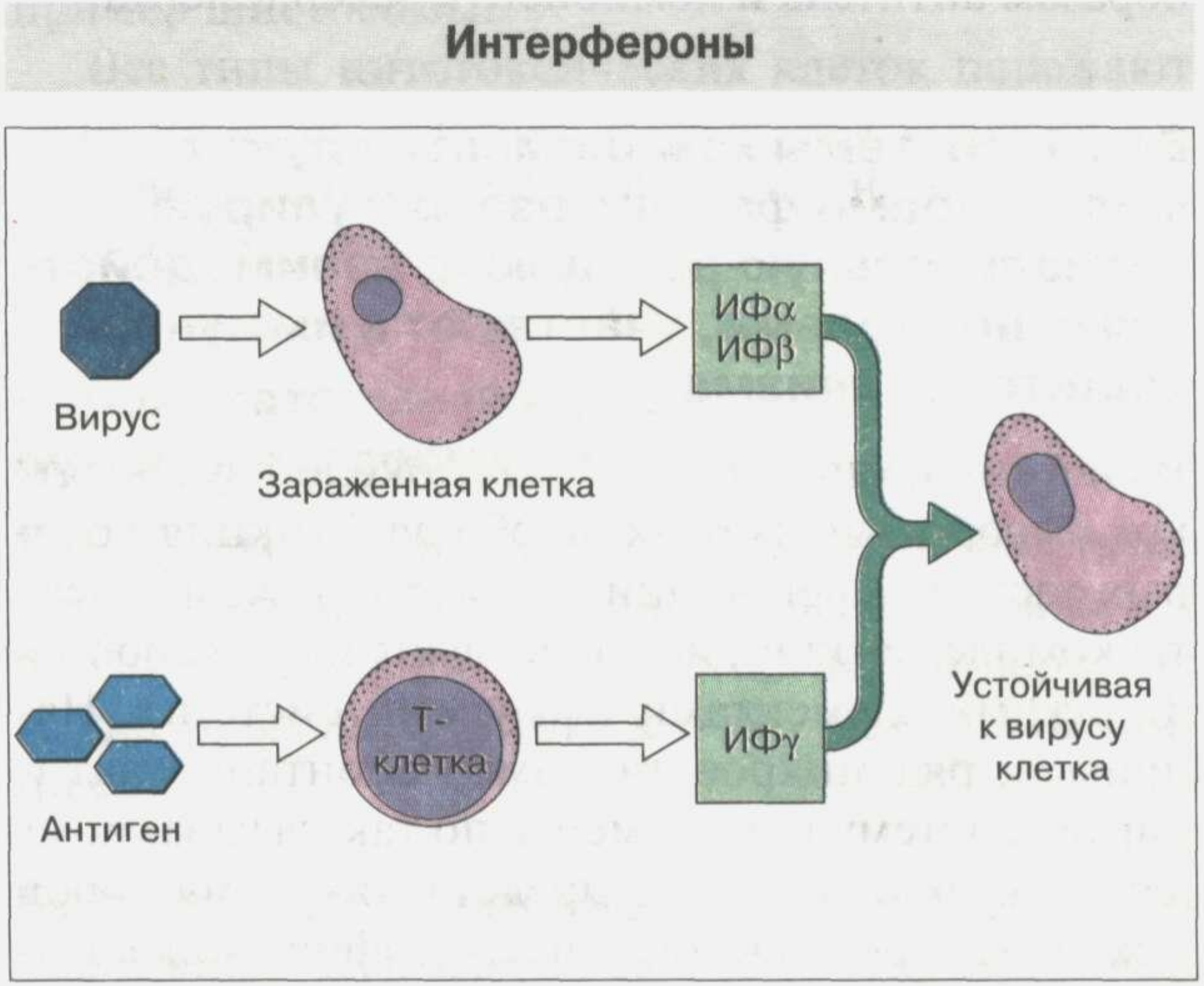


Жан Линдеманн

Ученые выяснили, что один вирус, находящийся в организме в данное время, запускает синтез особых белков, которые в свою очередь как бы «не пускают» другой вирус, который пытается совершить вирусную атаку. Эти белки, исходя из открытого учеными феномена, так и назвали — **интерфероны**.

В 1961 году английский вирусолог Дж. Тиррел открыл коронавирусы и первым в мире применил на себе и своих сотрудниках интраназальный препарат с белком-интерфероном. Ученый предварительно закапал препарат в нос, а затем принудительно заразил себя и других вирусом Коксаки: ни сам исследователь, ни его сотрудники в ходе данного эксперимента не заразились.

Инфицированные вирусом клетки способны синтезировать интерферон. Одни - интерферон-α (ИФα), другие - интерферон-β (ИФ-β). Некоторые субпопуляции Т-лимфоцитов после активации антигеном образуют интерферон-γ (ИФ-γ). Воздействуя на другие клетки организма, интерфероны активизируют «защитные» гены.



Механизм противовирусного действия интерферона (ИФН) изучен досконально. Интерферон не действует на вирус прямо, основной мишенью ИФН является остановка процесса трансляции вирусных РНК на рибосомах инфицированной клетки, иными словами, ИФН прерывает репродукцию вируса.

Интерферон увеличивает продукцию протеинкиназы, которая фосфорилирует один из факторов инициации трансляции и ингибирует синтез белка.

Под влиянием интерферона накапливается фермент олигоаденилатсинтетаза, приводящий к образованию 2,5-олигоаденилатовой кислоты — она активирует клеточную эндонуклеазу, которая разрушает молекулы вирусной информационной РНК (и-РНК), в том числе и матричную РНК (м-РНК), которая обеспечивает репликацию вируса в клетке.

