

# ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616-085:615.37

## ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЦИТОКИНОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*А. С. Симбирцев*

Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

## ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES OF THE RECOMBINANT CYTOKINE THERAPY IN CLINICAL PRACTICE

*A. S. Simbirtsev*

State Research Institute of Highly Pure Biopreparations of the Federal Medico-Biological Agency, St.-Petersburg, Russia

© А. С. Симбирцев, 2013 г.

Цитокины — это семейство эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, имеющих ряд общих биохимических и биологических свойств, благодаря которым они могут быть объединены в самостоятельную систему регуляции жизнедеятельности организма. Многогранные свойства цитокинов открывают перспективу использования генно-инженерных лекарственных препаратов на их основе для воздействия на течение целого ряда патологических процессов. Развитие данного направления биотехнологии связано с разработкой медицинских препаратов нового поколения, основанной на воспроизводстве структурно-функциональных аналогов биологически активных молекул, синтезируемых клетками организма. В клинической практике существуют два основных направления использования цитокинов: 1) цитокиновая терапия с целью усиления кроветворения, активации защитных реакций организма, в том числе противоопухолевого иммунитета, а также генотерапия для коррекции генетических дефектов в системе цитокинов; 2) антицитокиновая терапия, направленная на блокирование биологического действия эндогенных цитокинов. В настоящее время в мире широко используется ряд препаратов цитокинов, включая эритропоэтин, интерферон-альфа, колониестимулирующие факторы, интерлейкины-1, -2, -7 и некоторые другие, многие из разрабатываемых препаратов проходят разные стадии клинических испытаний. В настоящее время цитокины находят все более широкое применение в клинической практике для лечения широкого круга социально значимых онкологических, инфекционных, иммунодефицитных и других заболеваний. Разработка и внедрение этих препаратов направлены на развитие современных высокотехнологичных подходов оказания медицинской помощи в отечественном здравоохранении.

**Ключевые слова:** цитокины, цитокиноterapia.

Cytokines are the family of endogenous polypeptide mediators ensuring intercellular interaction. Cytokines have some common biochemical and biological properties and can be marked out as a new separate homeostasis regulatory system. Cytokines have huge potential of formation and regulation of defense reactions, and pretend to the role of the most effective medical products affecting all sides of resistance and immunity and also pathology development. Undoubtedly, the future of cytokine therapy is connected with genetically engineered products that can repeat the functions of endogenous regulatory mediators. There are two principal variants of cytokine usage in clinical practice: 1) Cytokine therapy which can be used for hematopoiesis activation, for enhancement of defense reactions including antitumour response, and for gene therapy for the correction of genetic defects in the cytokine system; 2) Anticytokine therapy for inhibition of biological activity of endogenous cytokines. There are some cytokine products registered in the world, including erythropoietin, interferon alpha, colony-stimulating factors, interleukins-1, -2, -7, and some other cytokines. Several products are ongoing clinical trials. There is a promising perspective of cytokine clinical usage for treatment of widespread diseases, including infectious, immunodeficiency and cancer.

**Key words:** cytokines, cytokine therapy.

**Введение.** Цитокины — это семейство эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия. Сейчас известно уже более 250 инди-

видуальных веществ, принадлежащих к системе цитокинов. К цитокинам относятся следующие основные группы эндогенных медиаторов:

- 1) факторы роста и дифференцировки кровяных клеток, в том числе колониестимулирующие факторы;
- 2) интерфероны I, II и III типов;
- 3) интерлейкины с порядковыми номерами от 1 до 37;
- 4) хемокины, дополнительно разделенные на 4 подсемейства;
- 5) семейство фактора некроза опухолей;
- 6) различные остовые факторы;
- 7) другие молекулы.

Классификация цитокинов может проводиться по их биохимическим и биологическим свойствам, а также по типам рецепторов, посредством которых цитокины осуществляют свои биологические функции. В настоящее время разработана структурно-функциональная классификация цитокинов, где учтены основные свойства этих молекул [1].

Несмотря на большое число включенных в систему цитокинов медиаторов, они имеют ряд общих биохимических и биологических свойств, благодаря которым могут быть объединены в самостоятельную систему регуляции. К таким основным свойствам относятся следующие. Цитокины являются полипептидами с молекулярной массой от 5 до 50 кДа, часто гликозилированными, и могут состоять из одной, двух, трех и более одинаковых или разных субъединиц. Для цитокинов характерен в основном индуцибельный тип синтеза, продукция различными по гистогенетическому происхождению типами клеток в разных органах, возможность существования в виде биологически активной мембранной формы, действие через специфические высокоаффинные клеточные рецепторные комплексы, плейотропность и частичная взаимозаменяемость биологического действия. Цитокины воздействуют на клетки различными путями: аутокринно — на клетку, синтезирующую и секретирующую данный цитокин; паракринно — на клетки, расположенные вблизи клетки-продуцента, например в очаге воспаления или в лимфоидном органе; эндокринно — дистантно на клетки любых органов и тканей после попадания в циркуляцию. В последнем случае действие цитокинов напоминает действие гормонов.

Цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции, существующую наряду с нервной и эндокринной системами поддержания гомеостаза, причем все три системы тесно взаимосвязаны и взаимозависимы. По-видимому, формирование системы цитокиновой регуляции эволюционно проходило вместе с развитием многоклеточных организмов и было обусловлено необходимостью образования посредников межклеточного взаимодействия, к которым могут быть причислены гормоны, нейро-

пептиды, молекулы адгезии и некоторые другие. Цитокины в этом плане являются наиболее универсальной системой регуляции, так как они способны проявлять биологическую активность как дистантно после секреции клеткой-продуцентом (местно и системно), так и при межклеточном контакте, будучи биологически активными в виде мембранной формы. Этим система цитокинов отличается от молекул адгезии, выполняющих более узкие функции только при непосредственном контакте клеток. В то же время система цитокинов отличается от гормонов, которые в основном синтезируются специализированными органами и оказывают действие, распространяясь по организму с током крови.

Роль цитокинов в регуляции функций организма может быть разделена на шесть основных составляющих:

- 1) регуляция оплодотворения, эмбриогенеза, закладки и развития органов, в том числе органов иммунной системы;
- 2) регуляция отдельных нормальных физиологических функций, например, конститутивного гемопоеза;
- 3) регуляция защитных реакций организма на местном и системном уровне, включая защиту от всех типов патогенов, поддержание гомеостаза при воздействии внешних и внутренних повреждающих факторов;
- 4) регуляция развития аллергических, аутоиммунных, аутовоспалительных и иных иммунопатологических процессов;
- 5) участие в регуляции опухолевой трансформации клеток, в развитии и метастазировании опухолей;
- 6) регуляция процессов регенерации поврежденных тканей.

Уже одно перечисление основных функций цитокинов указывает на их важнейшую роль в регуляции жизнедеятельности организма и открывает перспективу их использования в качестве лекарственных препаратов для воздействия на течение целого ряда патологических процессов. Движущей силой интенсивного изучения цитокинов всегда была многообещающая перспектива их клинического использования для лечения широко распространенных заболеваний, в том числе инфекционных, аутоиммунных заболеваний и рака.

Цитокины действуют на клетки-мишени в наноконцентрациях, поэтому выделение значимых количеств этих медиаторов для целей лечебного использования практически невозможно. Будущее цитокиновой терапии связано с генно-инженерными препаратами, получаемыми с применением последних достижений биотехнологии. За последние два десятилетия клонированы гены большинства цитокинов и получены рекомбинантные аналоги, полностью

повторяющие биологические свойства природных молекул. Преимущества их применения в качестве лекарственных средств заключаются в следующем:

- 1) индивидуальные, полностью охарактеризованные по биохимическим и биологическим свойствам вещества;
- 2) возможность стандартизации и полной фармакологической характеристики действующего начала;
- 3) отсутствие в производстве компонентов крови (безопасность);
- 4) высокая производительность и снижение стоимости конечного продукта.

Развитие данного направления биотехнологии связано с разработкой медицинских препаратов нового поколения, основанной на воспроизводстве структурно-функциональных аналогов биологически активных молекул, синтезируемых клетками организма. Смысл создания таких препаратов заключается в повторении методами биотехнологии уникальных биологических свойств молекул, сформированных самой природой в течение миллионов лет эволюции и не имеющих равных среди других искусственно конструируемых лекарственных средств.

