ISSN 0204 - 3475

3

РОССИЙСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова
Подписной индекс 73427

Главный редактор
Р.Е. КАЛИНИН

Зам. главного редактора
Е.Н. ЯКУШЕВА

Технический редактор
М.В. МНИХОВИЧ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:
В.Я. Гармаш (Рязань, Россия)
И.Н. Денисов (Москва, Россия)
А.В. Истомин (Москва, Россия)
Л.В. Актурский (Москва, Россия)
В.А. Кирюшин (Рязань, Россия)
В.П. Кочуков (Москва, Россия)
М. Кочуков (Хьюстон, США)
А. Кулиев (Чикаго, США)
Е.П. Куликов (Рязань, Россия)
М.М. Лапкин (Рязань, Россия)
В.К. Мазо (Москва, Россия)
Ш. Миталипов (Портланд, США)
А.С. Никоненко (Запорожье, Украина)
Р.Г. Оганов (Москва, Россия)
С.В. Савельев (Москва, Россия)
М.Р. Сапин (Москва, Россия)
Д.А. Сычев (Москва, Россия)
А.Г. Чучалин (Москва, Россия)
Ю.Л. Шевченко (Москва, Россия)
Ю.И. Ухов (Рязань, Россия)
С.С. Якушин (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:
В.Н. Абросимов (Рязань, Россия)
В.Г. Аристархов (Рязань, Россия)
Ю.Ю. Бяловский (Рязань, Россия)
А.А. Визель (Казань, Россия)
А. Волков (Тель-Авив, Израиль)
Ю.И. Гуминский (Винница, Украина)
Л.Г. Каширина (Рязань, Россия)
О.Е. Коновалов (Москва, Россия)
А.А. Королев (Москва, Россия)
Н.Г. Коротких (Воронеж, Россия)
Б.К. Романов (Москва, Россия)
А.Н. Сухов (Рязань, Россия)
Л.В. Фомина (Винница, Украина)
В. Шварц (Кольберг, Германия)
Н. Шомрон (Тель-Авив, Израиль)
Д.И. Шустов (Рязань, Россия)
М.Г. Узбеков (Москва, Россия)
В.А. Юдин (Рязань, Россия)

Editor-in-chief
R.E. KALININ

Deputy editor-in-chief
E.N. YAKUSHEVA

Technical editor
M.V. MNIKHOVICH

EDITORIAL BOARD:
V.Ya. Garmash (Ryazan, Russia)
I.N. Denisov (Moscow, Russia)
A.V. Istomin, (Moscow, Russia)
L.V. Kakturskv (Moscow, Russia)
V.A. Kiryushin (Ryazan, Russia)
V.P. Kochukov (Moscow, Russia)
M. Kochukov (Houston, USA)
A. Kuliev (Chicago, USA)
E.P. Kulikov (Ryazan, Russia)
M.M. Lapkin (Ryazan, Russia)
V.K. Mazo (Moscow, Russia)
S. Mitalipov (Portland, USA)
A.S. Nikonenko (Zaporozhye, Ukraine)
R.G. Oganov (Moscow, Russia)
S.V. Savelev (Moscow, Russia)
M.R. Sapin (Moscow, Russia)
D.A. Sychev (Moscow, Russia)
A.G. Chuchalin (Moscow, Russia)
Yu.L. Shevchenko (Moscow, Russia)
Yu.I. Ukhov (Ryazan, Russia)
S.S. Yakushin (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNSIL:
V.N. Abrosimov (Ryazan, Russia)
V.G. Aristarhov (Ryazan, Russia)
Yu. Yu. Byalovsky (Ryazan, Russia)
A.A. Vizel (Kazan, Russia)
A. Volkov (Tel-Aviv, Israel)
Yu.I. Guminski (Vinnitsa,Ukraine)
L.G. Kashirina (Ryazan, Russia)
O.E. Konovalov (Moscow, Russia)
A.A. Korolev (Moscow, Russia)
N.G. Korotkyh (Voronezh, Russia)
B.K. Romanov (Moscow, Russia)
A.N. Sukhov (Ryazan, Russia)
L.V. Fomina (Vinnitsa,Ukraine)
V. Shvartz (Kolberg, Germany)
N. Shomron (Tel-Aviv, Israel)
D.I. Shustov (Ryazan, Russia)
M.G. Uzbekov (Moscow, Russia)
V.A. Yudin (Ryazan, Russia)