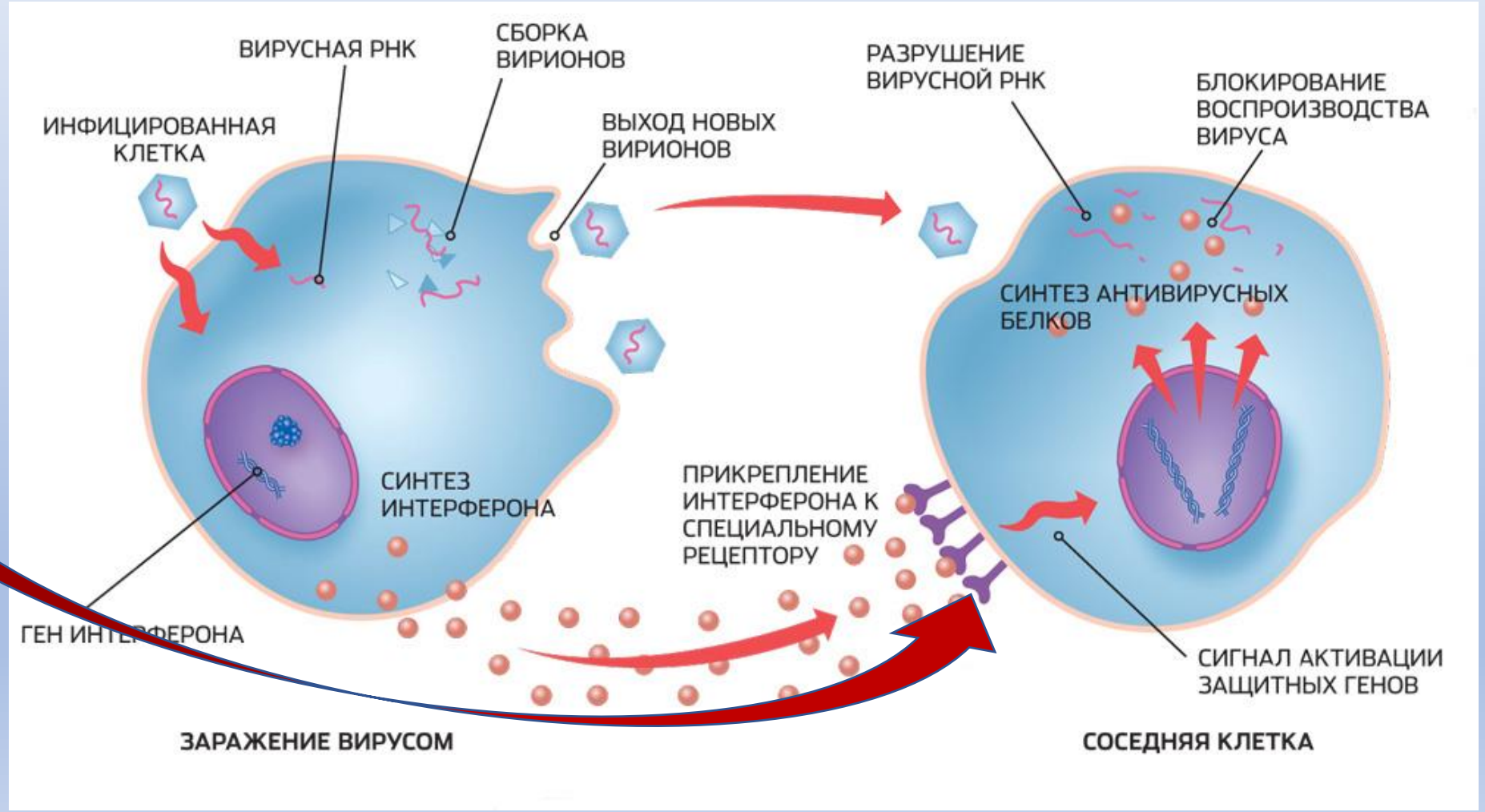
Таким образом, **под влиянием интерферона блокируется синтез вирусных макромолекул**.

Интерферон спонтанно не продуцируется интактными клетками.
Для его образования нужны индукторы, каковыми могут быть вирусы, бактериальные токсины, экстракты из бактерий и грибов, фитогемагглютинины, синтетические вещества - поликарбоксилаты, полисульфаты, декстраны, но наиболее эффективными индукторами интерферона являются двунитчатые РНК: двунитчатые вирусные РНК и двунитчатые синтетические сополимеры рибонуклеотидов.



В настоящее время показана сложная генетическая и регуляторная организация системы ИФН у человека, включающая наличие трех типов ИФН. Для каждого типа ИФН в клетке имеются генетически детерминированные высокоспецифические клеточные рецепторы.

Современная классификация основана на наличии у человека специфических клеточных мембранных рецепторов для каждого типа ИФН (I, II и III).



Связывание молекулы ИФН со специфическим клеточным рецептором приводит к активации множественных сигнальных путей и трансдукции сигналов, приводящих к транскрипционной активации в клетках организма многочисленных ИФН-регулируемых (или стимулируемых) генов.