В клинической практике существуют два основных направления использования цитокинов:

1) цитокиновая терапия для восполнения недостатка эндогенных цитокинов с целью активации защитных реакций организма, усиления кроветворения, в том числе генотерапия для усиления противоопухолевого иммунитета или коррекции генетических дефектов в системе цитокинов;

2) антицитокиновая терапия, направленная на блокирование биологического действия цитокинов и их рецепторов в тех случаях, когда эндогенные цитокины синтезируются в избытке и становятся ключевыми медиаторами развития патологических изменений в органах и тканях, как это происходит при развитии сепсиса, аллергии либо аутоиммунных состояний, например, ревматоидного артрита. Для антицитокиновой терапии применяются специфические антагонисты цитокинов, гуманизированные моноклональные антитела против цитокинов и их клеточных рецепторов, а также химерные рецепторы, связывающие цитокины. Это направление развивается еще более интенсивно, чем сама цитокиновая терапия, и заслуживает специального рассмотрения вне рамок данного обзора.

В настоящее время в мире согласно утвержденным протоколам клинического применения широко используются несколько препаратов цитокинов, многие из разрабатываемых препаратов проходят разные стадии клинических испытаний (табл. 1).

В России также ведутся активные исследования в области разработки новых генно-инженерных био-

препаратов медицинского назначения. Разработаны и зарегистрированы несколько препаратов рекомбинантных цитокинов, включая эритропоэтин, интерфероны альфа и гамма, колониестимулирующие факторы, интерлейкины и их антагонисты и некоторые другие. На сегодняшний день наибольшие успехи в развитии цитокиновой терапии достигнуты в области стимуляции костномозгового кроветворения, борьбы с различными инфекционными заболеваниями и опухолями. Рассмотрим эти основные направления использования лекарственных препаратов на основе рекомбинантных цитокинов.

**Применение цитокинов для стимуляции кроветворения.** Система кроветворения имеет огромное значение в нормальной жизнедеятельности организма и регулируется многими цитокинами, влияющими на пролиферацию и дифференцировку каждого из ростков гемопоэтических клеток на разных этапах созревания, начиная со стволовой клетки. Большинство гемопоэтических факторов специфичны по отношению к клеткам отдельных ростков кроветворения и действуют только на конкретном этапе развития данного ростка. Другие факторы могут влиять на клетки разных ростков на нескольких последовательных этапах их дифференцировки. Сейчас в арсенале врачей есть рекомбинантные цитокины, избирательно регулирующие пролиферацию и дифференцировку различных ростков кроветворения, что позволяет целенаправленно и специфично использовать их для коррекции различных вариантов нарушений кроветворения. Цитокины, ответственные за развитие отдельных ростков кроветворения, перечислены ниже.

Эритропоэз — эритропоэтин.

Тромбопоэз — тромбопоэтин, ИЛ-11.

Миелопоэз — Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-1 $\beta$  и некоторые другие.

Лимфопоэз — ИЛ-7.

**Эритропоэтин.** Регуляция дифференцировки и поддержания функциональной активности эритроцитарного ростка кроветворения является важнейшей функцией, связанной с обеспечением жизнедеятельности организма. В процессе эритропоэза в костном мозге происходит постоянный процесс дифференцировки и пролиферации эритроцитарных предшественников, формирование и выход в циркуляцию зрелых эритроцитов для восполнения выполнивших свою функцию клеток, главная роль которых связана с переносом кислорода из легких в ткани с участием специализированного белка эритроцитов гемоглобина. Прекращение или угнетение этого процесса приводит к необратимым нарушениям деятельности всех органов и систем организма вследствие прекращения их

Таблица 1

## Основные направления клинического использования препаратов цитокинов

Цитокины	Утвержденные протоколы использования	Перспективы клинического применения
ЭПО	Анемии	Стимуляция регенерации тканей, нейропротекция
ИФН- $\alpha$	Вирусные инфекции, рак	Комбинированная терапия в сочетании с другими цитокинами
ИФН- $\beta$	Рассеянный склероз	Аутоиммунные процессы
ИФН- $\gamma$	Гранулематозная болезнь	Инфекционные заболевания, экзема
Г-КСФ	Лейкопении, инфекции	Коррекция иммунодефицита при СПИДе
ГМ-КСФ	Лейкопении	Генотерапия рака
ТПО	Тромбоцитопении	Наработка стволовых клеток
Фактор роста стволовых клеток	—	Наработка стволовых клеток
ИЛ-1 $\beta$	Лейкопении, радиозащита, иммуностимуляция, лечение туберкулеза, заживление ран	Комбинированная терапия рака, инфекционные заболевания, хронический вирусный гепатит С
ИЛ-2	Рак, инфекционные заболевания	Коррекция иммунодефицита при СПИДе
ИЛ-7	—	Активация лимфопоэза, вакцинация
ИЛ-8	—	Заживление ран, трофических язв
ИЛ-10	—	Воспалительные процессы, аллергия
ИЛ-11	—	Тромбоцитопении
ИЛ-12	—	Инфекционные заболевания
ИЛ-15	—	Рак, инфекционные заболевания
ИЛ-21	—	Рак, инфекционные заболевания
ИЛ-24	—	Генотерапия рака
ФНО	—	Комбинированная терапия рака
Эпидермальный ростовой фактор	Заживление ран	Радиозащита
Фактор роста фибробластов	Заживление ран	—
Фактор роста эндотелия сосудов	Заживление ран	Защита эндотелия сосудов от токсических веществ

Примечание: ЭПО — эритропоэтин, ТПО — тромбопоэтин.

снабжения кислородом. Нетрудно представить, насколько важен надежный контроль эритропоэза, не прекращающегося в течение всей жизни человека. Регуляция эритропоэза осуществляется цитокином, стимулирующим созревание эритроцитов и получившим название эритропоэтин (ЭПО).

ЭПО имеет важные особенности синтеза клетками млекопитающих. У взрослых основным местом синтеза ЭПО являются почки, где он синтезируется интерстициальными клетками в области перитубулярных капилляров. Только 10–15% ЭПО синтезируется в печени гепатоцитами и эпителиальными клетками, окружающими центральные вены. В других органах и тканях (мозге, плаценте, селезенке и легких) имеется лишь минимальный уровень экспрессии гена ЭПО. Регуляция экспрессии гена и синтеза ЭПО строится

по принципу отрицательной обратной связи. Экспрессия гена ЭПО запускается в ответ на снижение парциального давления кислорода в тканях и развитие гипоксии, а это происходит в результате снижения переноса кислорода в ткань почки из-за сокращения количества эритроцитов в циркуляции. Таким образом, снижение числа эритроцитов приводит к усилению продукции ЭПО, который попадает в кровь и достигает костного мозга, где стимулирует развитие эритроцитарного ростка кроветворения для восполнения числа зрелых эритроцитов. Эта простая схема регуляции обеспечивает эффективный контроль переноса кислорода в ткани в течение всей жизни.

В нормальных физиологических условиях экспрессия гена ЭПО происходит конститутивно, и сам цитокин постоянно находится в плазме крови в невысо-

ких концентрациях в пределах 10–15 мМЕ/мл. Это обеспечивает поддержание нормального гемопоэза, в ходе которого из костного мозга в периферическую кровь за одну минуту выходят  $1,8 \times 10^9$  ретикулоцитов, что требуется для поддержания  $25 \times 10^{12}$  циркулирующих эритроцитов. Период существования эритроцитов составляет около 120 суток, после чего происходит их утилизация, в основном с помощью макрофагов селезенки. Такая высокая скорость образования эритроцитов может увеличиваться еще в 10–12 раз при серьезных кровопотерях, и это связано с возрастанием уровня экспрессии гена ЭПО в клетках-предшественниках по описанному выше механизму и с ростом его концентрации в плазме до 10 тыс. мМЕ/мл [2].

Генно-инженерный эритропоэтин — один из первых цитокиновых препаратов, вошедших в повседневную клиническую практику, и наиболее широко используемый в настоящее время. Лечение эритропоэтином считается терапией выбора для коррекции анемии у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, когда помимо очистительной функции почек нарушается также способность почечного эпителия синтезировать эритропоэтин. При заместительной терапии таких больных препаратами ЭПО положительный ответ наблюдается в 90–95% случаев. Главный результат применения ЭПО связан с возможностью восстановить собственное кроветворение и компенсировать анемию без переливания донорской крови. Препараты ЭПО также эффективны при травмах и в целом в хирургической и акушерской практике, а также в других областях медицины, где требуется стимуляция кроветворения, например, для лечения анемий, часто сопровождающих онкологические заболевания. Применение ЭПО позволяет поддерживать уровень гемоглобина в крови пациентов на нормальном уровне, повышает их активность и общее качество жизни. Результаты терапии ЭПО могут быть оценены по трем главным показателям:

1. Гематологические:
  - коррекция анемии без переливания крови;
  - исключение переноса вирусных заболеваний;
  - улучшение гемостаза;
  - уменьшение риска иммунизации при гемотрансфузиях.
2. Кардиологические:
  - уменьшение гипертрофии левого желудочка;
  - увеличение толерантности к физическим нагрузкам.
3. Психосоциальные:
  - уменьшение усталости и утомляемости;
  - улучшение работоспособности.

