

# ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИНДУКТОРАМИ ИНТЕРФЕРОНА ЦИТОКИНОВЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ГЕНИТАЛЬНОМ ГЕРПЕСЕ

И. А. Шперлинг<sup>1</sup>, А. И. Венгеровский<sup>2</sup>, Н. В. Шперлинг<sup>2</sup>

Исследован уровень цитокинов в крови 111 женщин в возрасте от 18 до 56 лет с рецидивирующим генитальным герпесом, вызванным вирусом простого герпеса 1 или 2 типа, частотой рецидивов 6–9 в год, лечившихся индукторами интерферона йодантипирином, циклофероном и амиксином в комплексе с базовой терапией ацикловиром. Установлено, что в крови у больных с клиническим эффектом лечения (снижение частоты рецидивов) через 1,5–3 мес после начала приема препаратов повышался уровень цитокинов неспецифического иммунного ответа ( $\alpha$ -интерферон,  $\beta$ -интерферон, фактор некроза опухолей- $\alpha$ ) и Th1 профиля ( $\gamma$ -интерферон, интерлейкин-2), снижалась концентрация интерлейкина-10. Особенностью действия йодантипирина явилось сравнительно большее повышение в крови уровня  $\beta$ -интерферона, циклоферона — уровня фактора некроза опухолей- $\alpha$ , амиксина — уровня  $\gamma$ -интерферона. При отсутствии клинического эффекта индукторы интерферона незначительно и кратковременно (только через 1,5 мес после начала приема препаратов) повышали в крови содержание провоспалительных цитокинов ( $\alpha$ -интерферон,  $\gamma$ -интерферон, интерлейкин-2) при стабильно высоком уровне интерлейкина-10.

**Ключевые слова:** индукторы интерферона, генитальный герпес, цитокины, циклоферон

### ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость герпесвирусной инфекцией гениталий (ГВИ, генитальный герпес) продолжает увеличиваться и представляет социальную и медицинскую проблемы. Генитальный герпес характеризуется склонностью к латентному течению и рецидивированию, вызывает осложнения беременности и родов, инфекции плода, онкологические заболевания половых органов [6, 14].

Вирусная этиология ГВИ (возбудитель инфекции — вирус простого герпеса 1 и 2 типа) обуславливает нарушение механизмов иммунной защиты, персистенцию и рецидивирование инфекции. Вирусы герпеса обладают тропизмом к клеткам иммунной системы, изменяя продукцию провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов. При длительности инфекционного процесса от 1 до 3 лет в крови больных ГВИ повышается концентрация провоспалительных цитокинов [фактор некроза опухолей (ФНО)- $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6], снижается концентрация ИЛ-4 и интерферонов (ИФН), уменьшается резервная способность моноцитов продуцировать ИЛ-2 и ИЛ-12 за счёт истощения потенциальной клеточной реактивности. Указанные изменения приводят к подавлению противовирусных клеточных механизмов иммунной системы хозяина [2, 3, 6].

Таким образом, в патогенез реактивации латентной ГВИ вовлечены система ИФН и каскад цитокинов, что снижает контроль над репликацией вирусов, вызывая манифестацию или рецидив заболевания. В связи с этим влияние на цитокиновое звено иммунитета должно быть эффективным в плане лечения и профилактики рецидивов генитального герпеса. Вместе с тем применение в клинической практике иммуномодуляторов и препаратов ИФН не решило проблему рецидивирования ГВИ, что потребовало поиска новых подходов к фармакологической коррекции иммунных нарушений. Перспективными оказались индукторы ИФН, стимулирующие продукцию иммунокомпетентными клетками эндогенных ИФН — основных факторов неспецифической противовирусной защиты и медиаторов межклеточных взаимодействий в системе иммунитета. С этой точки зрения индукторы ИФН дают начало цепочке: индукция — продукция — эффект, оказывая долговременное противовирусное действие [11, 12]. В свою очередь известно, что использование иммунокорректоров без оценки показателей иммунитета, дифференцированного подбора препаратов и контроля их действия малоэффективно, может усилить иммунную дисфункцию или гипореактивность отдельных звеньев иммунитета вследствие неадекватной стимуляции [1]. В связи с этим изучение особенностей влияния индукторов ИФН на цитокиновое звено иммунитета при генитальном герпесе является актуальным, что явилось целью нашего исследования.