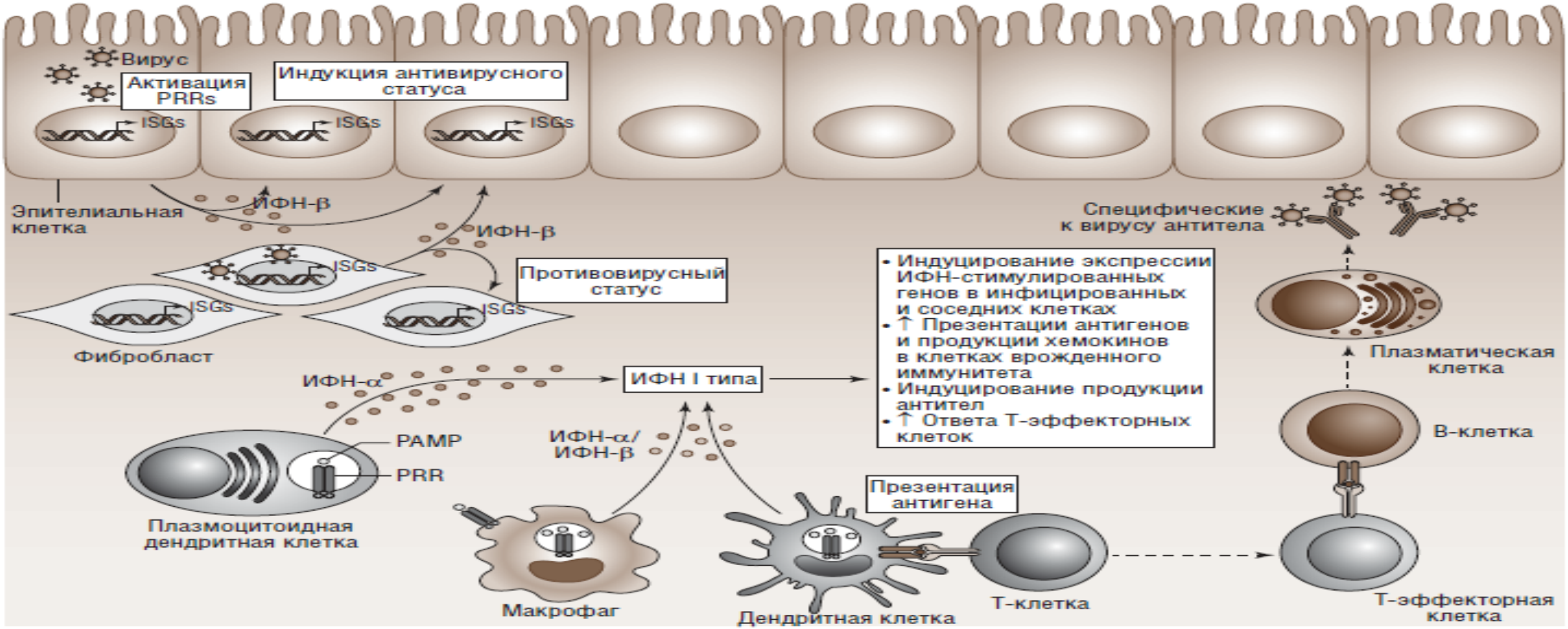


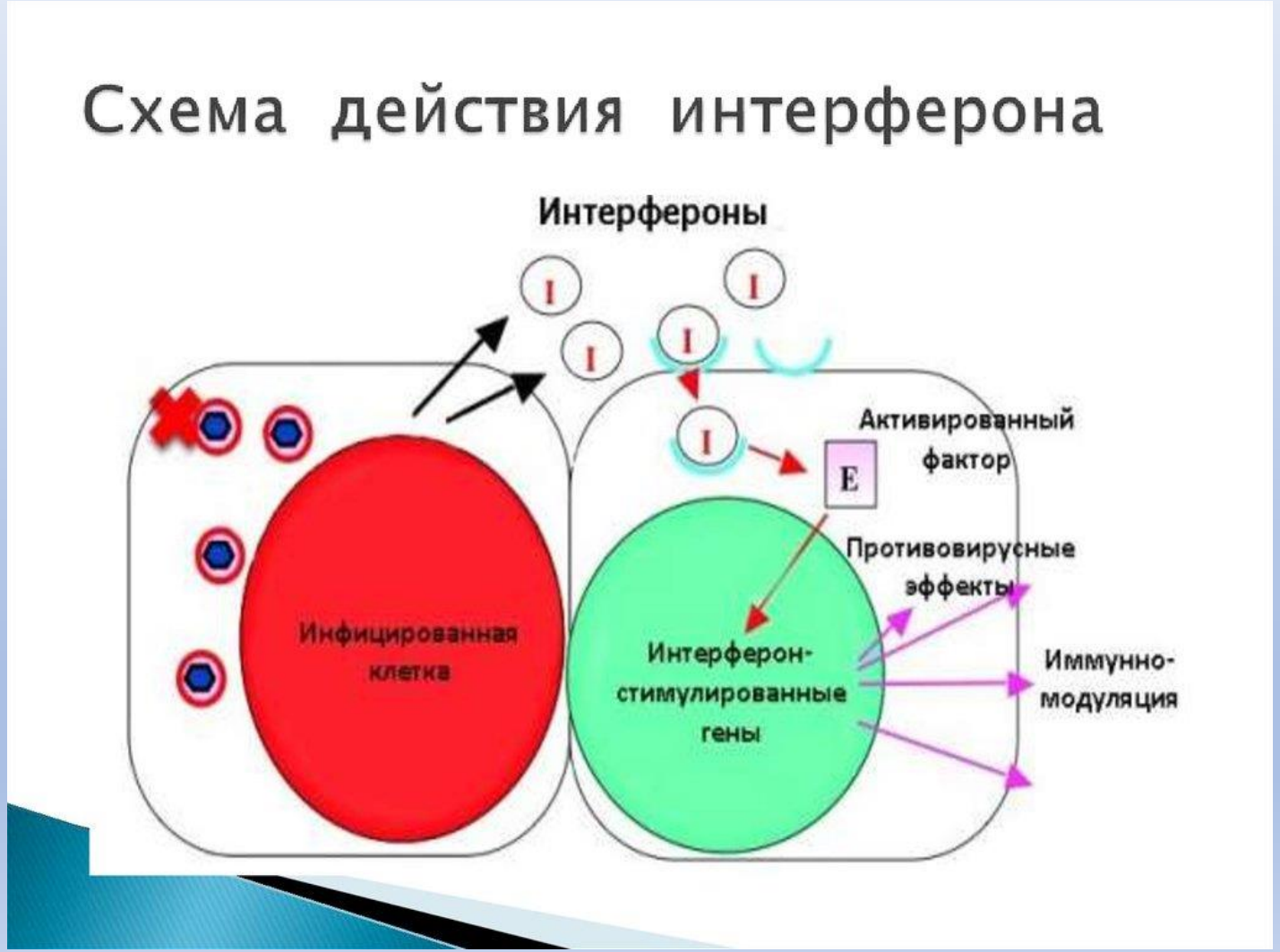
Рис. 1. Механизм действия интерферонов (ИФН) I типа: активация врожденного и адаптивного иммунитета [5]