Видимо, роль ЭПО в регуляции гомеостаза можно рассматривать не только с точки зрения основного стимулятора эритропоэза. Рецепторы ЭПО обнаружены кроме эритроидных предшественников также на клетках эндотелия, гладкомышечных клетках, астроцитах, нейронах, клетках почек и слизистой оболочки желудка. В последние годы выяснено, что ЭПО активирует систему фактора роста сосудистого эндотелия и его рецепторов и тем самым стимулирует рост сосудов. Кроме того, важнейшей биологической функцией ЭПО является его тормозящее действие на апоптоз клеток путем активации Bcl-2 и инактивации ферментов каспаз. В результате у ЭПО можно выделить три главных биологических эффекта:

- 1) активация эритропоэза для компенсации кровопотери;
- 2) стимуляция неоангиогенеза для обеспечения посттравматической регенерации тканей;
- 3) блокирование апоптоза для увеличения выживаемости клеток различных тканей с целью максимальных темпов восстановления.

Эти, на первый взгляд, совершенно разнонаправленные активности в итоге складываются в единую систему обеспечения восстановления гомеостаза в случае кровопотери при травмах. При этом одна молекула стимулирует разные физиологические реакции, необходимые для восстановления после травм как на уровне целостного организма (преодоление кровопотери), так и на уровне отдельных органов и тканей. Области применения препаратов рекомбинантного ЭПО в медицине суммированы в табл. 2.

**Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ).** Г-КСФ является главным ростовым фактором для нейтрофильных гранулоцитов, обеспечивая нормальное функционирование системы кроветворения в отношении поддержания необходимого уровня лейкоцитов. Применение Г-КСФ эффективно восстанавливает число гранулоцитов в периферической крови, сниженное в результате высокодозной химиотерапии рака, и препятствует развитию инфекционных осложнений. Г-КСФ может также использоваться в клинической практике для лечения нейтропении у новорожденных, в онкогематологии и для лечения инфекционных заболеваний.

Области применения Г-КСФ:

- лечение лейкопении, вызванной токсичными веществами и радиацией, в том числе:
- восстановление кроветворения в онкологии при терапии опухолей;
- мобилизация стволовых кроветворных клеток для восстановления кроветворения после радиационного облучения и при пересадках костного мозга в онкогематологии;

Таблица 2

## Области применения препаратов рекомбинантного ЭПО в медицине

Области медицины	Показания к применению
Нефрология	Дефицит ЭПО у больных с хронической почечной недостаточностью
Онкология	Анемия у больных, получающих радио- и химиотерапию
Инфекционные болезни	Анемия, вызванная применением ВААРТ у ВИЧ-пациентов
Ревматология	Анемия у больных ревматоидным артритом
Хирургия	Применение ЭПО для уменьшения объема переливаемой крови
Акушерство	Лечение анемии беременных
Неонатология	Лечение анемии недоношенных детей, нейропротекторное действие

— лечение ряда инфекционных заболеваний и сепсиса (мобилизация и активация лейкоцитов).

В настоящее время в клинической практике используются два основных варианта рекомбинантного Г-КСФ человека: негликозилированный Г-КСФ, получаемый в *E.coli*, и гликозилированный Г-КСФ, получаемый из трансформированных клеток СНО (Chinese hamster ovary cells). В последнее время в клинической практике также появился Г-КСФ с пролонгированным действием на основе полиэтиленгликоля, что позволяет уменьшить число введений препарата и улучшить фармакокинетику с достижением более плавной кривой изменения концентрации Г-КСФ в циркуляции [3]. Присоединение углеводов абсолютно не влияет на взаимодействие с рецептором и на биологическую активность. Гликозилированный Г-КСФ имеет лишь несколько лучшую фармакокинетику и больший период полувыведения из кровотока, поэтому при его клиническом использовании могут быть применены несколько меньшие дозировки. Однако эти различия составляют лишь 12–17%, тогда как по клиническим результатам гликозилированный и негликозилированный Г-КСФ ничем не отличаются друг от друга.

Главное направление клинического использования Г-КСФ связано с восстановлением миелопоэза, подавленного в результате проведения химиотерапии рака. Совершенно естественно, что эта область стала основной точкой приложения Г-КСФ в медицине, потому что именно в такой ситуации может наиболее полно быть использован биологический потенциал, связанный с его природным предназначением — стимуляцией костномозгового кроветворения для усиления пролиферации и дифференцировки нейтрофильных гранулоцитов. Осложнения химиотерапии, ведущие к подавлению размножения клеток-предшественников гемопоэза, замедляют их нормальное развитие с возникновением глубокой нейтропении. Без соответствующей коррекции это может привести к невозможности продолжения химиотерапии рака и возникновению инфекционных

осложнений, требующих дополнительного лечения, поэтому препараты Г-КСФ включаются в современные схемы химиотерапии как неотъемлемые составные части комбинированной терапии рака [4].

Результаты нескольких рандомизированных плацебоконтролируемых исследований терапевтической эффективности Г-КСФ, проведенных в рамках клинических испытаний III фазы, показали, что препарат значительно снижал продолжительность лейкопении и способствовал уменьшению выраженности снижения числа лейкоцитов при проведении химиотерапии рака легкого, рака молочной железы и рака яичников с использованием различных химиопрепаратов и их сочетаний: циклофосфамид-адриамицин-этопозид, циклофосфамид-адриамицин-5-фторурацил, доксорубин, таксол. Применение Г-КСФ также статистически достоверно уменьшало частоту инфекционных осложнений у больных, получавших курсы химиотерапии, снижало сроки госпитализации и сокращало курсы антибиотикотерапии.

Важно, что включение Г-КСФ в комбинированную терапию рака позволяет существенно увеличить интенсивность химиотерапии и противоопухолевое действие проводимых схем лечения. Чем раньше начинается профилактическое введение Г-КСФ, тем лучше он предотвращает снижение числа лейкоцитов после химиотерапии, поэтому обычно Г-КСФ назначается через 24 часа после окончания стандартного курса химиотерапии. Назначение Г-КСФ вместе с курсом химиотерапии или до ее окончания нецелесообразно, так как активированные под его влиянием кроветворные клетки становятся мишенью для цитостатического действия химиопрепаратов, что может привести к усугублению миелосупрессии.

Особое место в лечебном использовании Г-КСФ занимают лейкозы. Опухолевые клетки при миелобластных лейкозах экспрессируют рецепторы для Г-КСФ, а пролиферация лейкозных клеток в культуре может быть усилена под действием Г-КСФ. Поэтому применение Г-КСФ при лейкозах вызывает естественные опасения из-за возможности усиления

роста опухолевых клонов. Тем не менее в клинических исследованиях показано, что применение Г-КСФ для коррекции нейтропении, вызванной комбинированной химиотерапией, при остром миелобластном лейкозе приводит к ускорению восстановления числа лейкоцитов, сокращению частоты инфекционных осложнений и не имеет никаких нежелательных воздействий на развитие самого лейкоза. Длительное наблюдение за больными показало, что применение Г-КСФ не влияло на частоту возникновения рецидивов и на продолжительность ремиссий, в то время как уровень выживаемости и частота полных ремиссий были выше в группе пациентов, получавших Г-КСФ. Применение Г-КСФ при миелодиспластическом синдроме привело к дозозависимому увеличению числа нейтрофилов в периферической крови, хотя результаты, полученные при длительном наблюдении за такими больными, требуют дополнительного анализа.

Г-КСФ также успешно применяется при пересадках костного мозга, где показано значительное ускорение восстановления миелопоэза и сокращение продолжительности нейтропении на 7 дней, сопровождающееся снижением числа инфекционных осложнений и сокращением длительности назначения и снижением доз антибиотиков. Г-КСФ обладает способностью стимулировать выход стволовых клеток в периферическую кровь и может быть использован для мобилизации CD34+ стволовых клеток. Костномозговые стволовые клетки в норме в незначительных количествах циркулируют в периферической крови, а после введения Г-КСФ их число на периферии резко возрастает. Циркулирующие в периферической крови стволовые CD34+ клетки являются уникальным источником для пересадок гемопоэтических клеток. Пересадка полученных с помощью Г-КСФ стволовых клеток приводит не только к быстрому восстановлению гранулопоэза, сравнимому с пересадкой костного мозга, но также и к восстановлению тромбоцитопоэза. Эти свойства Г-КСФ находят применение и в детской онкологической практике. При клиническом сравнении различных цитокинов при получении стволовых клеток периферической крови Г-КСФ оказался наиболее эффективным препаратом по сравнению с ГМ-КСФ и ИЛ-3.