<sup>1</sup> ФГОУ ВПО «Томский военно-медицинский институт Минобороны РФ», Томск, 634041, просп. Кирова, 49.

<sup>2</sup> ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава», Томск, 634050, ул. Московский тракт, 2. E-mail: shperling@mail.tomsknet.ru

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 111 женщин с рецидивирующей формой ГВИ гениталий, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ) 1 или 2 типа в возрасте от 18 до 56 лет, которые были осведомлены об условиях исследования и дали добровольное согласие на участие в нем (заключение этического комитета Сибирского государственного медицинского университета № 713 от 28.01.2006 г.). Верификация диагноза основывалась на жалобах, анамнезе, данных общего и локального гинекологического статуса, наличии в соскобах с пораженных тканей ВПГ 1 или 2 типа, идентифицированных методом полимеразной цепной реакции с помощью тест системы Герпол (“Литех”, Россия). Длительность заболевания составляла от 1 до 6 лет, в течение предыдущего года было 6–9 рецидивов генитального герпеса. В исследование не включали больных с сопутствующим течением сифилиса, гонореи, хламидиоза, трихомониаза, с хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии декомпенсации или принимавших иммунодепрессивные препараты в течение предыдущих 6 мес.

Пациентки были распределены на 4 группы в зависимости от лечения: 27 женщин (группа А) принимали йодантипирин (“Наука Техника Медицина”, Россия) внутрь в таблетках по 300 мг 3 раза в день в течение 2 дней, затем 200 мг 3 раза в день в течение 2 дней, 100 мг 3 раза в день 5 дней, 100 мг 1 раз в день на протяжении 60 дней, режим разработан в процессе предварительных исследований [9]; 24 женщины (группа Б) принимали циклоферон (ООО “НТФФ” “ПОЛИСАН”, Россия) в мышцу 2 мл раствора 1 раз в день в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 29-й дни лечения; 26 женщин (группа В) принимали амиксин (“Мастерлек”, Россия) внутрь в таблетках по 250 мг 1 раз в день 2 дня, затем по 125 мг через день в те-

чение 12 дней; 34 женщины (группа сравнения) получали ацикловир внутрь в таблетках по 400 мг 3 раза в день в течение 7 дней без индукторов ИФН. Режимы назначения циклоферона, амиксина и ацикловира соответствуют инструкциям по медицинскому применению.

Эффективность лечения оценивали по данным клинико-лабораторных показателей: уменьшению числа рецидивов на 30 % и более в течение 1 года после начала лечения, содержанию в крови  $\alpha$ -ИФН,  $\gamma$ -ИФН, ФНО- $\alpha$ ,  $\beta$ -ИФН, ИЛ-2, ИЛ-10, определенных методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью соответствующих наборов реагентов Альфа-Интерферон-ИФА-Бест, Гамма-Интерферон-ИФА-Бест, Альфа-ФНО-ИФА-Бест (“Вектор Бест”, Россия), HuINF- $\beta$ , IL-2, IL-10 (“BioSource International”, США) до лечения, через 1,5 и 3 мес после начала терапии. Для сравнительной оценки содержания цитокинов в крови больных были исследованы соответствующие показатели у 15 практически здоровых женщин в возрасте от 22 до 31 года, составивших группу здоровых доноров.

Результаты обработаны статистически с использованием *t*-теста Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Достоверность различий считали значимой при  $p < 0,05$ . В таблицах числовые значения представлены в виде  $X \pm m$ , где  $X$  — среднее значение,  $m$  — ошибка среднего значения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование состояния системы цитокинов показало, что в крови у больных генитальным герпесом, по сравнению с соответствующими значениями у здоровых доноров, снижалось содержание  $\alpha$ -ИФН,  $\beta$ -ИФН,  $\gamma$ -ИФН, ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$  в 5,7; 3; 9,2; 3,6 и 4 раза соответственно; повышался уровень ИЛ-10 в 6,5 раза (табл. 1).