При обнаружении патогенных микроорганизмов, вирусов и бактерий инфицированные клетки производят ИФН I типа. Макрофаги и дендритные клетки, ответственные за развитие врожденного иммунитета, производят ИФН I типа после узнавания патогенных компонентов с использованием различных рецепторов (PRRs), которые находятся на плазматической мембране, в эндосомах и по всей цитоплазме. В частности, плазмоцитоидные дендритные клетки производят большое количество ИФН-α. Неимунные клетки, такие как фибробласты и эпителиальные клетки, преимущественно производят ИФН-β. В инфицированных и соседних клетках ИФН I типа индуцируют экспрессию ИФН-стимулированных генов (ISGs), продукты которых инициируют внутриклеточную антимикробную программу. Запущенный механизм ограничивает распространение инфекционных агентов. Дендритные клетки и макрофаги при воздействии ИФН I типа усиливают презентацию антигенов и выработку иммунных медиаторов, например цитокинов и хемокинов. ИФН I типа могут увеличить выработку антител B-клетками и усиливают эффекторную функцию Т-клеток.

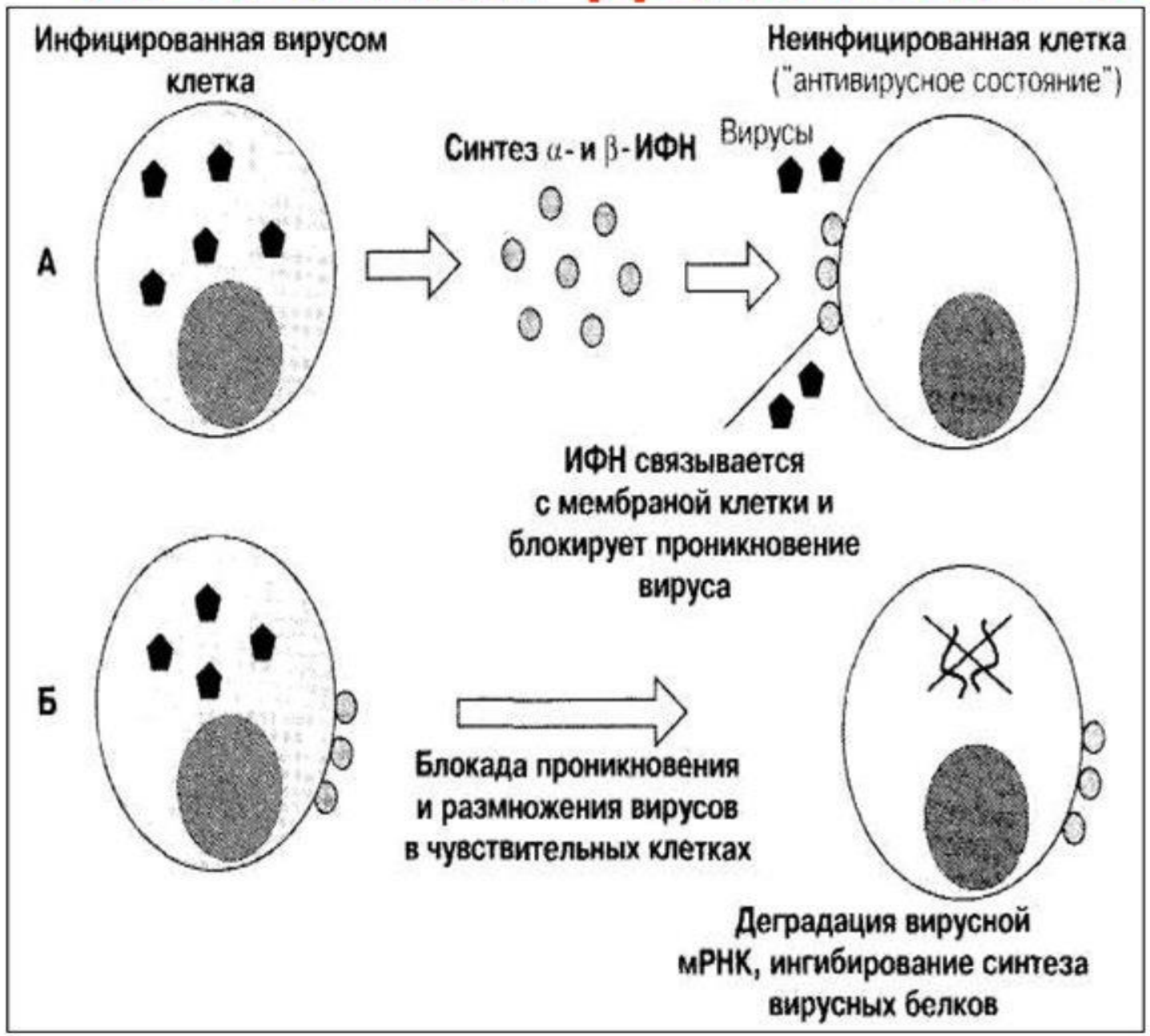
PAMP — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (образы); PRR — патоген-распознающие рецепторы; ISGs — ИФН-стимулированные гены.