Наследственная лейкопения также может корректироваться назначением Г-КСФ. Тяжелая наследственная нейтропения (синдром Костмана) является редко встречающимся наследственным заболеванием, связанным с нарушением нормального созревания нейтрофильных гранулоцитов на уровне промиелоцитов, несмотря на нормальный или даже повышенный уровень эндогенного Г-КСФ в сыворотке. Это состояние характеризуется сниженным числом нейтро-

филов на периферии, частыми опасными для жизни инфекциями, требующими назначения интенсивных курсов антибиотикотерапии. Назначение таким пациентам Г-КСФ приводит к увеличению числа циркулирующих гранулоцитов и к значительному улучшению клинического состояния, что позволяет отменить лечение антибиотиками и снизить заболеваемость до обычного уровня. Наблюдение за этими больными, получавшими лечение Г-КСФ около 5 лет, показало, что постоянное длительное назначение препарата не приводило к каким-либо осложнениям или отрицательным последствиям, в том числе не отмечено формирование аутоантител к Г-КСФ.

Г-КСФ также находит применение в педиатрии, особенно в неонатологии, где он используется для лечения неонатального сепсиса и пневмонии. Назначение Г-КСФ новорожденным с диагнозом «сепсис» в первые три дня после рождения приводило к 3-кратному увеличению числа нейтрофилов в периферической крови и усилению их функциональной активности. Последние клинические исследования Г-КСФ при лечении сепсиса у взрослых показали, что эффективность применения препарата зависит от уровня лейкоцитов в циркуляции. Г-КСФ был эффективен при низких значениях количества лейкоцитов и низком уровне эндогенного Г-КСФ.

В последние годы появились сообщения о клиническом применении Г-КСФ для лечения бактериальных инфекций у взрослых, где увеличение числа лейкоцитов и их активация могут играть важную роль для борьбы с внедрившимся патогеном. В частности, подобные клинические испытания Г-КСФ проводятся при лечении бактериальной пневмонии и ряде других патологий. Полученные результаты указывают на терапевтическую эффективность использования Г-КСФ по сравнению со стандартной терапией, однако высокая стоимость назначения рекомбинантного препарата может в ряде случаев не оправдывать незначительного повышения эффективности лечения. Г-КСФ также стал использоваться для лечения оппортунистических инфекций при СПИДе, особенно в случае бактериемии на фоне продолжительной нейтропении [5, 6].

Среди других цитокинов, используемых для восстановления костномозгового кроветворения после интенсивных курсов химиотерапии, наиболее полно изучено в клинической практике действие колоние-стимулирующего фактора для гранулоцитов и моноцитов (ГМ-КСФ). Рекомбинантный ГМ-КСФ применялся для комбинированной терапии различных опухолей, в том числе при неходжкинских лимфомах, нейробластомах, плоскоклеточном раке легкого. Использование ГМ-КСФ после курса

химиотерапии приводило к уменьшению продолжительности лейкопении, снижению инфекционных осложнений и потребности в антибиотиках, сокращению сроков пребывания в стационаре и также позволяло увеличить дозы химиопрепаратов и улучшить результаты лечения. Основным гематологический эффект после применения ГМ-КСФ заключался в увеличении числа нейтрофильных гранулоцитов, тогда как уровень тромбоцитов оставался на низком уровне. Для стимуляции кроветворения ГМ-КСФ применяется внутривенно или подкожно в дозах 10 мкг/кг в день в течение 7–10 дней [7].

ГМ-КСФ также применяется для комбинированного лечения миелоидных опухолей. При этом не наблюдается никаких проявлений активации роста опухолевых клонов, хотя результаты лечения свидетельствуют о не очень высокой эффективности ГМ-КСФ у данных больных. Также не получено убедительных данных о возможности применения ГМ-КСФ при наследственных нейтропениях, там он явно уступал по эффективности препаратам Г-КСФ. Более обнадеживающие результаты получены при использовании ГМ-КСФ при пересадках костного мозга, где его использование существенно сокращало сроки лейкопении и приводило к увеличению выживаемости больных.

Большое число исследований посвящено изучению возможности применения ГМ-КСФ для коррекции лейкопении и уменьшения частоты инфекционных осложнений у больных СПИДом. Несмотря на стимуляцию кроветворения с увеличением числа зрелых моноцитов, нейтрофилов и эозинофилов, использование ГМ-КСФ не защищало больных от присоединения инфекций. Более того, выяснилось, что ГМ-КСФ усиливает репликацию ВИЧ в моноцитах. В настоящее время ГМ-КСФ успешно применяется при СПИДе только в сочетании с азидотимидином или другими противовирусными препаратами. Применение ГМ-КСФ для лечения инфекционных заболеваний нашло применение при микозах, где показано клиническое улучшение течения заболевания, особенно при сопутствующей нейтропении.

Сравнение препаратов ГМ-КСФ и Г-КСФ свидетельствует о большей клинической эффективности Г-КСФ. В первую очередь это связано с более быстрым увеличением числа гранулоцитов при стимуляции кроветворения, более эффективной мобилизацией стволовых клеток и использованием для лечения более широкого круга заболеваний, включая наследственные нейтропении. Во-вторых, Г-КСФ имеет гораздо меньше побочных эффектов. Токсичность ГМ-КСФ связана с активацией макрофагов и синтезом провоспалительных цитокинов, тогда как Г-КСФ, напротив,

обладает противовоспалительной активностью и индуцирует синтез противовоспалительных факторов, РАИЛ и растворимых рецепторов ФНО.

**Тромбопоэтин (ТПО).** ТПО — гемопоэтический ростовой фактор, стимулирующий образование мегакариоцитов и зрелых тромбоцитов, которые участвуют в процессе свертывания крови. Тромбоцитопении являются серьезным осложнением кровопотерь при травмах и химиотерапии рака при глубоком подавлении костномозгового кроветворения и снижении количества зрелых тромбоцитов. До появления ТПО единственно возможное лечение тромбоцитопении сводилось к переливанию тромбоцитарных концентратов, приготовленных из свежей крови. К сожалению, первые клинические испытания ТПО дали неоднозначные результаты в связи с высокой токсичностью препарата, обусловленной развитием системной воспалительной реакции. Тем не менее сохраняется надежда, что будут найдены адекватные способы применения этого цитокина и подтвердятся экспериментальные данные, что использование рекомбинантного ТПО снижает проявления тромбоцитопении при химиотерапии рака и отменяет необходимость переливания крови. ТПО может также использоваться в клинической практике для лечения тромбоцитопении у новорожденных, при травмах с кровопотерей, в онкогематологии при миелодиспластическом синдроме, для мобилизации стволовых клеток при пересадках костного мозга, лечении тромбоцитопении при СПИДе [8].

**Интерлейкин-7 (ИЛ-7)** служит ростовым фактором для лимфоцитарного ростка кроветворения, стимулирующим развитие Т-, В-лимфоцитов и клеток памяти. Биологическая активность ИЛ-7 человека главным образом связана с его действием как ростового фактора для предшественников Т-лимфоцитов. ИЛ-7 может быть отнесен к цитокинам, в большей степени активирующим клеточный иммунитет. Это дополняется также и тем, что ИЛ-7 усиливает формирование цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров. Ключевая роль ИЛ-7 в регуляции иммунитета подтверждена открытием у человека одного из вариантов тяжелого комбинированного иммунодефицита, обусловленного мутацией в гене  $\alpha$ -цепи рецептора ИЛ-7, приводящей к выключению его биологического действия [9]. У лиц с такими генетическими дефектами развивается иммунодефицитное состояние в результате почти полного отсутствия зрелых Т-лимфоцитов на фоне нормальных количеств В-лимфоцитов и НК-клеток.

У больных с ВИЧ-инфекцией уровни ИЛ-7 в плазме отрицательно коррелировали с числом Т-лимфоцитов периферической крови, возрастая при



снижении количества Т-клеток. Отмечено также увеличение концентрации ИЛ-7 в циркуляции при других заболеваниях, сопровождающихся лимфопенией [10]. В связи с этим ИЛ-7 потенциально может использоваться в клинической практике для коррекции лимфопении, вызванной инфекционными заболеваниями, химиотерапией либо другими причинами [11].

Клиническое применение ИЛ-7 возможно по следующим основным направлениям:

- 1) коррекция лимфопении различного происхождения;
- 2) лечение иммунодефицитных состояний;
- 3) терапия инфекционных заболеваний (вирусные инфекции, микозы и др.);
- 4) коррекция Т-клеточного иммунодефицита при СПИДе;
- 5) адъювант для вакцинации, в том числе в случае использования противоопухолевых вакцин.