Зарегистрирован Министерством печати и информации РФ
Свидетельство о регистрации номер 0110908 от 13 июля 1993 г.

Учредитель: Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
Адрес издателя: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9
rzgmu@rzgmu.ru, тел.: 8(4912) 46-08-01

Научные кураторы: Российская академия медицинских наук, Министерство здравоохранения Российской Федерации

Журнал включен в базу данных РИНЦ – Российский индекс научного цитирования

РЯЗАНЬ-МОСКВА

Ю.В. Лобзин, В.А. Анохин, С.В. Халиуллина
Острые кишечные инфекции у детей. Новый взгляд на старую проблему — 40 — Yu.V. Lobzin, V.A. Anokhin, S.V. Khaliullina
Acute intestinal infections in children. A new look at an old problem

В.В. Малеев, В.А. Мартынов, И.Н. Клочков
Клинико-эндоскопическая характеристика острой эрозивно-язвенной патологии верхних отделов ЖКТ у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, лептоспирозом и туляремией — 48 — V.V. Maleyev, V.A. Martynov, I.N. Klochkov
Clinical and endoscopic characteristics of acute erosive-ulcerous pathology of the upper gastrointestinal tract in patients of hemorrhagic fever with renal syndrome, leptospirosis and tularemia

Т.В. Сологуб, В.В. Цветков, Э.Г. Деева
Интерферон гамма-цитокин с противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью — 56 — T.V. Sologub, V.V. Tsvetkov, E.G. Deeva
Interferon gamma-cytokine with antiviral, immunomodulatory and antitumor action

О.И. Радуто
Психологические нарушения у больных вирусными гепатитами — 61 — O.I. Raduto
Psychological disorders in patients with viral hepatitis

В.В. Цветков, Т.В. Сологуб, И.И. Токин
Биология дендритных клеток человека и их роль в инфекционной патологии — 68 — V.V. Tsvetkov, T.V. Sologub, I.I. Tokin
Biology of human dendritic cells and their role in infectious diseases

И.В. Шестакова, Н.Д. Ющук
Роль вируса Эпштейна-Барр в онкогенезе — 75 — I.V. Shestakova, N.D. Yushyuk
Epstein-Barr virus role in oncogenesis

Гигиена, экология, эпидемиология, организация здравоохранения, история медицины — **Hygiene, ecology, epidemiology, the organization of public health services, history of medicine**

А.Н. Денисенко, И.А. Камаев, М.Н. Гриб, И.В. Подушкина, А.В. Орешина
Особенности распространенности онкологических заболеваний на основе типологически пропорционального отбора (по материалам Нижегородской области) — 87 — A.N. Denisenko, I.A. Kamaev, M.N. Grib, I.V. Podushkina, A.V. Oreshina
Features common cancers based typological proportional sample (on materials Nizhny Novgorod region)

А.А. Кабочкин
Течение беременности и родов с учетом медицинской активности и диспансерного наблюдения женщин — 93 — A.A. Kabochkin
The course of pregnancy and childbirth taking into account medical activity and dispensary supervision of women

Л.М. Шумова, А.Н. Денисенко, Н.А. Иорданская
Региональные особенности факторов риска в этиологии рака молочной железы — 98 — L.M. Schumova, A.N. Denisenko, N.A. Iordanskaya
Regional features of risk factors in the etiology of breast cancer

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.9-097:615.37

ИНТЕРФЕРОН ГАММА-ЦИТОКИН С ПРОТИВОВИРУСНОЙ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Т.В. Сологуб, В.В. Цветков, Э.Г. Деева

ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

Интерферон гамма является уникальным препаратом с антивирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. Благодаря последнему его качеству интерферон гамма был причислен к цитокинам – регуляторам иммунных реакций. Изучение этого интересного цитокина может открыть широкие перспективы для лечения больных не только с лимфопролиферативными заболеваниями, но и больных с онкологической и инфекционной патологией.

