

КАРПОВ О.В., АНТОНЕНКО С.В., БАРБАШЕВА О.В.,
ЩЕРБИНСЬКА А.М., СПІВАК М.Я.

*Інститут мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, м. Київ
Інститут епідеміології та інфекційних захворювань
ім. Л.В.Громашевського АМН України, м. Київ*

УДК 616. 9. 578. 826. 6 / 615. 07-37

ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ, СНІД І ПРЕПАРАТИ ІНТЕРФЕРОНІВ: ТЕОРЕТИЧНІ І ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ

ключові слова:

ВІЛ-інфекція, інтерферони, лікування

Останнім часом у світі спостерігається досить помітне прискорення впровадження в медичну практику нових хіміотерапевтичних засобів лікування ВІЛ-інфекції, що пояснюється як успіхами у підборі ефективних інгібіторів ферментів ВІЛ - зворотної транскриптази та протеази, так і багаточисельними обнадійливими результатами застосування комбінованої терапії. Такий стан речей, у свою чергу, позитивно вплинув на тривалість і якість життя хворих на СНІД.

Поряд з різними стратегіями терапії ВІЛ-інфекції, такими як використання нуклеозидних аналогів та інших інгібіторів зворотної транскриптази, застосування пептидних і непептидних інгібіторів ВІЛ-протеази і Tat-білка, антисенсових олігонуклеотидів проти структурних білків вірусу та інш., досить давно було розпочато вивчення можливості застосування препаратів інтерферонів (ІФН) для анти-ВІЛ терапії [18], оскільки однією з функцій цих природних біологічно активних речовин є встановлення в організмі стану противірусної резистентності. Однак, хоча факт пригнічуючого впливу ІФН на реплікацію ВІЛ в умовах *in vitro* був неодноразово експериментально підтверджений, роль ІФН в патогенезі СНІДу і на сьогоднішній день залишається предметом припущень та здогадок. При цьому з метою обґрунтування застосування ІФН, або, навпаки, анти-ІФН терапії ВІЛ-інфікованих, розглядаються як сприятливий, так і несприятливий ефект дії препаратів ІФН. До того ж, оскільки ВІЛ-інфекція викликає низку клінічних ознак, таких як імунодефіцит, онкопроцеси та неврологічні симптоми, слід окремо приймати до уваги і дію препаратів ІФН на цю патологію, що формально не пов'язана з противірусним ефектом.

На першому етапі досліджень у відношенні препаратів ІФН I типу (ІФН- α/β), як проти-ВІЛ агентів, були отримані досить обнадійливі результати. Клінічне вивчення впливу ІФН- α на ВІЛ-інфекцію, як самого по собі, так і в комбінації з іншими препаратами, проведене на ВІЛ-інфікованих, які перебували на різних стадіях інфекційного процесу, в багатьох випадках виявило успішність вказаного підходу, особливо на ранніх стадіях захворювання [20]. Використання препаратів ІФН- α стало майже стандартним прийомом при СНІД-асоційованій саркомі Капоші. В одній з чисельних робіт з цього напрямку препарат ІФН- $\alpha 2a$ був використаний для лікування групи пацієнтів зі СНІД-асоційованою саркомою Капоші [19]. При цьому значний протипухлинний ефект (повна

або часткова ремісія) спостерігалася у 38% пацієнтів, що отримували початково високі дози препарату ІФН- α 2а, та у 17% пацієнтів, для яких дози підвищувалися після початкових низьких. В роботі також зазначалося, що низькі дози препарату неефективні, а попереднє визначення імунних функцій організму є дуже важливим для передбачення відповіді на введення препарату. Ці препарати також показані при низькій пов'язаній з ВІЛ-інфекцією патології (ВІЛ-асоційована імунна тромбоцитопенія, не-Ходжкінівська лімфома, карцинома, гепатит С тощо) [9].