**Фактор роста эндотелия сосудов** (vascular endothelial growth factor, VEGF) — стимулятор пролиферации и функциональной активности клеток эндотелия сосудов. Перспективным является создание рекомбинантного препарата для лечения последствий токсического воздействия на эндотелий сосудов, включая профессиональные факторы на вредных производствах, а также для усиления регенерации и восстановления тканей при травмах. На основе гена VEGF могут быть также разработаны инновационные генно-инженерные антагонисты, обладающие свойством подавления роста сосудов. Препараты такой направленности являются аналогами бевацизумаба/Авастина (антитела против VEGF), применяемого в терапии рака и входящего в группу наиболее востребованных и продаваемых противоопухолевых средств.

**Применение цитокинов для лечения инфекционных заболеваний.** В целом при цитокинотерапии инфекционных заболеваний следует учитывать следующие положения.

1. Цитокины не обладают прямой антимикробной активностью. Механизм их действия связан с активацией защитных реакций путем стимуляции в первую очередь врожденного, а затем и приобретенного иммунитета.

2. Цитокины, чьи рекомбинантные аналоги используются для терапии, сами синтезируются клетками организма в ответ на проникновение в ткани патогенов. Однако иногда их количества недостаточно, чтобы справиться с инфекцией, особенно на фоне вторичных иммунодефицитных состояний, когда низкий уровень синтез цитокинов отражает общее состояние сниженной иммунологической реактивности. Принцип лечения препаратами цитокинов

в данном случае заключается в усилении действия эндогенных цитокинов путем введения в организм рекомбинантных аналогов.

3. При ряде бактериальных инфекций наблюдается дисбаланс синтеза эндогенных цитокинов либо их избыточная продукция, например, при развитии сепсиса и септического шока. В этом случае обязательно нужно учитывать, что цитокины из защитных медиаторов могут превратиться в медиаторы патологических изменений в тканях и гибели организма.

4. Лечение инфекционных заболеваний цитокинами наиболее эффективно в виде комбинированной терапии при сочетании препаратов цитокинов с антибиотиками, противовирусными препаратами либо иной специфической химиотерапией.

**Препараты интерферона-α (ИФН-α).** Раньше других для лечения вирусных инфекций стали применяться естественные, а затем и рекомбинантные препараты ИФН-α, которые сейчас включены в протоколы лечения ряда широко распространенных заболеваний человека [12]. В настоящее время препараты ИФН-α используются в медицине по двум главным направлениям: 1) лечение различных вирусных заболеваний, 2) лечение некоторых форм опухолей [13]. Существует множество разновидностей лекарственных препаратов ИФН-α, среди которых наибольшим преимуществом обладает интерферон α-2b, так как эта форма ИФН вызывает минимальный рост титра нейтрализующих аутоантител при длительных либо повторных курсах лечения, обеспечивая достижение длительного терапевтического эффекта ИФН. ИФН-α успешно применяется для лечения следующих вирусных инфекционных заболеваний.

Острые вирусные инфекции: грипп, ОРВИ, вызванные различными типами вирусов, корь, эпидемический паротит, инфекционный мононуклеоз, бешенство и другие.

Хронические вирусные инфекции: вирусные гепатиты В, С и D, папилломавирусные заболевания (остроконечные кондиломы, папилломатоз гортани), различные герпетические поражения, в том числе цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ), ВИЧ-инфекция [14–16].

Для лечения хронического вирусного гепатита С используется длительная высокодозовая терапия ИФН-α. При этом суточная доза в зависимости от состояния пациента может колебаться от 3 млн МЕ до 6 млн МЕ в сутки и более при парентеральном введении 3 раза в неделю. Длительность курсового лечения составляет от 6 мес до 1,5 лет. Лечение необходимо проводить под обязательным биохимическим контролем уровня АСТ, АЛТ и вирусной нагрузки с помо-

цью ПЦР-диагностики. Разработанные и применяемые сегодня схемы терапии ИФН в сочетании с рибавирином дают полный вирусологический ответ, означающий эрадикацию вируса, в 70–80% случаев при 2 или 3 генотипе и в 40–50% — при первом генотипе вируса [17]. В «золотой стандарт» лечения хронического вирусного гепатита С входит применение препаратов рекомбинантного ИФН- $\alpha$ , особенно пегилированных препаратов интерферона с пролонгированным действием. Присоединение интерферона к полимерному носителю в несколько раз увеличило время циркуляции препарата в организме и лишь незначительно снизило биодоступность интерферона. В результате удалось добиться сокращения числа парентеральных введений препарата до одного раза в неделю, а главное, получить более плавную фармакокинетическую кривую, обеспечивающую постоянно высокую концентрацию интерферона в организме.

В чем заключается преимущество интерферонов перед другими противовирусными препаратами? Во-первых, на клеточном уровне ИФН- $\alpha$  обладает биологической противовирусной активностью в отношении практически всех типов ДНК и РНК вирусов, запуская в клетках программу синтеза антивирусных белков и других защитных факторов [18]. Во-вторых, на уровне организма биологическое действие интерферонов, как и многих цитокинов, плеiotропно. ИФН- $\alpha$  проявляет четыре главных вида биологической активности:

1) прямое противовирусное действие за счет блокирования транскрипции;

2) подавление пролиферации клеток — основа противовирусной активности в отношении онкогенных вирусов;

3) активация функций естественных или натуральных киллерных (НК) клеток, важнейших компонентов врожденного иммунитета, лизирующих вирус-инфицированные клетки;

4) усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса. Именно эти молекулы участвуют в представлении вирусных антигенов Т-лимфоцитам киллерам, и за счет этого происходит усиление приобретенного противовирусного иммунитета.

Таким образом, одна молекула ИФН- $\alpha$  активирует различные стороны развития защитных реакций против вирусов: оказывает прямое противовирусное действие, а также стимулирует реакции врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета. Результат — вовлечение всех возможных противовирусных механизмов в организацию единой защитной реакции организма против внедрившегося вируса. Этим ИФН- $\alpha$  выгодно отлича-

ется от большинства противовирусных химических препаратов, обладающих лишь отдельными типами противовирусного действия, обычно в отношении узкого круга тех или иных вирусов.

Одним из наиболее перспективных способов клинического применения ИФН- $\alpha$  может быть его использование для местного применения при лечении больных ОРВИ (острым назофарингитом) в эпидемический период. По своей социальной значимости, огромному ущербу, наносимому здоровью населения и экономике страны, острые респираторные вирусные инфекции находятся на первом месте среди всех болезней человека [19]. Заболеваемость ОРВИ составляет до 90% инфекционной патологии. Ущерб, наносимый здоровью населения этими инфекциями, огромен. Ежегодно сотни людей умирают от гриппа или сопутствующих ему осложнений. Для всех ОРВИ характерны разнообразные осложнения в виде бронхитов, синуситов, пневмоний, что делает эти инфекции потенциально опасными для жизни. Несмотря на многообразие лекарственных средств, грипп и ОРВИ остаются практически неконтролируемыми заболеваниями из-за высокой изменчивости антигенной структуры, вирулентности циркулирующих вирусов и быстро развивающейся резистентности вирусов к применяемым препаратам.

Ранее в распоряжении врача имелись только разнообразные симптоматические средства, которые устраняли проявления болезни, существенно не влияя на ее причину — вирус. Современный подход предполагает смещение акцента в сторону профилактики и стимуляции естественного иммунитета. Тем не менее, имеющиеся в арсенале врача противовирусные препараты действуют только на вирус гриппа. Что же касается других респираторных инфекций: всевозможных риновирусов, аденовирусов, респираторно-синцитиальных вирусов и вирусов парагриппа, для их лечения данные средства не предназначены. Именно в этом случае может быть реализовано свойство ИФН подавлять размножение любого типа вируса, что очень важно при отсутствии на практике возможности быстро определить, какой тип вируса вызвал конкретную эпидемическую вспышку.

В настоящее время препараты ИФН- $\alpha$  в виде капель, спрея и аэрозольной формы для местного интраназального применения разработаны и прошли клинические исследования, которые подтвердили их высокую эффективность. В качестве примера можно привести результаты применения аэрозольной формы препарата рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b для лечения больных с ОРВИ в эпидемический период [20]. При проведении данного исследования учитывались следующие критерии включения: больные

с диагнозом ОРВИ в остром периоде болезни (на 1–2-й день от начала заболевания), средней степени тяжести, отсутствие осложнений. Применение препарата в дозе 10 000 МЕ/мл начиналось в день обращения пациента по 1 дозе в каждую половину носа через каждые 2 часа, исключая время сна. Курс лечения составлял 3–5 дней. Оценка клинической эффективности исследуемого препарата осуществлялась на основании динамики наступления субъективного (исчезновения жалоб на недомогание, слабость, головной боли) и объективного улучшения (нормализация температуры, исчезновения катарального синдрома, определяемого при эндовидеоскопическом исследовании ЛОР-органов), отсутствия осложнений. Согласно полученным результатам (табл. 3), наблюдались выраженная тенденция к ускорению купирования всех основных симптомов ОРВИ, значитель-

мони, гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов, сердечно-сосудистые осложнения).