Таблица 1. Содержание цитокинов в крови больных рецидивирующим генитальным герпесом при эффективном лечении индукторами интерферона,  $X \pm m$

Показатель	Группы				
	До лечения	А	Б	В	Сравнения
$\alpha$ -ИФН, пг/мл	$2,6 \pm 0,4^+$	$10,5 \pm 1,3^{*##+}$	$9,0 \pm 1,3^{*##+}$	$9,9 \pm 1,3^{*##+}$	$5,1 \pm 0,6^{*+}$
		$14,2 \pm 1,6^{*##}$	$4,1 \pm 0,5^+$	$7,0 \pm 0,8^{*##+}$	$4,7 \pm 0,5^{*+}$
$\beta$ -ИФН, пг/мл	$1,1 \pm 0,2^+$	$12,7 \pm 2,2^{*##+}$	$1,1 \pm 0,2^+$	$1,0 \pm 0,2^+$	$1,3 \pm 0,2^+$
		$3,6 \pm 0,6^{*##}$	$1,6 \pm 0,3^+$	$1,1 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2^+$
$\gamma$ -ИФН, пг/мл	$1,8 \pm 0,3^+$	$16,8 \pm 1,5^{*##}$	$12,4 \pm 1,3^{*##+}$	$20,6 \pm 2,1^{*##}$	$7,1 \pm 0,6^{*+}$
		$13,1 \pm 1,4^{*##}$	$8,7 \pm 1,4^{*##+}$	$10,5 \pm 1,5^{*##}$	$5,4 \pm 0,5^{*+}$
ИЛ-2, пг/мл	$3,2 \pm 0,5^+$	$10,3 \pm 1,2^{*##}$	$7,9 \pm 1,1^{*##}$	$12,0 \pm 1,5^{*##}$	$5,0 \pm 0,5^+$
		$10,9 \pm 1,3^{*##}$	$6,8 \pm 0,7^{*##+}$	$10,3 \pm 1,4^{*##}$	$4,4 \pm 0,7^+$
ИЛ-10, пг/мл	$46,8 \pm 4,6^+$	$34,7 \pm 3,7^{*##+}$	$37,4 \pm 4,3^{*##+}$	$23,4 \pm 2,8^{*##+}$	$42,1 \pm 4,6^+$
		$21,5 \pm 2,5^{*##+}$	$39,0 \pm 4,2^{*##+}$	$35,0 \pm 3,4^{*##+}$	$43,5 \pm 4,1^+$
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	$4,2 \pm 0,5^+$	$6,8 \pm 0,8^{*+}$	$7,1 \pm 0,9^{*+}$	$5,9 \pm 0,8^+$	$5,5 \pm 0,6^+$
		$10,4 \pm 1,2^{*##+}$	$11,1 \pm 1,4^{*##}$	$11,3 \pm 1,2^{*##}$	$6,7 \pm 0,5^{*+}$

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: в числителе / знаменателе представлены данные через 1,5 мес/3 мес после начала лечения; \* / # / + — достоверность различий ( $p < 0,05$ , *t*-тест) относительно соответствующих значений до лечения / у пациенток в группе сравнения / у здоровых доноров; цитокинограмма крови здоровых доноров:  $\alpha$ -ИФН —  $15,3 \pm 1,1$  пг/мл,  $\beta$ -ИФН —  $3,0 \pm 0,6$  пг/мл,  $\gamma$ -ИФН —  $17,5 \pm 1,4$  пг/мл, ИЛ-2 —  $11,9 \pm 1,3$  пг/мл, ИЛ-10 —  $7,2 \pm 1,1$  пг/мл, ФНО- $\alpha$  —  $16,1 \pm 1,8$  пг/мл; А / Б / В — подгруппы пациенток, принимавших йодантипирин / циклоферон / амиксин.