Відносно іншого представника ІФН I типу — ІФН- β , експериментально доведена його конститутивна експресія клітинами — мішенями ВІЛ. Це дало підставу вважати застосування ІФН- β альтернативним або доповнюючим терапевтичним заходом до лікування СНІДу. При цьому на додаток до пригнічення реплікації ВІЛ, введення ІФН- β в організм ВІЛ-інфікованих може здійснювати позитивний імуномодулюючий вплив шляхом підтримки імунного потенціалу клітин [17,18]. Досить обнадійливі результати були отримані й у випадку використання при терапії ВІЛ-інфекції препарату ІФН II типу — рекомбінантного ІФН- γ людини [27].

Відомо, що як ІФН- α , так і ІФН- β здійснюють практично однаковий пригнічуючий вплив на реплікацію ВІЛ-1 в моноцитах і макрофагах; вважається, що ці ІФН діють на багатьох стадіях вірусного життєвого циклу [26]. Однак при цьому слід зазначити, що індукція синтезу ендогенного ІФН- α при ВІЛ-інфекції відрізняється від “класичного” шляху, при якому вірус-інфіковані клітини стимулюються до продукції ІФН- α . Причиною цього може бути те, що, як встановлено, моноцити та макрофаги вже на ранніх стадіях захворювання змінюють свої клітинні функції. При інфікуванні клітин — моноцитів периферійної крові (РМВС) ВІЛ-інфікованих осіб іншими вірусами, такими як вірус Сендай або вірус простого герпесу, ці клітини не продукують нормальний ІФН- α [17]. З іншого боку, в досліджах показано суттєве зменшення або повне блокування продукції ІФН- α в клітинах ВІЛ-інфікованих осіб в умовах *in vitro*. Так, при дослідженні ІФН- α , продукованого в умовах *in vitro* під дією вірусу Сендай культурами цільної крові інфікованих ВІЛ-1 пацієнтів, виявилось, що рівні цього цитокіну є значно нижчими, ніж у здорових осіб. До того ж і противірусна активність ІФН- α у дослідній групі ВІЛ-інфікованих виявилася нижчою, ніж можна було чекати, виходячи з імунологічних даних. Дослідження зв'язку між продукцією ІФН- α в умовах *in vitro* та рівнем РНК ВІЛ-1 в плазмі, виконані з застосуванням імунохімічних методів дозволили зробити висновок, що або реплікація ВІЛ-1 викликає послаблення продукції ІФН- α клітинами крові, або ж навпаки, внаслідок пригнічення продукції ІФН- α підсилюється процес реплікації ВІЛ-1 [12]. Встановлено також, що ІФН- α , який продукується клітинами ВІЛ-1 - інфікованих осіб, був здатний індукувати противірусний білок МхА в клітинах амніонів WISH людини, але виявився нездатним захистити ці клітини від цитопатичних ефектів вірусу везикулярного стоматиту [11]. Наведені дані можна вважати незаперечним доказом того, що біологічні властивості ІФН- α , який продукується протягом ВІЛ-інфекції, відрізняються від норми. Нарешті, зовсім недавно було виявлено існування загальних епітопів у білку гр 41 ВІЛ з одного боку, та ІФН- α і ІФН- β людини — з іншого. Ці дані пояснювали виявлену раніш підвищену кількість антитіл проти ІФН- α і ІФН- β у ВІЛ-інфікованих осіб, як результат індукуючої дії вірусного білка гр41. Виявилось, що такий загальний епітоп у складі гр41 і ІФН I типу може індукувати антитіла, які розпізнають рецептор-зв'язуючі сайти ІФН- α і ІФН- β [8].

В деяких випадках застосування препаратів ІФН взагалі не призводить до будь-яких суттєвих терапевтичних проявів. Так, для визначення ефективності орального застосування ІФН- α в малих дозах проводили досить масштабні вибіркові випробування (247 ВІЛ-інфікованих осіб). Пацієнти отримували плацебо та препарати “Alferon LDO”, “Veldona”, або “Feringimmune”. Стан досліджуваних осіб характеризувався кількістю CD4⁺-клітин на рівні 50-350 клітин/мл, а також ВІЛ-спорідненими симптомами, які оцінювали за допомогою відповідного індексу [7]. Результати цих випробувань свідчили про відсутність клінічно важливих та статистично достовірних відмінностей у кількості CD4⁺-клітин у ВІЛ-інфікованих з різних експериментальних груп через 24-тижневий період спостереження.