В целом каскад сложных молекулярно-биологических реакций приводит к тому, что интерферон индуцирует синтез вторичных сигнальных белков-мессенджеров, может воздействовать практически на любой этап вирусной репликации внутри клетки:

1. транскрипцию (считывание генетического кода);
2. трансляцию (передачу кодовой информации от иРНК);
3. синтез новых вирусных нуклеокапсидов;
4. выход вирионов за пределы клеточной мембраны в межклеточное пространство.

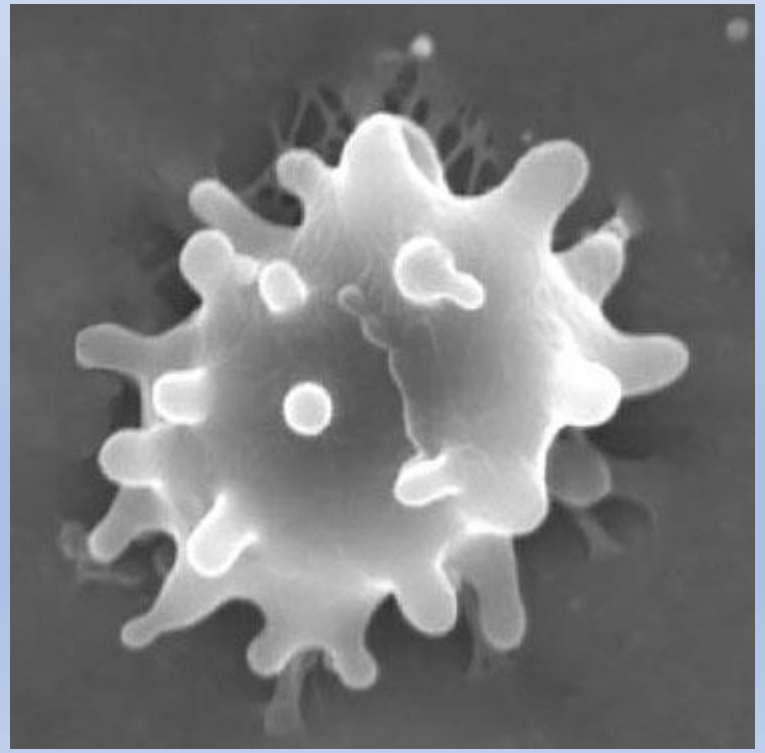


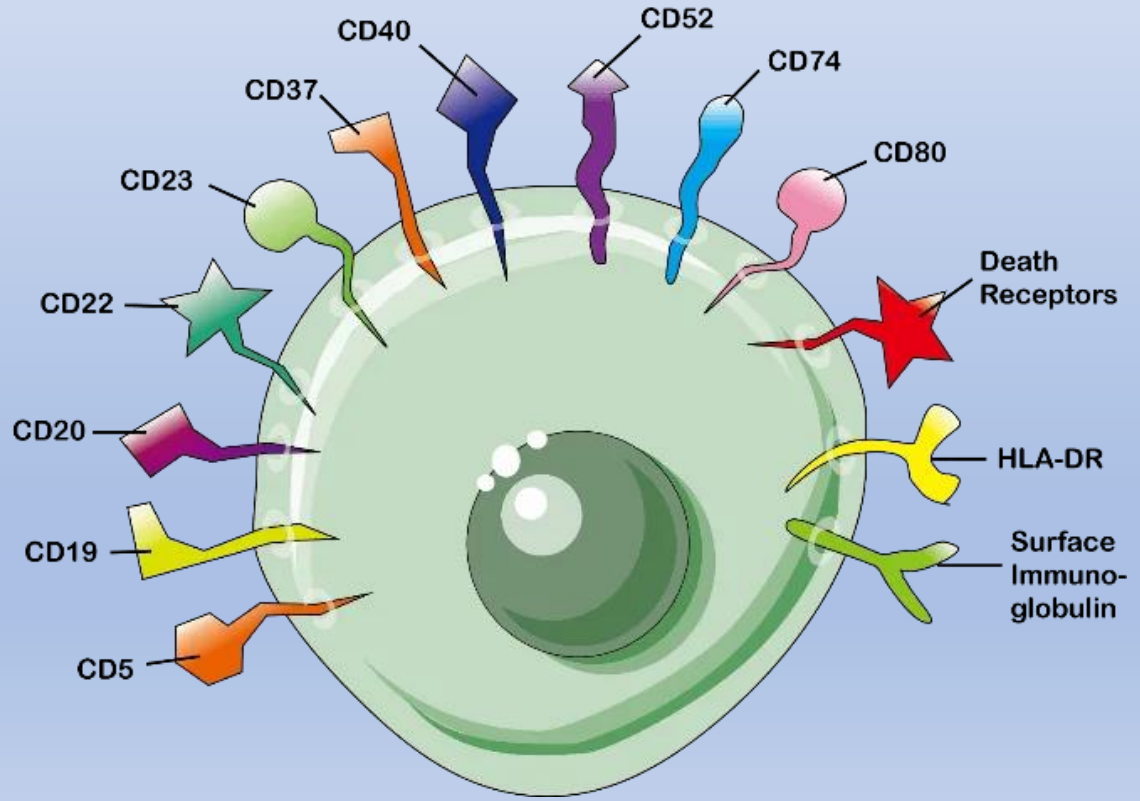
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ α-, β-ИНТЕРФЕРОНОВ





По химической природе интерфероны — полипептиды, состоящие из 166 аминокислот, специфическим рецептором для них является CD-118, который присутствует на мембранах многих клеток человеческого организма.
Когда ИФН соединяется с этим рецептором, образуется белковый комплекс ИФН-α + CD-118, который погружается внутрь клетки, после чего CD-118 освобождается от белка-интерферона и возвращается на поверхность клеточной мембраны.