Таблица 2. Содержание цитокинов в крови больных рецидивирующим генитальным герпесом при неэффективном лечении индукторами интерферона,  $X \pm m$ 

Показатель	Группы				
	До лечения	А	Б	В	Сравнения
$\alpha$ -ИФН, пг/мл	$2,6 \pm 0,5^+$	$6,1 \pm 0,5^{* \#}$ $3,2 \pm 0,5^+$	$4,0 \pm 0,4^+$ $2,5 \pm 0,5^+$	$3,7 \pm 0,3^+$ $2,9 \pm 0,4^+$	$3,2 \pm 0,5^+$ $2,6 \pm 0,3^+$
$\beta$ -ИФН, пг/мл	$1,1 \pm 0,2^+$	$3,5 \pm 0,2^+$ $2,0 \pm 0,2^+$	$1,3 \pm 0,2^+$ $1,2 \pm 0,2^+$	$1,1 \pm 0,2^+$ $1,0 \pm 0,2^+$	$1,0 \pm 0,2^+$ $1,0 \pm 0,2$
$\gamma$ -ИФН, пг/мл	$2,0 \pm 0,4^+$	$7,1 \pm 0,7^{* \# \#}$ $3,6 \pm 0,5^{\# \#}$	$5,9 \pm 0,5^{* \# \#}$ $2,6 \pm 0,4^{\# \#}$	$7,9 \pm 0,6^{* \# \#}$ $2,3 \pm 0,4^{\# \#}$	$1,7 \pm 0,3^+$ $1,8 \pm 0,3^+$
ИЛ-2, пг/мл	$3,3 \pm 0,4^+$	$6,9 \pm 0,4^{* \# \#}$ $3,0 \pm 0,5^+$	$4,0 \pm 0,4^+$ $3,3 \pm 0,4^+$	$4,4 \pm 0,4^+$ $3,2 \pm 0,5^+$	$3,1 \pm 0,4^+$ $2,2 \pm 0,3^+$
ИЛ-10, пг/мл	$44,9 \pm 4,5^+$	$39,3 \pm 5,0^+$ $47,5 \pm 4,5^{\# \#}$	$42,1 \pm 4,1^+$ $44,8 \pm 4,5^{\# \#}$	$40,4 \pm 4,0^+$ $43,1 \pm 5,1^{\# \#}$	$48,5 \pm 5,3^+$ $47,9 \pm 7,4^{* \#}$
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	$4,0 \pm 0,7^+$	$7,8 \pm 0,6^{* \#}$ $5,9 \pm 0,6^+$	$6,1 \pm 0,5^+$ $4,9 \pm 0,5^+$	$5,7 \pm 0,6^+$ $5,1 \pm 0,6^+$	$5,0 \pm 0,7^{* \#}$ $4,3 \pm 0,6^+$

Изменения содержания цитокинов в крови больных свидетельствуют о преобладании иммунного ответа по пути Т-хелперов (Th) 2 типа, неэффективного при вирусных инфекциях, на фоне снижения неспецифической противовирусной защиты.

В крови у пациенток с положительным клиническим эффектом терапии (снижение частоты рецидивов в течение 1 года после начала лечения на 30 % и более) через 1,5 мес и вплоть до 3 мес после начала приема йодантипирина, циклоферона и амиксина повышалась концентрация ИФН I типа ( $\alpha$ -ИФН,  $\beta$ -ИФН), ФНО- $\alpha$  и цитокинов Th1 профиля ( $\gamma$ -ИФН, ИЛ-2) при одновременном снижении уровня ИЛ-10, синтезируемого лимфоцитами Th2 типа (табл. 1).

Были выявлены особенности терапевтического действия индукторов ИФН. Так, к исходу периода наблюдения (через 3 мес после начала лечения) йодантипирин нормализовал в крови содержание  $\alpha$ -ИФН,  $\gamma$ -ИФН и ИЛ-2, в 2 раза снижал уровень ИЛ-10 и в 2,5 раза увеличивал концентрацию ФНО- $\alpha$ . Циклоферон в ранние сроки наблюдения (через 1,5 мес после начала терапии) наиболее положительно влиял на уровень ФНО- $\alpha$ . Амиксин в этот период исследования обладал наиболее выраженным  $\gamma$ -ИФН-стимулирующим эффектом, нормализовал уровень ИЛ-2.

Положительный эффект монотерапии ацикловиром сопровождался менее значительным, по сравнению с лечением индукторами ИФН, повышением в крови содержания  $\alpha$ -ИФН,  $\gamma$ -ИФН и ИЛ-2 при сохраняющемся высоком уровне ИЛ-10 (табл. 1).