В клініці ВІЛ-інфекції та СНІДу в наших умовах ми також не отримали чітких позитивних наслідків застосування препарату ІФН- α 2а. Деякий успіх спостерігався при терапії саркоми Капоші у ВІЛ-інфікованих при місцевому введенні препаратів ІФН в місце локалізації саркоми. При цьому спостерігалася стабілізація розвитку саркоми Капоші, проте на загальному стані хворого позитивна тенденція не позначалася [1].

Початковий успіх у терапії СНІД-асоційованої саркоми Капоші мав місце ще до ідентифікації ВІЛ та за відсутності будь-яких інших шляхів впливу на патологічні прояви цієї хвороби. При більш детальному вивченні розвитку саркоми Капоші та умов, що забезпечують вірулентність цих неоплазій у ВІЛ-інфікованих осіб, було висунуте більш тонке обґрунтування для застосування ІФН- α з урахуванням розладу ендогенної системи ІФН у таких хворих [9].

Однак, на противагу до викладеного вище, було показано, що при СНІДі у плазмі крові хворих на пізніх стадіях захворювання присутній у великих кількостях гомологічний сироватковий ІФН- α [6]. Поява цього цитокіну вважається негативною прогностичною ознакою. При вивченні ефективності ІФН-терапії у групі з 70 хворих на СНІД із саркомою Капоші, пацієнтам вводили рекомбінантний ІФН- α . Для вилучення з великої кількості імунологічних параметрів того, що корелює з терапевтичною відповіддю та відповідним розвитком опортуністичної інфекції, в цій роботі був застосований мультиваріантний аналіз [28]. Результати цього аналізу свідчили, що серед зумовлюючих життєздатність факторів при вказаному лікуванні, велику роль відіграла відсутність активності сироваткового ІФН. Зроблено також більш категоричний висновок про те, що присутність активності ІФН- α в крові є беззаперечною умовою заборони застосування екзогенних препаратів ІФН з метою дії на СНІД-асоційовану саркому Капоші [9].

Така різюча відмінність між дефіцитом продукції ІФН- α з одного боку, і надлишковою його експресією - з іншого, пояснюється присутністю в плазмі крові ВІЛ-інфікованих так званого кислотолабільного ІФН- α [6]. Таким чином, у перебігу ВІЛ-інфекції роль ІФН- α здається парадоксальною. Цей цитокін, на думку багатьох дослідників, можна розглядати і як терапевтичний агент, і як один з головних факторів патології, пов'язаної зі СНІДом.

Виходячи з цих та інших даних, ряд дослідників зробили висновок, що ІФН грає ключову роль у прогресуванні імунодисфункції при ВІЛ-інфекції. Зокрема, прибічники такої точки зору вважають, що саме ІФН- α є відповідальним за встановлення автоімунного стану, і тому терапія ВІЛ-інфікованих хворих ІФН- α є ризикованою і небезпечною [10, 30]. У випадку ІФН- γ вважається, що підвищення його продукції CD8⁺ клітинами у осіб з прогресуючою фазою ВІЛ-інфекції може включати в себе відповідь хазяїна на хронічну вірусну інфекцію, або ж чутливість CD8⁺ клітин хазяїна [24]. Можливо, це пов'язано із здатністю ІФН- γ стимулювати диференціацію моноцитів і макрофагів [29] і утворення ними фактору некрозу пухлин [23].

Згідно до наведеного вище погляду на дію ІФН при ВІЛ-інфекції, достатньо ефективним методом профілактики і терапії автоімунних станів у ВІЛ-інфікованих осіб може бути анти-ІФН- α імунізація. Подібне лікування здатне запобігти ускладненню ВІЛ-інфекції і переходу до СНІДу [30]. Таким чином, можна чекати, що перед клініцистами щодо застосування ІФН для терапії ВІЛ-інфекції постане дилема — використовувати препарати ІФН, або ж, навпаки, анти-ІФН- α імунізацію.