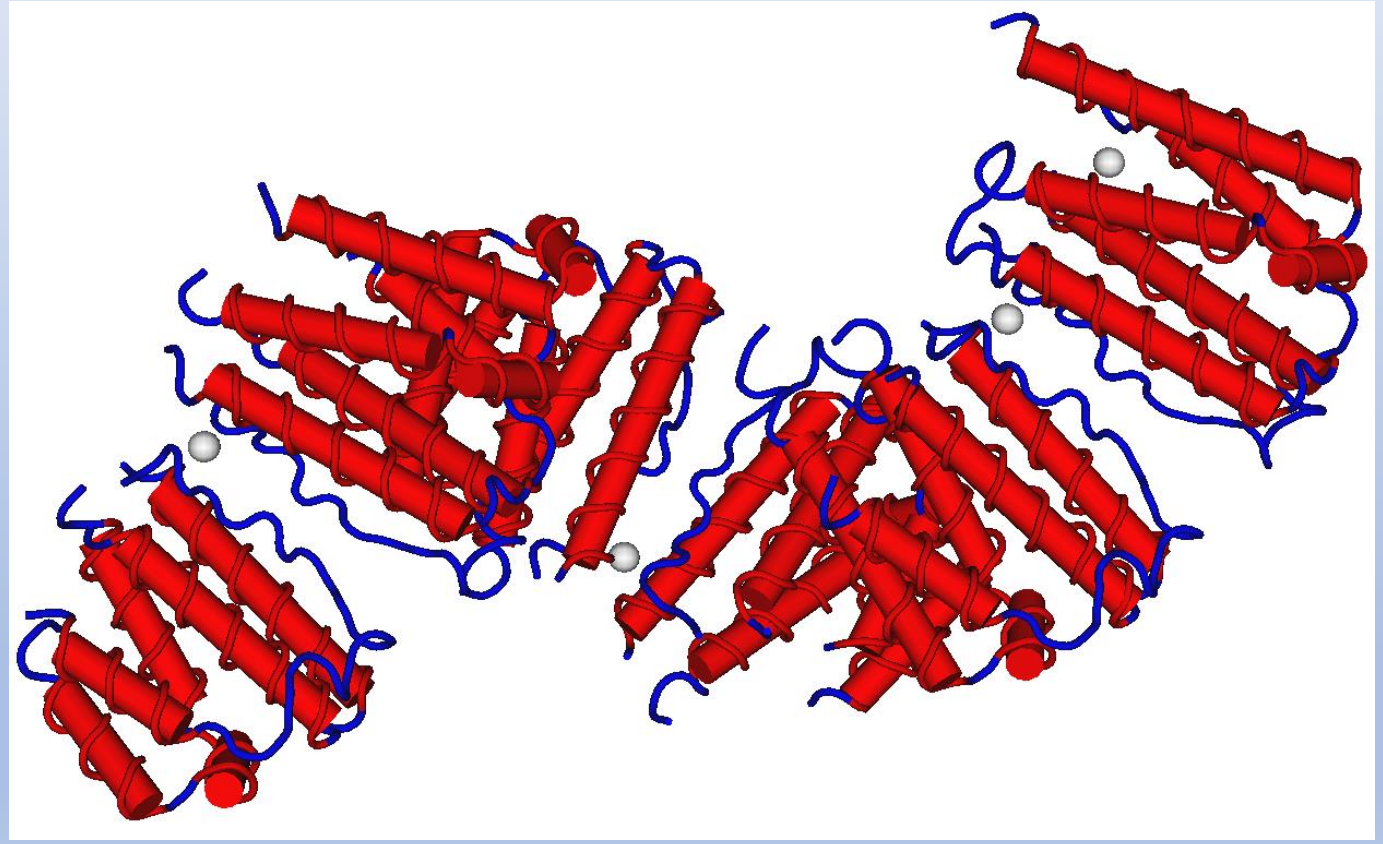




На сегодняшний день интерфероновые белки (ИФН) представлены тремя типами:

- ИФН I типа (α -альфа, β-бета, ω-омега),
- ИФН II типа (γ-гамма),
- ИФН III типа (λ-лямбда).

При этом, если ИФН-α кодируется 24 (!) генами, то ИФН-β — только одним геном, и все они локализуются в 9-й хромосоме человека. Ген, который кодирует ИФН-γ, расположен в 12-й хромосоме. Именно интерфероны I типа — α, β и ω являются первой линией противовирусной защиты организма.

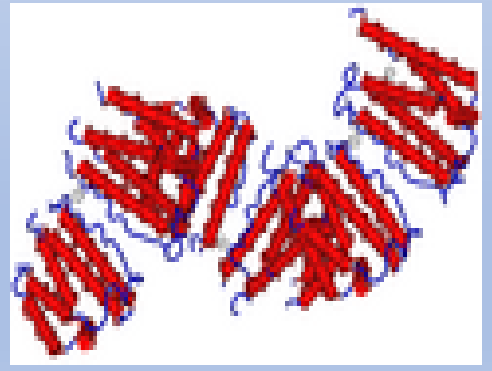


Интерфероны человека подразделяют на группы в зависимости от типа клеток, в которых они образуются: α, β и γ.