При отсутствии терапевтического эффекта индукторов ИФН у больных генитальной ГВИ в крови повышался уровень  $\alpha$ -ИФН,  $\beta$ -ИФН,  $\gamma$ -ИФН, ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ , который возвращался к исходным значениям к окончанию периода наблюдения. Для пациенток группы сравнения, которые получали только ацикловир и не достигли желаемого результата лечения, было характерно снижение в

крови уровня ИЛ-2 и повышение — ИЛ-10, что свидетельствует о сохраняющихся нарушениях в иммунитете (табл. 2).

Анализ результатов исследования показал, что индукторы ИФН йодантипирин, циклоферон и амиксин при генитальном герпесе проявляют выраженную активность в отношении цитокинового звена иммунитета. Восстановление баланса цитокинов неспецифической и специфической противовирусной защиты обуславливает клинический эффект лечения в виде уменьшения частоты рецидивов. Отсутствие реакции системы цитокинов в ответ на воздействие интерфероногенов сопровождалось рецидивированием инфекции. Значимость выявленных изменений для позитивной динамики течения генитального герпеса исходит из физиологических функций изученных цитокинов.

На первой линии защиты организма от вирусов находятся  $\alpha$ -ИФН и  $\beta$ -ИФН — цитокины раннего типа с прямым противовирусным действием за счет подавления внутриклеточной репликации вирусов. Они также активируют натуральные киллеры (NK-клетки) и цитотоксические Т-лимфоциты, участвуют в привлечении в очаг инфекции макрофагов и каскадной активации продукции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18. Макрофаги предотвращают диссеминацию инфекции за счет продукции  $\alpha$ -ИФН и  $\beta$ -ИФН. В итоге на первом этапе вирусного инфицирования локально (в воротах инфекции) протекают три взаимосвязанных события: внутриклеточное ингибирование репродукции вирусов; удаление с помощью NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов инфицированного материала и защита вновь образованным ИФН окружающих незараженных клеток от возможного заражения [3, 15].

$\gamma$ -ИФН является продуктом лимфоцитов Th1 типа и NK-клеток, подавляет репликацию вирусных ДНК и РНК за счет стимуляции образования протеинкиназы, стимулирует макрофаги и NK-клетки, активирует экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости I и II типа, дифференцировку Т-клеток в сторону Th1, презен-

тацию вирусных антигенов с созданием условий для комбинированного цитокинового ответа на репродукцию возбудителей и последующим развитием долговременного иммунитета. Дефицит эндогенного  $\gamma$ -ИФН вызывает поляризацию Th1/Th2 в сторону Th2 и способствует развитию гуморального иммунного ответа, неэффективного при вирусных инфекциях [4, 10].

ИЛ-2 стимулирует дифференцировку лимфоцитов Th, повышает в Т-лимфоцитах свою продукцию и усиливает их цитотоксические свойства, усиливает фагоцитоз и продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами [7].

По данным [8] маркером хронизации герпетического процесса может служить повышенный уровень ИЛ-10. Данный цитокин является продуктом Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, кератиноцитов, ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами, повышает пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов, что в целом снижает эффективность противовирусной защиты организма [5].

ФНО- $\alpha$  индуцирует дифференцировку лимфоцитов Th в Th1, усиливает пролиферацию и функциональную активность цитотоксических лимфоцитов, запускает “цитокиновый каскад” в очаге воспаления, увеличивая продукцию ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10 и  $\gamma$ -ИФН. Данные цитокины повышают экспрессию ФНО- $\alpha$  и его рецептора [7, 13].

## ВЫВОДЫ

1. Для рецидивирующего генитального герпеса характерно нарушение неспецифической противовирусной защиты (снижение содержания в крови  $\alpha$ -интерферона,  $\beta$ -интерферона, фактора некроза опухолей- $\alpha$ ) и специфического клеточно-опосредованного иммунного ответа (снижение содержания в крови  $\gamma$ -интерферона, интерлейкина-2, повышение концентрации интерлейкина-10).

2. Индукторы интерферона йодантипирин, циклоферон и амиксин в комплексе с базовой противогерпетической терапией ацикловиром восстанавливают баланс цитокинов в крови больных генитальным герпесом через 1,5–3 мес после начала лечения, увеличивают период клинической ремиссии.