Перш за все в цьому відношенні слід зупинитися на молекулярній природі згаданого вище ІФН- α , який циркулює в крові ВІЛ-інфікованих хворих. Встановлено, що він являє собою незвичайний кислотолабільний ІФН- α (кл-ІФН- α) людини, а його властивості схожі з властивостями відомого ІФН- α , за винятком чутливості до обробки кислотою (рН 2), що характерно для ІФН- γ [6]. Показано, що активність ІФН- α в крові і рівень його кислотолабільності зменшується при клінічному покращанні стану хворого. І навпаки, підвищення титрів ІФН- α та рівня його кислотолабільності у хворих на СНІД вказує на загострення імунодефіциту [21]. Аналогічні дані були одержані в нашій лабораторії при визначенні властивостей ІФН в сироватці хворих на СНІД [5].

Взаємодія оболонкового компоненту ВІЛ - білку gp120 та асоційованого з клітинами CD4⁺ антигену індукує продукцію ІФН- α в умовах *in vitro* в РВМС серонегативних донорів: це спостереження може вказувати на шлях появи кл-ІФН- α у ВІЛ-інфікованих осіб. Дана точка зору підтверджується і тим, що сироваткові рівні кл-ІФН- α піддаються ефективній зворотній регуляції за допомогою антиретровірусної терапії нуклеозидними аналогами. Зараз вважається, що саме кл-ІФН- α вносить переважний вклад у патологічні наслідки, пов'язані зі СНІДом. Він стимулює експресію рецепторів фактору некрозу пухлин (TNF) та індукує його підвищену продукцію, що в свою чергу приводить до виснаження CD4⁺ Т-клітин на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Цей незвичайний кл-ІФН- α можна вважати своєрідним бар'єром, який заважає нормальному ІФН- α здійснювати свій протівірусний ефект по відношенню до ВІЛ [17, 20].

Природа кл-ІФН- α невідома. Існують чотири гіпотези, які стверджують, що:

- кл-ІФН- α може бути продуктом іншого гена;
- або посттранскрипційною модифікацією молекули ІФН- α ;
- феномен кл-ІФН- α може бути ефектом синергійної дії суміші кислото-стабільного ІФН- α та кислотолабільного ІФН- γ ;
- або ж цей ефект може бути результатом взаємодії кислотостабільного ІФН- α з невідомим фактором (або факторами), що присутній у плазмі і поява якого пов'язана з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, або ж аутоімунним захворюванням.

Жодна з цих гіпотез на даний час не доведена експериментально, хоча в деяких дослідженнях з використанням штучних сумішей природного ІФН- α людини та рекомбінантного ІФН- γ людини отримані дані, які свідчать на користь гіпотези щодо дії невідомого фактору [25].

Щодо ролі ІФН- γ в розвитку ВІЛ-1 інфекції, то вона на даний час залишається нез'ясованою. Однак при цьому відмічено, що вплив ІФН- γ на реплікацію ВІЛ-1 залежить від стану диференціації та активації клітин [21, 24].

Як ретровірус, ВІЛ характеризується здатністю обумовлювати латентне або продуктивне інфікування CD4⁺ Т-лімфоцитів та мононуклеарних фагоцитів. Оскільки ІФН- γ продукується Т-клітинами CD4⁺, які є основними мішенями для ВІЛ, а також клітинами, що беруть участь у патогенезі ВІЛ-інфекції (великі гранулярні лімфоцити та Т-клітини CD8⁺), вказані вище протиріччя стосовно продукції ІФН- γ можуть бути результатом наступних обставин. В більшості робіт підрахунок ІФН- γ проводили *in vivo* або ж після короткої стимуляції сокультури РВМС, отриманих від хворих на СНІД. Це, в свою чергу, потенційно маскувало диференційовану дію різних клітин-мішеней. І дійсно, нещодавно було показано, що більша частина ІФН- γ продукується клітинами CD8⁺ або периферійної крові, або в лімфовузлах [16], де, головним чином, і проходить реплікація ВІЛ протягом асимптоматичної фази.

Перспективним напрямком ВІЛ-терапії зараз вважається поєднання в одному курсі лікування багатьох препаратів з різним механізмом дії. Прикладом цьому є лікування 24 осіб, інфікованих ВІЛ-1 гранулоцитарно-макрофагальним колоніестимулюючим фактором (GM-CSF) в комбінації із зидовудіном та зростаючими з часом добовими дозами ІФН- α [15].