Таким образом, использование в топической терапии больных ОРВИ с интоксикационным синдромом аэрозольной формы рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b привело к снижению проявлений интоксикационного и катарального синдромов, обеспечивая более легкое течение и сокращение сроков заболевания в среднем на 3 дня по сравнению с традиционными методами терапии. У определенной части больных ОРВИ это может на 2–3 дня сократить сроки амбулаторного и стационарного лечения и с учетом распространенности данной патологии дать существенный экономический эффект. В масштабах страны только сокращение сроков пребывания на больничном листе по поводу ОРВИ и их осложнений может дать экономию в миллиарды рублей.

Таблица 3

**Результаты применения аэрозольной формы препарата рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b для лечения больных с ОРВИ в эпидемический период**

Симптомы ОРВИ	Сроки купирования симптомов ОРВИ, сут	
	лечение аэрозольным ИФН (n=30)	контрольная группа (n=30)
Субъективные симптомы (слабость, головные и мышечные боли)	2–3	5
Лихорадка	2–3	4–6
Катаральный ринит	2–3	5–8
Фарингит	2–3	4–5

**Перспективы клинического использования ИЛ-1.** Интерлейкин-1 (ИЛ-1) служит медиатором осуществления защитных реакций и восстановления нарушенного гомеостаза. В этой связи наиболее привлекательной в терапевтическом отношении является способность ИЛ-1 стимулировать подавленное в результате воздействия радиации и химиопрепаратов кроветворение и повышать иммунологическую реактивность при вторичных иммунодефицитных состояниях на фоне инфекционных заболеваний, местных гнойно-воспалительных процессов и при нарушениях регенерации (табл. 4).

По сути биологического действия ИЛ-1 $\beta$  является полифункциональным медиатором с плеiotропной активностью, затрагивающей клетки многих органов и тканей организма человека. Несмотря на такое разнонаправленное действие, все его проявления связаны с достижением одной главной цели — мобилизации защитных сил организма на борьбу

Таблица 4

**Биологические свойства ИЛ-1, используемые в клинической практике для цитокинотерапии заболеваний человека**

Биологические свойства ИЛ-1	Направления клинического использования
Активация костномозгового кроветворения	Коррекция лейкопении после интенсивной химиотерапии и радиотерапии при комбинированной терапии рака. Мобилизация стволовых клеток. Радиозащита
Иммуностимулирующее действие	Лечение инфекционных заболеваний. Лечение хронических гнойно-воспалительных процессов. Усиление противоопухолевого иммунитета
Ранозаживляющее действие	Лечение ран, ожогов, пролежней, трофических язв

ное уменьшение сроков нормализации общего состояния, отсутствие тяжелых осложнений (пнев-

с внедрившимся патогеном и на восстановление структуры поврежденных тканей [21].

ИЛ-1 может использоваться в клинической практике двумя способами: местно и системно. Местное применение имеет преимущества, обеспечивая адресную доставку лекарственного препарата и возможность использования более высоких дозировок, которые могут дать ряд побочных эффектов при системном применении, например повышение температуры тела. Местное применение очень эффективно для стимуляции процессов регенерации поврежденных тканей при длительно не заживающих инфицированных ранах и трофических язвах кожи [22] и при повреждении слизистой оболочки желудка [23]. Тем не менее, при системном введении подобранных физиологических доз рекомбинантного ИЛ-1 $\beta$  проявляются все стороны его активности, и, видимо, с этим связана высокая клиническая эффективность применения препарата. При подавленном кроветворении введение ИЛ-1 $\beta$  вызывает не только активацию нескольких ростков гемопоэза, но и стимуляцию функциональной активности лейкоцитов. Именно поэтому введение ИЛ-1 не только восстанавливает число лейкоцитов, но и способствует более эффективной борьбе с возможными инфекциями, что особенно важно на фоне лейкопении, вызванной цитостатической терапией [24]. Таким образом, введение в организм рекомбинантного цитокина, обладающего разнонаправленной активностью, очень выгодно в плане лечебного усиления сразу нескольких механизмов защиты и восстановления.

Это проявляется и при лечении других патологических процессов. При лечении инфекционных заболеваний ИЛ-1 $\beta$  стимулирует различные механизмы осуществления противoinфекционной защиты, связанные с усилением функций врожденного иммунитета, а также активацией специфического иммунитета. Под влиянием ИЛ-1 $\beta$  происходит увеличение количества лейкоцитов, нужных для борьбы с патогеном, активируется синтез острофазовых белков в печени, повышается температура, способствующая более эффективному протеканию защитных реакций, а также происходит целый ряд нейроэндокринных изменений, поэтому ИЛ-1 $\beta$  эффективен в лечении инфекций, вызванных различными типами бактерий, вирусами и другими патогенами. ИЛ-1 $\beta$  обеспечивает комплексную всестороннюю активацию всех без исключения существующих в организме путей развития противoinфекционной защиты. Благодаря этим свойствам ИЛ-1 $\beta$  служит также эффективным адъювантом при вакцинации [25]. Все это выгодно отличает лекарственные препараты на основе рекомбинантного ИЛ-1 $\beta$  от других иммуностимуляторов.

Противoinфекционная защита — главное предназначение ИЛ-1 $\beta$ . Поэтому одним из наиболее эффек-

тивных путей клинического использования препарата рекомбинантного ИЛ-1 $\beta$  является лечение гнойно-воспалительных процессов у больных хроническим гнойным риносинуситом [26, 27], хроническим тонзиллитом [28], гнойными отитами [29], эмпиемой плевры [30], абсцессами легких [31] и с различными флегмонами [32]. Кроме того ИЛ-1 эффективен при лечении больных с хроническими инфекциями, такими как хронический вирусный гепатит С [33], туберкулез легких [34, 35] и хронический уrogenитальный хламидиоз [36, 37]. Важно, что действие ИЛ-1 $\beta$  часто осуществляется через активацию хронического воспалительного процесса с его переводом в острую фазу. И именно этот перевод дает толчок к сдвигу в сторону удаления патогена, активной регенерации, восстановления структуры тканей и завершения воспаления. В начале XXI века в арсенале врачей появился рекомбинантный ИЛ-1 $\beta$ , способный выполнить эту функцию в полном объеме.

Как местное, так и системное лечение препаратами ИЛ-1 связано с введением в организм больного естественного защитного медиатора. Иммунозаместительная терапия цитокинами является новым шагом на пути развития иммунофармакологии, так как применение генно-инженерного эндогенного иммуномодулятора выгодно отличается от использования индукторов цитокинов и интерферона. Их эффективность часто невысока из-за сниженной способности клеток организма ответить на внешнюю стимуляцию при иммунодефицитных состояниях. Иммунозаместительная терапия ИЛ-1, напротив, особенно эффективна при иммунодефицитных состояниях, которые сопровождают многие инфекционные заболевания, или когда локальная инфекция развивается на фоне уже имеющегося иммунодефицита. ИЛ-1 одним из первых цитокинов продуцируется клетками при внедрении патогенов, однако, несмотря на синтез эндогенного ИЛ-1, в ряде случаев этого оказывается недостаточно для эффективной борьбы с инфекцией. На этом фоне дополнительное введение ИЛ-1 извне может оказать решающее воздействие на адекватное протекание защитных реакций и элиминацию патогена.

К сожалению, недостатком лечебного действия рекомбинантного ИЛ-1 $\beta$  является малое расстояние между терапевтической (физиологической) и токсической дозами. Поэтому при его клиническом применении должен особенно тщательно применяться главный принцип медицины — «не навреди». Многочисленные клинические результаты, приведенные выше, свидетельствуют, что применение физиологических доз ИЛ-1 $\beta$  приводит к получению нормальных физиологических эффектов и прекрасных результатов терапии.

**Цитокиновая терапия и генотерапия рака.** Это направление может быть выделено в самостоятельный раздел, так как именно здесь в последние годы появились и продолжают разрабатываться наиболее интересные и перспективные подходы к использованию цитокинов в терапии. Цитокины могут оказывать четыре основных вида биологических эффектов, связанных с противоопухолевой активностью:

- 1) антипролиферативное действие;
- 2) стимуляция противоопухолевого иммунитета, в том числе представления опухолевых антигенов;
- 3) индукция апоптоза трансформированных клеток;
- 4) антиангиогенное действие

Применение отдельных цитокинов в терапии рака у человека привело к заметному улучшению результатов лечения по показателям 5-летней выживаемости и улучшения качества жизни, а в отдельных случаях удалось добиться полного освобождения организма от опухоли.