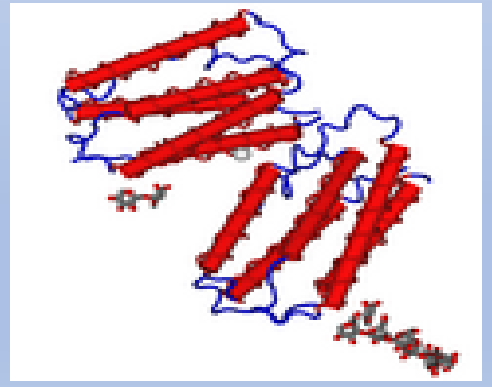
Классификация эндогенных интерферонов по типам, основанная на наличии специфических клеточных мембранных рецепторов:

- I тип — ИФН-α, ИФН-β, ИФН-κ, ИФН-ε, ИФН-ω;
- II тип — ИФН-γ;
- III тип — ИФН-λ1, ИФН-λ2 и ИФН-λ3.

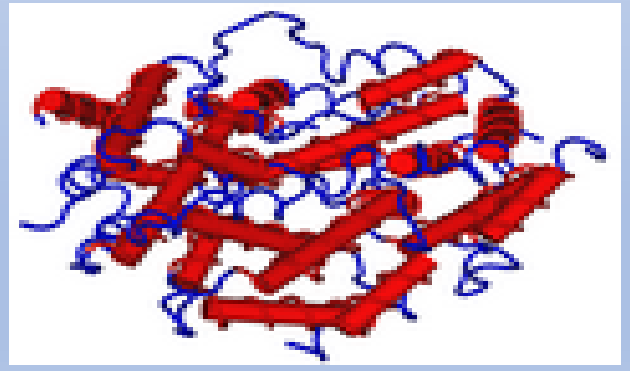
При этом интерферон-α и интерферон-β проявляют выраженную противовирусную активность, а интерферону-γ присуще преимущественно иммунорегуляторное и антипролиферативное действие.



Человеческий интерферон-α



Человеческий интерферон-β



Человеческий интерферон-γ

Сравнительная характеристика интерферонов человека

Свойства	Типы интерферона		
	α	β	γ
Количество подтипов	>14	≥5	1
Клетки-продуценты	Лейкоциты	Фибробласты	Т-лимфоциты
Индукторы	Вирусы, бактериальные продукты, полимеры	Синтетические митогены	Т-митогены, лектины, антигены
Локализация в хромосоме	9-я	2-я; 5-я; 9-я	11-я
Длина иРНК в килобазах	0,7-0,8	0,7-0,8	
Наличие интронов	Нет	1	3
Количество аминокислот	166	166	
Молекулярная масса	17500-22000	20000	38000-68000
Активность (МЕ/мг белка)	$2,4 \cdot 10^8$	$2,4 \cdot 10^8$	$\geq 5 \cdot 10^7$
Отношение к pH 2,0	Устойчив	Устойчив	Чувствителен
Отношение к температуре 56°С в течение 1 ч	Устойчив	Устойчив	Чувствителен
Гликозилирование	-	+	+
Антигенная специфичность	+	+	+
Наиболее выраженная биологическая активность	Противовирусная		Иммуномодулирующая

У здорового человека свободного интерферона в плазме крови нет, или он находится в очень низкой концентрации — ≤ 4 МЕ/мл.
Синтез интерферона увеличивается примерно через 30 минут после начала вирусной атаки, а в периферической крови повышенная концентрация ИФН определяется спустя 2—8 часов.
Важно, что вирус является самым сильным в природе индуктором (стимулятором) синтеза эндогенного интерферона.
В крови нет «депо» свободного интерферона.

В 90-х годах прошлого века отечественные ученые доказали, что у разных возрастных групп пациентов сам белок-интерферон имеет определенные отличия. Например, у детей в период новорожденности в крови циркулирует так называемый ранний ИФН, который по своим химико-физическим свойствам не обладает выраженными противовирусными свойствами.
Ранний ИФН наблюдается до 3-летнего возраста.
Поэтому дети в этой возрастной группе так часто болеют ОРВИ. По мере взросления состав химической молекулы интерферона меняется и приобретает выраженные противовирусные свойства.

Широкое применение человеческого лейкоцитарного ИФН в лечебных и профилактических целях началось в СССР в конце 1960-х гг. под руководством В.Д.Соловьева, предложившего оригинальную технологию производства препарата на лейкоцитах плацентарной крови, собиравшейся от родильниц в отдельных городах страны.

Продукцию ИФН в лейкоцитах стимулировали вирусом Ньюкасл.



В 1980 году в Японии впервые использовали для **производства интерферона** специально выращенную культуру лимфобластных клеток. А в 1981 году в США вместо клеток человека использовали культуру дрожжевых грибков. С помощью генной инженерии в геном ввели ген, который кодирует производство молекулы интерферона. Это позволило значительно упростить производство препарата.

По способу производства существует четыре основных разновидности этого препарата: лейкоцитарный, лимфобластоидный, рекомбинантный и пегилированный.

Лейкоцитарный интерферон получают из крови доноров. Для того чтобы усилить выработку нужных веществ, клетки предварительно стимулируют чаще всего с помощью непатогенных вирусов — таких частиц, которые не могут вызвать заболевание, но при этом воспринимаются клетками иммунной системы как «сигнальные».
После получения такой препарат очищают и концентрируют. В него могут входить все виды интерферонов и другие биологически активные вещества. Это одновременно и плюс, и минус. Преимущество такого препарата — его высокий потенциал биологического действия. Недостаток — высокая вероятность побочных эффектов при внутримышечном введении.