Альтернативним або комплементарним терапевтичним підходом лікування СНІДу може виявитися конститутивна експресія ІФН- β клітинами - мішенями ВІЛ. Показано, що макрофаги, які походять від CD4⁺-клітин крові, можуть бути ефективно трансдуковані штучно сконструйованим ретровірусним вектором, що містить ІФН- β - кодуючі послідовності. Це, в свою чергу, призводить до появи підвищеної стійкості вказаних клітин по відношенню до інфікування ВІЛ-1. Про це свідчило значне зниження кількості копій ДНК ВІЛ-1 на клітину, а також вивільнення білку p24, що спостерігалось в цьому випадку. Більш того, показано, що трансдукція ІФН- β повністю блокує секрецію запальних цитокінів після інфікування клітин ВІЛ. Конститутивна продукція ІФН- β також сприяє підвищенню синтезу цитокінів Th1-типу — ІЛ-12 та ІФН- γ , а також β -хемокінів. Автори цього дослідження вважають, що трансдукція ІФН- β додатково до інгібіції реплікації ВІЛ підвищує клітинні імунні здатності ВІЛ-інфікованих [13].

Ще одним з перспективних напрямків проти-ВІЛ терапії є застосування препаратів - індукторів ІФН I типу полірибонуклеотидної природи - ларифану (дсРНК фагу f2) та ридостіну (дсРНК дріжджів *S.cerevisiae*) [4], а також амплігену (модифікованій формі poly(1)-poly(C) [22] та poly(A)-poly(U) [14]. До останньої групи проти-ВІЛ препаратів можна віднести і молекулярні комплекси дріжджова РНК-тилорон, які, як встановлено нещодавно, мають здатність пригнічувати репродукцію ВІЛ в умовах *in vitro* [2, 3]. Такі препарати, як вважається зараз, діють не лише шляхом, пов'язаним з системою ІФН організму, але і виявляють безпосередню проти-ВІЛ дію.

Підводячи підсумок наведеного, можна зробити низку висновків, а саме:

— згаданій вище дилемі — застосовувати при ВІЛ-інфекції препарати ІФН, або ж, навпаки, анти-ІФН сироватки, не існує, оскільки дія таких сироваток спрямована проти ендогенного, "зіпсованого" ВІЛ-інфекцією кислотолабільного ІФН- α пацієнта. Більше того, при розробці перспективних терапевтичних проти-ВІЛ стратегій передбачається медикаментозне пригнічення рівнів ендогенного ІФН- α ;