Наибольший опыт цитокинотерапии рака накоплен с использованием препаратов ИФН I типа, а именно препаратов ИФН- $\alpha$ . В США утверждены протоколы лечения препаратами ИФН- $\alpha$  следующих видов опухолей: волосатоклеточная лейкемия, хронический миелолейкоз, фолликулярная лимфома, меланома и саркома Капоши у больных СПИД. Кроме того, убедительные клинические результаты терапии препаратами ИФН- $\alpha$  получены при некоторых Т- и В-клеточных лимфомах и почечной карциноме. Наиболее значимые результаты терапии ИФН- $\alpha$  получены у больных с лейкозами и лимфомами. У больных хроническим миелолейкозом применение ИФН- $\alpha$  в 60–80% случаев приводило к гематологической ремиссии, сопровождавшейся полной или частичной цитогенетической ремиссией. Клиническая ремиссия коррелировала с увеличением активности НК клеток и ДК, а также с активацией специфического противоопухолевого Т-клеточного ответа [13].

В последние годы проводится несколько клинических испытаний по изучению противоопухолевой активности различных цитокинов в разных вариантах использования. Результаты этих исследований неоднозначны, но в целом они демонстрируют, что цитокины могут быть использованы для терапии рака, как самостоятельно, так и в составе комбинированной терапии [38]. Согласно экспериментальным и клиническим данным для этого возможны следующие подходы с использованием рекомбинантных препаратов цитокинов:

- 1) неспецифическое антипролиферативное и иммуномодулирующее действие — ИФН- $\alpha$ ;
- 2) адаптивная иммунотерапия с использованием активированных *in vitro* лимфоцитов [39];

3) цитолитическое действие путем индукции апоптоза, в том числе в сочетании с терапевтическими моноклональными антителами против CD137 и общей активацией иммунной системы [40–43];

4) индукция апоптоза опухолевых клеток с использованием специфических рецепторов в сочетании с усилением радиочувствительности и ингибированием неоангиогенеза — члены семейства ФНО, ингибитор Мюллера, генотерапия ИЛ-24 [44, 45];

5) активация механизмов врожденного иммунитета за счет индукции воспаления в зоне опухоли, тромбоза питающих сосудов и блокирования роста опухоли — ФНО, ГМ-КСФ (в том числе при применении генотерапии);

6) антиангиогенное действие — блокаторы ангиогенных факторов и хемокинов;

7) активация противоопухолевой активности НК клеток — ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-21;

8) активация представления опухолевых антигенов дендритными клетками — ГМ-КСФ;

9) активация специфического противоопухолевого иммунитета Т-лимфоцитов — ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-21 [46, 47];

10) блокирование действия Трег-анти/ИЛ-2;

11) усиление противоопухолевой вакцинации — ИЛ-1, ИЛ-12, ГМ-КСФ, ИФН- $\gamma$  и др.;

12) использование цитокинов в комбинированной терапии рака, в частности, для снижения негативных последствий химио- и радиотерапии — КСФ, ИЛ-1, ТПО.

**Достоинства и недостатки лечебного применения цитокинов.** Цитокины как терапевтические препараты прочно заняли свое место в арсенале современной медицины среди многочисленных лекарственных веществ. В ряде случаев цитокины являются препаратами выбора для лечения конкретных заболеваний человека. Обобщая фармакологические свойства цитокинов как класса лекарственных препаратов, следует признать, что у них есть как безусловные преимущества, так и определенные недостатки. Проблемы применения цитокинов в медицине можно сформулировать следующим образом:

1) фармакокинетика — короткий период нахождения в циркуляции, составляющий для некоторых препаратов рекомбинантных цитокинов лишь десятки минут. Это не препятствует проявлению цитокинами биологического действия на клетки-мишени, несущие специфические рецепторы, однако, ограничивает продолжительность эффектов в организме, делая действие цитокинов импульсным;

2) побочные эффекты, связанные с плейотропным механизмом биологического действия;

3) инъекционные формы, так как цитокины представляют собой полипептиды и не могут быть использованы перорально;

4) индивидуальные особенности функционирования системы цитокинов. Пожалуй, при клиническом использовании цитокинов как нигде приобретает особую важность развитие персонализированной терапии.

Перечисленные недостатки лекарственных средств на основе молекул рекомбинантных цитокинов послужили основанием для интенсивных экспериментальных исследований, направленных на поиски решения данных проблем. В связи с этим в последние годы наблюдается активное развитие новых рациональных подходов к клиническому использованию цитокинов. Среди них можно выделить следующие основные подходы:

1) разработка пролонгированных лекарственных форм препаратов цитокинов, имеющих улучшенные показатели фармакокинетики, например, препараты пролонгированного ИФН- $\alpha$  с полиэтиленгликолем, так называемого пэгиллированного интерферона, уже широко используемые при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С;

2) создание новых лекарственных форм препаратов для местного применения с целью осуществления адресной доставки цитокинов и предотвращения нежелательных побочных эффектов (аэрозоли, мази, гели, капли, биодеградируемые губки, свечи и т. п.);

3) разработка способов индивидуализированной цитокиновой терапии, основанной на исследовании уровней продукции эндогенных цитокинов и анализе генетических особенностей (функциональный полиморфизм генов);

4) генотерапия с помощью введения в клетки костного мозга или опухолей генов цитокинов с вирусными векторами, обеспечивающими достаточный уровень экспрессии гена и синтеза целевого белка.

Среди перечисленных подходов наибольшее развитие получило создание новых лекарственных форм препаратов цитокинов, особенно разработка мазевых и аэрозольных лекарственных форм. Пример эффективного использования аэрозольной лекарственной формы ИФН приведен выше. Разработка различных вариантов сухих и жидких аэрозольных

форм с заданным размером частиц позволяет создавать условия доставки цитокинов в нужные отделы дыхательной системы. Так, например, аэрозольный препарат интерферона с большим диаметром частиц будет в основном задерживаться и оседать в области носоглотки, миндалин и трахеи, тогда как мелкодисперсные варианты этого аэрозольного препарата могут проникать более глубоко в легкие. Последний вариант можно использовать и для системного введения цитокинов через легкие, обладающие большой площадью поверхности для всасывания введенных аэрозольно препаратов.

Не менее перспективно создание мазевых форм препаратов цитокинов. Мазевые лекарственные формы обладают целым рядом уникальных свойств, например способностью создавать депо для постепенного дозированного выхода цитокинов в ткани, меняя фармакокинетику этих лекарств. Развитие данного направления привело к созданию специальных содержащих цитокины мазей, биодеградируемых пленок и раневых покрытий, которые могут быть нанесены непосредственно на раневую поверхность.

Успехи в клиническом использовании цитокинов в целом основаны на общих преимуществах этого класса лекарственных препаратов:

1) применение рекомбинантных препаратов идентичных эндогенным цитокинам;

2) полностью охарактеризованный механизм действия;

3) возможность сочетания с химиотерапией и другими способами терапии;

4) высокая эффективность лечения по сравнению с традиционными методами.

Из приведенных данных очевидно, что в настоящее время цитокины находят все более широкое применение в клинической практике для лечения широкого круга социально значимых онкологических, инфекционных, иммунодефицитных и других заболеваний. Разработка и внедрение этих препаратов направлены на развитие современных высокотехнологичных подходов оказания медицинской помощи в отечественном здравоохранении. По-видимому, в ближайшие годы мы будем свидетелями внедрения в клиническую практику десятков новых медицинских препаратов на основе цитокинов.

### Литература

1. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с.
2. Румянцев А. Г., Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д. Эритропозетин. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 399 с.
3. Lyman G. Pegfilgrastim: a granulocyte colony-stimulating factor with sustained duration of action // Expert Opin. Biol. Ther. — 2005. — Vol. 5. — P. 1635–1646.