3. При генитальном герпесе особенностью действия йодантипирина является сравнительно большее повышение в крови уровня  $\beta$ -интерферона, циклоферона — уровня фактора некроза опухолей- $\alpha$ , амиксина — уровня  $\gamma$ -интерферона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Малашенкова, Н. А. Дидковский, А. А. Левко, *Фарматека*, № 1, 118 – 122 (2004).
2. А. Д. Черноусов, Л. В. Пичугина, М. А. Гомберг и др., *Рос. журн. кожных и венерических болезней. Приложение “Герпес”*, № 2, 30 – 33 (2006).
3. А. Е. Шульженко, И. Н. Зуйкова, *Рос. журн. кожных и венерических болезней. Приложение “Герпес”*, № 1, 17 – 19 (2009).
4. Б. В. Пинегин, С. В. Дамбаева, *Иммунология*, **28**(2), 105 – 113 (2007).
5. Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто, пер. с англ., *БИНОМ*, Лаборатория знаний, Москва (2007).
6. *Инфекции, передаваемые половым путем*, В. А. Аковбян, В. И. Прохоренков, Е. В. Соколовский (ред.), Медиа Сфера, Москва (2007).
7. Л. Р. Лебедев, Л. Е. Булычев, И. В. Бабкин и др., *Иммунология*, **28**(3), 143 – 147 (2007).
8. М. В. Мезенцева, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Москва (2006).
9. Н. В. Шперлинг, А. И. Венгеровский, А. В. Зуев, И. А. Шперлинг, Е. Э. Энгель, Е. С. Богданова, 2339377 РФ, *Бюлл. изобр.*, № 33, 12 (2008).
10. Ф. И. Ершов, А. А. Халдин, А. Н. Наровлянский и др., *Рос. журн. кожных и венерических болезней. Приложение “Герпес”*, № 1, 11 – 13 (2009).
11. Ф. И. Ершов, О. И. Киселев, *Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств)*, ГЭОТАР Медиа, Москва (2005).
12. Ф. И. Ершов, *Рос. журн. кожных и венерических болезней. Приложение “Герпес”*, № 1, 5 – 11 (2006).
13. J. Barash, D. Dushnitzki, Y. Barak, et al., *Immunol. Lett.*, **5**(2), 109 – 112 (2003).
14. J. G. Beauman, *Am. Fam. Physician*, **72**(8), 1527 – 1534 (2005).
15. L. J. Malmgaard, S. R. Paludan, *Gen. Virol.*, **84**(2), 2497 – 2500 (2003).

Поступила 16.04.10

## USE OF INTERFERON INDUCERS FOR PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF CYTOKINE DISTURBANCES IN PATIENTS WITH RECURRENT GENITAL HERPES

I. A. Sperling<sup>1</sup>, A. I. Vengerovskii<sup>2</sup>, and N. V. Sperling<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tomsk State Military Medical Institute, pr. Kirova 49, Tomsk, 634041, Russia

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Moskovskii trakt 2, Tomsk, 634050, Russia  
e-mail: shperling@mail.tomsknet.ru

The level of cytokines was studied in the blood of 111 women aged 18 to 56 with recurrent genital herpes caused by herpes simplex virus (HSV) type 1 or 2 (for the frequency of relapses within 6 – 9 year) treated with interferon inducers iodantipyrin, cycloferon and amixin in combination with basic aciclovir therapy. It is found that, in patients with clinical effect of treatment (decrease in the frequency of relapses) the level of cytokines of nonspecific immune response ( $\alpha$ -interferon,  $\beta$ -interferon, tumor necrosis factor- $\alpha$ ) and Th1 profile  $\gamma$ -interferon, interleukin-2) increased and the concentrations of interleukin-10 decreased 1.5 – 3 months after beginning of drug administration. A special feature of drug action for iodantipyrin was a relatively large increase in the blood level of  $\alpha$ -interferon, for cycloferon – in the level of tumor necrosis factor- $\alpha$ , and for amixin – in the level of  $\gamma$ -interferon. In the absence of any clinical effect, interferon inducers produced only small and brief (in 1.5 months after the beginning of treatment) increase in the blood content of proinflammatory cytokines ( $\alpha$ -interferon,  $\gamma$ -interferon, interleukin-2) at a stable high level of interleukin-10.

**Key words:** Interferon inducers, genital herpes, cytokines, cycloferon