— практично однозначний висновок авторів численних клінічних випробувань препаратів ІФН I типу при ВІЛ-інфекції зроблено на його користь, більш того, бажано у поєднанні з препаратами типу азидотимідину. Однозначний же висновок щодо ефективності анти-ІФН імунізації ВІЛ-інфікованих осіб буде зроблено у близькому майбутньому на основі більш об'ємних розгорнутих клінічних випробувань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воронцова А., Стойка Р., Кудрявцев Ю., Якимович І., Коровін С. Ефективне лікування ларифаном хворих на саркому Капоші супроводжується зниженням рівня трансформуючих факторів росту у сироватці крові // 36. тез першої національної науково-практичної конференції з проблем ВІЛ/СНІД. - К., 1995 - С. 98.
2. Карпов А.В., Антоненко С.В., Барбашева Е.В., Спивак Н.Я. Изучение анти-ВИЧ-активности молекулярного комплекса дрожжевая РНК-тилорон // Вопр. вирусол. - 1997 - Т.42. — №1 - С.17-19.
3. Карпов А.В., Антоненко С.В., Барбашева Е.В., Спивак Н.Я. Изучение механизма ингибирующего действия молекулярных комплексов дрожжевая РНК-тилорон на репродукцию ВИЧ-1 *in vitro* // Бюлл. эксп. биол. мед. - 1998 - Т.126. — №10. — С.433-435.
4. Носик Н.Н., Носик Д.Н., Кузнецова И.В. Ингибирующее действие индукторов интерферона на размножение вируса иммунодефицита человека // Вопр. вирусол. — 1992. — № 2 - С.92-94.
5. Спивак М., Зоценко В., Галинська Т., Кривохатська Л. Система інтерферону при ВІЛ-інфекції // 36. тез першої національної науково-практичної конференції з проблем ВІЛ/СНІД. — К., 1995 — С.71-72.
6. Щегловитова О.Н. Новое о кислотолабильном α -интерфероне // Вопр. вирусологии. — 1999. — Т.44. — №2. — С.52-54.
7. Alston B., Ellenberg J.H., Standiford H.C., Muth K., Martinez A., Greaves W., Kumi J. A multicenter, randomized, controlled trial of three preparations of low-dose oral alpha-interferon in HIV-infected patients with CD4+ counts between 50 and 350 cells/mm³. Division of AIDS Treatment Research Initiative (DATRI) 022 Study Group // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. — 1999. — Vol.22. — P.348-357.
8. Bai Y., Zhao Y., Yu T., Dierich M.P., Chen Y.H. Antibodies to HIV-1 gp41 recognize synthetic peptides of human IFN- α and IFN- β // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2000. — Vol.21. — P.170-172.
9. Begemann F., Jablonowski H. Enhancing the response to interferon-alpha // J. Clin. Virol. — 1999. — Vol.3. — P.1-7.
10. Bizzini B., Volpato I., Lachgar A., Cohen P., Gringeri A. IFN alpha kinoid vaccine in conjunction with tritherapy, a weapon to combat immunopathogenesis in AIDS // Biomed. Pharmacother. — 1999. — Vol.53. — P.87-89.
11. Chahadeh W., Hober D., Chieux V., Alm G., Harvey J., Lion G., Mouton Y., Wattré P. Biological properties of interferon- α produced *Ex vivo* by whole blood of patients infected by human immunodeficiency virus-1 // Scand. J. Immunol. — 1999. — Vol.49. — P.660-666
12. Chahadeh W., Chabou S., Fontier C., Alm G., Lion G., Bocket L., Mouton Y., Wattré P., Hober D. In HIV-1-infected patients, plasma levels of HIV-1 RNA are inversely correlated with IFN- α responsiveness of whole-blood cultures to sendai virus // J. Clin. Virol. — 2000. — Vol.16. — P.123-128.
13. Cremer I., Viellard V., De Maeyer E. Retrovirally mediated IFN- β transduction of macrophages induces resistance to HIV, correlated with up-regulation of RANTES production and down-regulation of C-C chemokine receptor-5 expression // J. Immunol. — 2000. — Vol.164(3). — P.1582-1587.
14. Crust B., Callebaut C., Hovanessian A.G. Inhibition of entry of HIV into cells by poly(A)-poly(U) // AIDS Res. Hum. Retrovirus. — 1992. — Vol. 9. — P. 1087-1090.