4. Krol J., Paepke S., Jacobs V. et al. G-CSF in the prevention of febrile neutropenia in chemotherapy in breast cancer patients // *Oncologie.*— 2006.— Vol. 29.— P. 171–178.
5. Buckley R. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution // *Annu. Rev. Immunol.*— 2004.— Vol. 22.— P. 625–655.
6. Chitu V., Stanley E. Colony-stimulating factor-1 in immunity and inflammation // *Curr. Opin. Immunol.*— 2006.— Vol. 18.— P. 39–48.
7. Dranoff G. GM-CSF-based cancer vaccines // *Immunol. Rev.*— 2002.— Vol. 188.— P. 147–154.
8. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis // *Clin. Invest.*— 2005.— Vol. 115.— P. 3339–3347
9. Roifman C., Zhang J., Chitayat D., Sharfe N. A partial deficiency of interleukin-7R alpha is sufficient to abrogate T-cell development and cause severe combined immunodeficiency // *Blood.*— 2000.— Vol. 96.— P. 2803–2807.
10. Beq S., Delfrayssy J., Theze J. Interleukin-7 (IL-7): immune function, involvement in the pathogenesis of HIV infection and therapeutic potential // *Eur. Cytokine Netw.*— 2004.— Vol. 15.— P. 279–289.
11. Lundstrom W., Fewkes N., Mackall C. IL-7 in human health and disease // *Seminars in Immunology.*— 2012.— Vol. 24.— P. 218–224.
12. Gonzalez-Navajas J., Lee J., David M., Raz E. Immunomodulatory functions of type I interferons // *Nature Reviews Immunology.*— 2012.— Vol. 12.— P. 125–135.
13. Dunn G., Koebel K., Schreiber R. Interferons, immunity and cancer immunoediting // *Nat. Rev. Immunol.*— 2006.— Vol. 6.— P. 836–848.
14. Bacon B., McHutchison J. Into the light: strategies for battling hepatitis C // *Am. J. Manag. Care.*— 2007.— Vol. 13.— P. S319–S326.
15. Ghany M., Strader D., Thomas D., Seeff L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *Hepatology.*— 2009.— Vol. 49.— P. 1335–1374.
16. Yang Y. et al. Long-term efficacy of interferon a therapy on hepatitis B viral replication in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis // *Antiviral Res.*— 2010.— Vol. 85.— P. 361–365.
17. Deutsch M., Hadziyannis S. Old and emerging therapies in chronic hepatitis C: an update // *J. Viral Hepat.*— 2008.— Vol. 15.— P. 2–11.
18. Schoggins J., Rice C. Interferon-stimulated genes and their antiviral effector functions // *Curr. Opin. Virol.*— 2011.— Vol. 1.— P. 519–525.
19. Смирнов В. С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ.— СПб.: ФАРМиндекс, 2008.— 49 с.
20. Савлевич Е. Л., Бродовская О. Б., Ремизова И. И. и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения новой аэрозольной формы рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$  в лечении больных с острыми назофарингитами // *Цитокины и воспаление.*— 2010.— Т. 9, № 1.— С. 49–56.
21. Симбирцев А. С. Интерлейкин-1. Физиология, патология, клиника.— СПб.: Фолиант, 2011.— 480 с.
22. Варюшина Е. А., Москаленко В. В., Лебедева Т. П. и др. Использование интерлейкина-1 бета для местного лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей // *Медицинская иммунология.*— 2008.— Т. 10.— № 4–5.— С. 439–448.
23. Варюшина Е. А., Александров Г. В., Сазонова Т. А., Симбирцев А. С. Изучение влияния местного применения рекомбинантного человеческого интерлейкина-1 $\beta$  на репарацию язвенных повреждений слизистой оболочки желудка // *Цитокины и воспаление.*— 2012.— Т. 11, № 1.— С. 64–69.
24. Гершанович М. Л., Филатова Л. В., Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Беталейкин (человеческий рекомбинантный интерлейкин-1 бета) — новый эффективный стимулятор и протектор лейкопоэза в условиях комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей // *Вопросы онкологии.*— 2000.— Т. 46, № 3.— С. 354–360.
25. Никитина Т. Н., Авдеева Ж. И. Изучение иммуoadъювантного действия цитокинов на экспериментальных моделях // *Цитокины и воспаление.*— 2010.— Т. 9, № 1.— С. 37–41.
26. Шарипова Э. Р., Арефьева Н. А., Азнабаева Л. Ф. Цитокиновая регуляция воспаления при гнойных риносинуситах рекомбинантным IL-1 $\beta$  (Беталейкином) // *Российская ринология.*— 2008.— № 4.— С. 10–13.
27. Азнабаева Л. Ф., Шарипова Э. Р., Арефьева Н. А. и др. Патогенетические особенности течения гнойного воспаления верхних дыхательных путей (риносинусита) в зависимости от генетического контроля продукции интерлейкина-1 $\beta$  // *Цитокины и воспаление.*— 2011.— Т. 10, № 2.— С. 50–55.
28. Бродовская О. Б., Бачерикова Е. А., Симбирцев А. С. Эффективность местного применения Беталейкина (рекомбинантного интерлейкина-1 бета) у больных хроническим тонзиллитом // *Цитокины и воспаление.*— 2003.— Т. 2, № 3.— С. 9–12.
29. Чернушевич И. И. Опыт применения препарата «Беталейкин» при лечении хронических гнойных средних отитов. // *Новости оториноларингологии и логопатологии.*— 1999.— № 1 (17).— С. 37–39.
30. Баринов О. В., Конусова В. Г., Саламатов А. В. и др. Использование люминолзависимой хемилюминесценции для оценки функциональной активности фагоцитарной системы при лечении рекомбинантным интерлейкином-1 бета гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры // *Российский иммунологический журнал.*— 2010.— Т. 4 (13), № 1.— С. 68–76.
31. Саламатов А. В., Баринов О. В., Синенченко А. Г. и др. Эффективность рекомбинантного ИЛ-1 бета в лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры // *Цитокины и воспаление.*— 2006.— Т. 5, № 4.— С. 39–45.

32. Латышина Л. С. Сравнительный анализ показателей мукозального и системного иммунитета и оценка влияния на них локальной иммунорекции у пациентов с флегмонами лица и шеи различного источника инфекции // Уральский мед. журн.— 2008.— № 6 (46).— С. 90–96.
33. Кузнецов Н. И., Кабанова В. И., Конусова В. Г. и др. Результаты использования рекомбинантных препаратов интерлейкина-1 бета и интерферона альфа 2в в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.— 2006.— № 5.— С. 8–14.
34. Елькин А. В., Иванова Л. А., Заболотных Н. В. и др. Интерлейкины: клинико-экспериментальное обоснование применения в комплексном лечении туберкулеза // Пособие для врачей.— СПб., 2005.— 31 с.
35. Поддубняк О. П., Галицкий Л. А., Симбирцев А. С., Степанов А. В. Оценка клинической эффективности и иммуномодулирующего действия беталейкина в комплексном лечении туберкулеза легких у впервые выявленных больных // Цитокины и воспаление.— 2007.— Т. 6, № 4.— С. 48–53.
36. Воронцов Т. Н., Ковалев Ю. Н., Долгушин И. И. и др. Использование иммуноцитокинотерапии в лечении хронического простатита // Рос. журн. венерологии и дерматологии.— 2001.— № 1.— С. 60–63.
37. Позняк А. Л., Лобзин Ю. В., Симбирцев А. С., Смирнов М. Н. Принципы рациональной иммунотерапии больных генерализованными формами хламидийной инфекции у лиц молодого возраста // Terra Medica.— 2000.— № 2.— С. 5–9.
38. Vanneman M., Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment // Nature Rev. Cancer.— 2011.— Vol. 12.— С. 237–251.
39. Dudley M., Rosenberg S. Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer // Nat. Rev. Cancer.— 2003.— Vol. 3.— P. 666–675.
40. Beatty G. et al. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans // Science.— 2011.— Vol. 331.— P. 1612–1616.
41. Herbst R. et al. A first-in-human study of conatumumab in adult patients with advanced solid tumors // Clin. Cancer Res.— 2010.— Vol. 16.— P. 5883–5891.
42. Narazaki H., Zhu Y., Luo L. et al. CD137 agonist antibody prevents cancer recurrence: contribution of CD137 on both hematopoietic and non-hematopoietic cells // Blood.— 2010.— Vol. 115.— P. 1941–1948.
43. Yao S., Zhu Y., Chen L. Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation // Nat. Rev. Drug Discovery.— 2013.— Vol. 12.— P. 130–147.
44. Mocellin S., Nitti D. Tnf and cancer: the two sides of the coin // Front. Biosci.— 2008.— Vol. 13.— P. 2774–2783.
45. Sarkar D., Lebedeva I., Gupta P. et al. Melanoma differentiation associated gene-7 (mda-7)/IL-24: a 'magic bullet' for cancer therapy? // Expert Opin. Biol. Ther.— 2007.— Vol. 7.— P. 577–586.
46. Curti B. Immunomodulatory and antitumor effects of interleukin-21 in patients with renal cell carcinoma // Expert Rev. Anticancer Ther.— 2006.— Vol. 6.— P. 905–909.
47. Song D. et al. CD27 costimulation augments the survival and anti-tumor activity of redirected human T cells in vivo // Blood.— 2011.— Vol. 119.— P. 696–706.

Поступила в редакцию: 13.02.2013 г.

Контакт: Симбирцев Андрей Семенович. [simbirtsev@hpb-spb.com](mailto:simbirtsev@hpb-spb.com)