Ключевые слова: *интерферон гамма, интерферон альфа, цитокины, иммунитет.*

Иммунная система является одной из наиболее интегрированных систем в организме и, наряду с нервной и эндокринной системами, обеспечивает функционирование в организме человека единой нейрогуморальной системы.

Главной функцией иммунной системы является выявление и обезвреживание «чужого». При этом иммунная система обеспечивает связывание и разрушение как инфекционных, так и неинфекционных антигенов. Сигнальные молекулы (цитокины) в свою очередь обеспечивают коммуникацию между клетками и модуляцию иммунокомпетентных клеток.

Еще в 1949 году доктор Шервуд Лоуренс сделал революционное открытие: обнаружил субстанции, играющие важную роль в иммунитете. Изучая иммунные реакции у больных туберкулёзом, он установил, что иммунитет может передаваться от одного организма другому, при введении ему экстракта лейкоцитов, содержащего особые молекулы, на которых и «записан иммунный опыт» первого. Эти молекулы, имеющие очень малый размер и состоящие из 44 аминокислотных остатков, были названы трансфер факторами и отнесены к цитокинам.

Цитокины (протеины, или пептиды, в т.ч. гликозилированные) – молекулы, с помощью которых клетки иммунной системы могут обмениваться друг с другом информацией и осуществлять координацию действий. На сегодняшний момент изучено уже более 200 различных сигнальных молекул. Особенностью их является то, что они сами не могут оказывать никакого воздействия на чужеродные антигены и служат исключительно для передачи информации от одной клетки другим. Без участия цитокинов невозможно развитие нормального иммунного ответа. Одним из ключевых цитокинов является интерферон.

В организме человека существует около 20 видов интерферонов. Для удобства изучения интерфероны разделили на 3 группы по их молекулярному действию, и в зависимости от того на какие рецепторы воздействует и какие механизмы запускает данный интерферон.

Вместе с тем, открытие интерферонов теснейшим образом было связано с изучением вирусной интерференции. Алик Айзекс и выпускник Эдинбургского университета Линденманн изучали это вирусное противоборство [6]. Суть ин-

терференции заключается в том, что субстанция или организм при взаимодействии с себеподобным либо угнетает его, либо ослабевает сам. Уже к середине прошлого века было доказано, что если клетка заражена одним типом вируса, другой тип вируса в этой клетке не приживется. Учитывая этот феномен, ученые предполагали разработать принципиально новый метод лечения вирусных инфекций. Айзекс и Линденманн предприняли попытку объяснить феномен вирусной интерференции. Инактивированный вирус гриппа они вводили в оболочку эмбриона цыпленка, вызывая тем самым образование неизвестного вещества. После введения полученного вещества в свежую, ранее не инфицированную оболочку дальнейшие попытки заражения эмбриона вирусом гриппа были безуспешными. Вещество, препятствующее заражению эмбриона, было названо интерфероном. Как показали дальнейшие исследования, интерферон оказывал угнетающее воздействие практически на все вирусы. Таким образом, в руки фармацевтов попал первый препарат, способный противостоять вирусной инфекции, а с середины 60-х годов появилось первое поколение медицинских интерферонов. Так был получен лейкоцитарный интерферон, а в последующем – и рекомбинантный. Существует три типа интерферона: интерферон альфа (ИНФ-α), интерферон бетта (ИНФ-β), интерферон гамма (ИНФ-γ). Все интерфероны обладают противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антипролиферативным эффектами. Помимо общих свойств, интерфероны обладают рядом отличий. ИНФ-α и ИНФ-β больше похожи друг на друга. Их гены локализуются в 9 хромосоме. Индуцирующим сигналом для продукции ИНФ-α и ИНФ-β являются вирусы. Эти интерфероны обладают выраженным противовирусным и противоопухолевым действием, в гораздо меньшей степени проявляют иммуномодулирующие свойства. Основными клетками продуцентами для ИНФ-α являются макрофаги, для ИНФ-β – клетки эпителия, фибробласты.