15. Davey R.T., Jr., Davey V.J., Metcalf J.A., Zurlo J.J., Kovacs J.A., Falloon J., Polis M.A., Zurich K.M., Masur H., Lane H.C. A phase I/II trial of zidovudine, interferon-alpha, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection // *J. Infect. Dis.* — 1991. — V.164. — P.43-52.
16. Emilie D., Peuchmaur M., Maillot M.C., Crevon M.C., Brousse N., Delfraissy J.F., Dormont J., Galanaud P. Production of interleukins in human immunodeficiency virus-1 replicating lymph nodes // *J. Clin. Invest.* — 1990. — V.86. — P.148-159.
17. Francis M.L., Meltzer M.S., Gendelman H.E. IFN's in the persistence, pathogenesis and treatment of HIV-infection // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* — 1992. — V.8. — P.199-207.
18. Johnston M.I., Hoth D.F. Present status and future prospects for HIV therapies // *Science.* — 1993. — V. 260. — P.1286-1293.
19. Krown S.E., Real F.X., Vadhan-Raj S., Cunningham-Rundles S., Krim M., Wong G., Oettgen H.F. Kaposi's sarcoma and the acquired immune deficiency syndrome. Treatment with recombinant interferon alpha and analysis of prognostic factors // *Cancer.* — 1986. — V.57(8 Suppl). — P.1662-1665.
20. Lane H.C. The role of α -interferon in patients with human immunodeficiency virus infection // *Semin. Oncol.* — 1991. — V.18 (5 Suppl 7). — P.46-52.
21. Laurence J. Immunology of HIV infection: biology of the interferons // *AIDS Res. Hum. Retrovirus.* — 1990. — V.6. — P.1149-1156.
22. Montefiori D.C., Mitchell W.M. Antiviral activity of mismatched double-stranded RNA against human immunodeficiency virus in vitro // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1987. — V. 84. — P.47-56.
23. Odeh M. The role of tumour necrosis factor- α in acquired immunodeficiency syndrome // *J. Intern. Med.* — 1990. — V.228. — P.549-556.
24. Pae Y., Minagawa H., Hayashi J., Kashiwagi S., Yanagi Y. Enhanced IFN-g production in vitro by CD8+ T cells in hemophiliacs with AIDS as demonstrated on the single-cell level // *Clin. Immunol.* — 1999. — V.92. — P.111-117.
25. Piasecki E. Human acid-labile interferon alpha // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* — 1999. — V.47 — P.89-98.
26. Pitha P.M. Multiple effects of interferon on the replication of human immunodeficiency virus type 1 // *Antiviral Res.* — 1994. — V.24. — P.205-219.
27. Shearer W.T., Kline M.W., Abramson S.L., Fenton T., Starr S.E., Douglas S.D. Recombinant human g-interferon in human immunodeficiency virus-infected children: safety, CD4(+)-lymphocyte count, viral load, and neutrophil function (AIDS Clinical Trials Group Protocol 211) // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 1999. — V.6. — P.311-315.
28. Vadhan-Raj S., Wong G., Gnecco C., Cunningham-Rundles S., Krim M., Real F.X., Oettgen H.F., Krown S.E. Immunological variables as predictors of prognosis in patients with Kaposi's sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome // *Cancer Res.* — 1986. — V.46. — P.417-425.
29. Vogel S.N., Fertsch D. Endogenous interferon production by endotoxin-responsive macrophages provides an autostimulatory differentiation signal // *Infect. Immun.* — 1984. — V.45. — P.417-423.
30. Yabrov A. It is hazardous to treat HIV patients with interferon- α // *Med. Hypotheses.* — 2000. — V.54. — P.131-136.

УДК 616. 9. 578. 826. 6 / 615. 07-37

Карпов А.В., Антоненко С.В., Барбашева О.В., Шербинская А.М., Спивак Н.Я.

ВИЧ-инфекция, СПИД и препараты интерферонов: теоретические и практические аспекты применения

Приведен сравнительный анализ данных относительно влияния интерферонов разных типов на течение ВИЧ-инфекции и СПИДа. Наведены данные о позитивном действии препаратов экзогенного интерферона при ВИЧ-инфекции. Отмечается негативная роль эндогенного кислотолабильного интерферона при патогенезе ВИЧ-инфекции, приводятся характеристики такого интерферона. Исходя из этого сделано заключение о необходимости поиска путей терапевтического вмешательства в течение ВИЧ-инфекции при помощи как введения препаратов экзогенного интерферона и его индукторов, так и применения антитисывороток против эндогенного интерферона.

UDK 616. 9. 578. 826. 6 / 615. 07-37

Karpov O.V., Antonenko S.V., Barbasheva Ye.V., Shetherbinskaya A.M., Spivak N.Ya.

HIV-infection, AIDS and interferons preparations: theoretical and practical aspects of application

In present publication a comparative data analysis of influence of interferons of different types on HIV-infection development and AIDS course is suggested. The information about the positive influence of exogenous interferon under HIV infection is given. The negative role of endogenous acid-labile interferon in initiated HIV pathogenesis is revealed and characteristics of such interferon are described. On the base of all data we suggest the conclusion about the expediency of the search of the ways for the therapeutic influence on the HIV-infection development by means of the exogenous interferon and its inducers use as well as use of anti-sera against the endogenous onterferon.