Лимфобластоидный интерферон получают не от человека-донора, а из культуры лимфобластных клеток, которые также обрабатывают веществами, стимулирующими иммунный ответ. Такие препараты содержат определенное соотношение различных видов интерферона и не так часто вызывают побочные эффекты.

Рекомбинантные препараты получают из культуры клеток бактерий или грибов, в которые специально внедрили участок человеческого гена. Интерферон, полученный таким образом, может немного отличаться по своему строению от «природного» человеческого. Такие препараты сохраняют противовирусную активность, но стимуляции иммунитета с их помощью добиться сложно.

Пегилированные, или **ПЭГ-интерфероны** — это рекомбинантные белковые молекулы, соединенные с полиэтиленгликолем. Такое соединение увеличило срок действия интерферона в организме.

Преимущества и недостатки препаратов, содержащих в своем составе интерфероны

Преимущества

- Доступность препаратов.
- Применение против широкого спектра вирусов.
- Применение в терапии онкологии.
- Можно принимать детям.



Недостатки

- От чрезмерного количества интерферона могут пострадать собственные ткани организма.
- Может спровоцировать снижение выработки собственного интерферона.

Интерферон человеческий лейкоцитарный

представляет собой группу белков (интерфероны альфа), синтезированных лейкоцитами здоровых доноров, в ответ на воздействие вируса-индуктора интерферона (вирус болезни Ньюкасла или вирус Сендай).



ВИФЕРОН

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный
Обладает противовирусными, иммуномодулирующими, антипролиферативными свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов.



Детям до 7 лет, в т.ч. новорожденным и недоношенным с гестационным возрастом более 34 недель, — по 1 супп. **150 000** МЕ 2 раза в сутки (каждые 12 ч) ежедневно в течение 5 суток.



Детям старше 7 лет — по 1 супп. **500 000** МЕ 2 раза в сутки (каждые 12 ч) ежедневно в течение 5 суток.

Гриппферон

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный

При первых признаках заболевания Гриппферон (**капли назальные**) применяют в течение 5 дней:

- в возрасте от рождения до 1 года — по 1 капле в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза — 1000 МЕ, суточная доза — 5000 МЕ);
- в возрасте от 1 до 3 лет — по 2 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в день (разовая доза — 2000 МЕ, суточная доза — 6000–8000 МЕ);
- в возрасте от 3 до 14 лет — по 2 капли в каждый носовой ход 4–5 раз в день (разовая доза — 2000 МЕ, суточная доза — 8000–10000 МЕ);



При первых признаках заболевания Гриппферон (**спрей**) применяют в течение 5 дней:

- в возрасте от 0 до 1 года впрыскивают по 1 дозе (500 МЕ) в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза 1000 МЕ, суточная доза 5000 МЕ);
- в возрасте от 1 до 3 лет впрыскивают по 2 дозы в каждый носовой ход 3-4 раза в день (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 6000-8000 МЕ);
- в возрасте от 3 до 14 лет впрыскивают по 2 дозы в каждый носовой ход 4-5 раз в день (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 8000-10000 МЕ);
- с 15 лет и взрослым впрыскивают по 3 дозы в каждый носовой ход 5-6 раз в день (разовая доза 3000 МЕ, суточная доза 15000-18000 МЕ).



Индукторы интерферона представляют собой группу низко- и высокомолекулярных природных и синтетических соединений, которые «включают» систему эндогенного интерферона.

Классификация индукторов интерферона (Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Петров А.Ю., 2008)

Химическая природа	**Препарат**
А. Синтетические соединения с основной интерферон-индуктивной активностью	
Низкомолекулярные: Флуореноны Акриданоны Олигопептиды Производное имидазо (4,5-С) квинолина	**Амиксин** **Циклоферон** аллокин-альфа имиквимод
Полимеры (дс-РНК)	Полудан, полигуацил
Б. Природные соединения с основной интерферон-индуктивной активностью	
Полифенолы	**Кагоцел**, мегосин, саврац рагосин, гозалидон
Полимеры (дс-РНК)	Ридостин, ларифан
Производные флавонидов и аминокислот	**Протефлазид**

АМИКСИН 60 МГ ДЛЯ ДЕТЕЙ



Низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, стимулирующий образование в организме интерферонов всех типов (альфа, бета, гамма и лямбда).

Для детей от 7 до 18 лет: При неосложненных формах гриппа и других ОРВИ - по 60 мг 1 раз в день на 1-й, 2-й и 4-й день от начала лечения. Курсовая доза - 180 мг (3 таблетки).

ЦИКЛОФЕРОН



У детей с 4 лет в комплексной терапии:

- гриппа и острых респираторных заболеваний;
- герпетической инфекции.

Дети и подростки:

- Дети от 0 до 4 лет: безопасность и эффективность не установлены, данные отсутствуют;
- Дети 4–6 лет: по 150 мг (1 таблетка) на приём;
- Дети 7–11 лет: по 300–450 мг (2–3 таблетки) на приём;
- Дети старше 12 лет: по 450–600 мг (3–4 таблетки) на приём.

Внутрь 1 раз в сутки за 30 мин до еды, не разжёвывая, запивая ½ стакана воды.

Кагоцел

Вызывает образование в организме человека поздних интерферонов, являющихся смесью α- и β-интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью.

Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте:

- от 3 до 6 лет назначают в первые два дня – по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие два дня – по одной таблетке 1 раз в день. Всего на курс – 6 таблеток, длительность курса – 4 дня.
- от 6 лет назначают в первые два дня – по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие два дня – по одной таблетке 2 раза в день. Всего на курс – 10 таблеток, длительность курса – 4 дня.



Протефлазид

стимулирует продуцирование эндогенных альфа- и гамма- интерферонов

Препарат противопоказан детям.





ГДКБ № 5, г. Донецк