ИНФ-γ, наряду с интерлейкином-2 (ИЛ-2) и фактором некроза опухоли альфа (ФНО-α), обладает выраженным иммуномодулирующим действием, является индуктором клеточного звена иммунитета и относится к основным провоспалительным цитокином. Противовирусные и противоопухолевые свойства у ИНФ-γ выражены слабее, чем у ИНФ-α и ИНФ-β. Противовирусный эффект интерферонов заключается в подавлении синтеза вирусной РНК, подавлении синтеза белков оболочки вируса. Механизмом, через который реализуется этот эффект, является активация внутриклеточных ферментов, таких, например, как протеинкиназа или аденилатсинтетаза. Протеинкиназа разрушает фактор инициации синтеза белка с матричной РНК, что подавляет белковый синтез. Аденилатсинтетаза вызывает синтез веществ разрушающих вирусную РНК.

Иммуномодулирующий эффект интерферонов заключается в способности к регуляции взаимодействия клеток, участвующих в иммунном ответе. Эту функцию интерфероны выполняют, регулируя чувствительность клеток к цитокинам и экспрессию на мембранах клеток молекул главного комплекса гистосовместимости I типа (МНС-1). Усиление экспрессии МНС-1на вирус-инфицированных клетках значительно повышает вероятность того, что они будут распознаны иммунокомпетентными клетками и элиминированы из организма. ИНФ-γ обладает наиболее выраженными иммуномодулирующими свойствами. Являясь продуктом Т-лимфоцитов-хелперов I типа, он вместе с другими провоспалительными цитокинами активирует макрофаги, цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллеры, подавляет активность В-лимфоцитов, активизирует простагландиновую и кортикостероидную системы. Все эти факторы усиливают фагоцитарные и цитотоксические реакции в зоне очага воспаления, и способствую эффективной элиминации инфекционного агента.

Противоопухолевый эффект интерферонов связан с их способностью замедлять или подавлять рост клеток и активи-

ровать противоопухолевые механизмы иммунной системы. Это свойство интерферонов было обнаружено давно и широко используется в терапевтических целях. Все противоопухолевые эффекты интерферонов делятся на прямые и непрямые. Прямые связаны со способность оказывать непосредственное действие на опухолевый клетки, их рост и дифференцировку. Непрямые связаны с усилением способности иммунокомпетентных клеток обнаруживать и уничтожать атипичные клетки. Антипролиферативный эффект интерферонов заключается в способности интерферонов к проявлению свойств цитостатиков: подавлять рост клеток за счет ингибирования синтеза РНК, протеинов и ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию клеток.

Впервые ИНФ-γ, в виде рекомбинантного белка, получен в 1984-85гг. В 90-х годах установлена его третичная структура, выявлен специфический клеточный рецептор и система передачи сигнала с рецептора в ядро клетки [7]. ИНФ-γ является продуктом экспрессии активированных Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Рекомбинантный ИНФ-γ, обладающий свойствами природного, получен из штамма-продуцента E. coli, в который встроена плазмида, несущая рекомбинантный ген человеческого лейкоцитарного гамма-интерферона. В рекомбинантном ИНФ-γ, состоящем из 144 аминокислотных остатков, в отличие от природного, N-концевые остатки трех аминокислот (Cys-Tyr-Cys) заменены на аминокислоту Met, и он не гликозилирован. Хотя ИНФ-γ был открыт по способности оказывать противовирусный эффект, в дальнейшем выяснилось, что он представляет собой плейотропный лимфокин, обладающий множественным действием на рост и дифференцировку клеток самых разных типов. Например, гамма-интерферон индуцирует дифференцировку миелоидных клеток из костного мозга и клеток хронического миелолейкоза, в результате чего они приобретают Fcγ-рецепторы, а также функциональные свойства более зрелых моноцитов. Важное и специфичное для интерферона свойство – способность индуцировать экспрессию антигенов МНС класса II на эндотелиальных и эпителиальных клетках, а также клетках опухолевых линий. ИНФ-γ стимулирует и экспрессию антигенов МНС класса I [4]. Подобные эффекты приводят к усилению взаимодействия между иммунными Т-лимфоцитами и нелимфоидными клетками, что необходимо, например, для борьбы с вирусной инфекцией.

ИНФ-γ представляет собой и важнейший фактор, активирующий макрофаги; он способствует более эффективному уничтожению макрофагами внутриклеточных микроорганизмов, запуская поврежденные ранее микробицидные механизмы макрофагов и вызывая гибель внутриклеточных микроорганизмов [4, 5]. Установлено, что ИНФ-γ способен подавлять пролиферацию клеток эритроидного ростка, выработку эритропоэтина почками и высвобождение железа из макрофагов [4].

ИФН-γ усиливает противоопухолевое действие цитотоксических лимфоцитов. Совместно с лимфотоксином, образуемым как CD4, так и CD8 лимфоцитами, ИФН-γ подавляет рост опухолевых клеток. Воздействуя на ядро клетки-мишени, ИФН-γ индуцирует на ней экспрессию рецепторов лимфотоксина. ИФН-γ повышает неспецифическую активность NK-клеток.

ИФН-γ является одним из факторов дифференцировки В-клеток. Он может либо усиливать, либо подавлять В-клеточный иммунный ответ, на поздних стадиях ИФН-γ усиливает секрецию иммуноглобулинов [5].

Очень важным действием ИФН-γ является усиление экспрессии молекул МНС I и II классов на клеточной поверхности, причём ИФН-γ быстрее индуцирует экспрессию молекул HLA DR и DP, чем DQ. Если усиление экспрессии молекул МНС I и II классов происходит на патологически изменённой клетке, она становится более доступной мишенью для последующего разрушения. Если это действие направлено на антигенпрезентирующую клетку, то усиливается формирование иммунного ответа [5].

При вирусной инфекции ИФН-γ может вызывать значительные изменения поверхности клеточной мембраны, что приводит к нарушению прикрепления и проникновения вируса в клетку. ИФН-γ усиливает в клетке синтез фермента олигоаденилатсинтетазы. Олигоаденилатные полимеры активируют эндогенную эндонуклеазу, вызывающую разрушение иРНК и рРНК.

ИНФ-γ применяют для коррекции нарушений клеточного иммунитета, а также для лечения инфекционных, аутоиммунных, аллергических и онкологических заболеваний. При секреции ИФН-γ влияет как на саму секретирующую его клетку, так и на расположенные рядом клетки через соответствующие рецепторы [3]. Взаимодействие ИФН-γ с рецепторами клеточной поверхности является первым необходимым этапом начала его действия. ИФН-γ может вызывать как защитные, так и патологические эффекты. Он индуцирует дифференцировку миелоидных клеток костного мозга, в результате которой они приобретают высокоаффинные Fcg-рецепторы для связывания мономерной формы IgG. На зрелых гранулоцитах ИФН-γ индуцирует экспрессию Fcg-рецепторов промежуточной аффинности, которые связывают только агрегированный IgG. ИФН-γ активирует и антителозависимую клеточную цитотоксичность осуществляемую зрелыми гранулоцитами.

В настоящее время как в России, так и за рубежом выпускаются коммерческие препараты ИФН-γ: в России ИФН-γ известен под названием Ингарон, в США имеет торговое название Actimmune, а в Великобритании- Immukin. В России препарат Ингарон зарегистрирован для лечения ряда инфекционных заболеваний, в частности он хорошо зарекомендовал себя в качестве третьего препарата при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С. Использование Ингарона позволило повысить эффективность противовирусной терапии и снизить частоту развития нежелательных явлений [1]. Ибрагим Йола изучал возможность использования препарата Ингарон для лечения больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом легких и ХГС. Исследования показали, что на ранней стадии ВИЧ/СПИД-инфекции при сочетании ее с ХГС и/или туберкулезом легких целесообразным является использование ИФН-α и ИФН-γ, которые способствуют стабилизации инфекционного процесса, уменьшают скорость его прогрессирования и повышают иммунологические показатели.

Назначение этих препаратов у больных с ВИЧ + ХГС приводит к снижению цитолиза, что обеспечивает улучшение качества жизни больных, позволив отсрочить назначение ВААРТ [2].

Заключение

В заключении следует отметить, что ИФН-γ является уникальным препаратом с антивирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. Благодаря последнему его качеству ИФН-γ был причислен к цитокинам — регуляторам иммунных реакций. Изучение этого интересного цитокина может открыть широкие перспективы для лечения больных не только с лимфопролиферативными заболеваниями, но и больных с онкологической и инфекционной патологией.

Литература

1. Возможности использования интерферона-гамма в комплексной терапии больных хроническим гепатитом С / Т.В. Сологуб [и др.] // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 74-80.
2. Иола А.И. Сравнительная клинико-лабораторная и эпидемиологическая характеристика ВИЧ/СПИД инфекции, ассоциированной с туберкулезом в Нигерии и России: автореф. дис. д-ра мед. наук / А.И. Иола. – М., 2006. – 30 с.
3. Bach E.A. The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling / E.A. Bach, M. Aguet, R.D. Schreiber // Annu. Rev. Immunol. – 1997. – № 15. – P. 563-591.
4. Cellular responses to interferon-gamma / U. Boehm [et al.] // Annu. Rev. Immunol. – 1997. – № 15. – P . 749-795.
5. IFN-gamma production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge / D.M. Frucht [et al.] // Trends Immunol. – 2001. – № 22. – P . 556-560.

6. Isaacs A. Virus interference. I. The interferon / A. Isaacs, J. Lindermann // Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. – 1957. – № 147. – P. 258-267.
7. Subramaniam P.S. So many ligands, so few transcription factors: a new paradigm for signaling through the STAT transcription factors / P.S. Subramaniam, B.A. Torres, H.M. Johnson // Cytokine. – 2001. – № 15. – P. 175-187.

INTERFERON GAMMA-CYTOKINE WITH ANTIVIRAL, IMMUNOMODULATORY AND ANTITUMOR ACTION

T.V. Sologub, V.V. Tsvetkov, E.G. Deeva

Interferon gamma is a unique drug with anti-virus, anti-tumor and immunomodulatory activity. Thanks to the latter its quality interferon gamma was added to cytokines – regulators of immune responses. The study of this interesting cytokine can open up broad prospects for the treatment of patients not only with lymphoproliferative diseases, but patients with cancer and infectious diseases.

Keywords: *interferon gamma, interferon alpha, cytokines, immune.*

Сологуб Т.В. – д-р мед. наук, проф., зам. директора по научной и клинической работе ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ.
197376, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 15/17.
E-mail: sologub@influenza.spb.ru.

Цветков В.В. – аспирант, научный сотрудник ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ.
197376, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 15/17.
E-mail: suppcolor@gmail.com.

Деева Э.Г. – канд. мед. наук, гл. врач специализированной клиники вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ.
197376, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 15/17.
E-mail: klinika@influenza.spb.ru.