

Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан, С.К. Сервецький

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ЦИТОКІНІВ У МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Одеський державний медичний університет

Одним з напрямків сучасної терапії інфекційних і неінфекційних захворювань є застосування великої групи різноманітних імунотропних речовин, до складу яких віднесено й цитокіни. Тривалий час препарати, які містили цитокіни, використовували ще до відкриття цих речовин. Останнім часом встановлено наявність IL (інтерлейкін)-1 β , IL-6, TNF (фактор некрозу пухлин) у вакцинах, що виготовлено на клітинах еукаріотів (поліомієлітна, антирабічна, корова, проти гепатиту А), а IFN (інтерферон)- γ , TNF, IL-1, IL-2, IL-4 – у препаратах, що містять імуноглобуліни [1].

Сучасні уявлення про процеси клітинної та гуморальної відповіді дозволили виявити та охарактеризувати значну кількість представників цитокінової мережі, які виявилися невід'ємними модуляторами імунної відповіді. Доведено, що ці речовини починають продукуватися клітинами лише за наявності в організмі патогену. Це сприяє розвитку імунної реакції, яка забезпечує резистентність організму людини до генетично чужорідних агентів [2-5].

Теоретичні передумови використання цитокінів у терапії пов'язані з їх біологічними властивостями та основними функціями:

1. Регуляція захисних реакцій на місцевому та системному рівні, що пов'язується з двома основними напрямками біологічної дії цитокінів – захистом від інфекційних агентів та відновленням ушкоджених тканин. Цитокіни регулюють розвиток місцевих захисних реакцій у тканинах за участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини та епітелію. На місцевому рівні цитокіни відповідають за всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на проникнення патогену, забезпечення його локалізації та виділення, а потім відновлення ушкодженої структури тканин. На рівні організму цитокіни здійснюють зв'язок між імунною, нервовою, ендокринною, кровотворною та іншими системами. Вони є необхідними для організації та регуляції єдиної захисної реакції.

Цитокіни є тою організуючою системою, що формує та регулює весь комплекс захисних реакцій організму від проникнення патогену [2, 5-8].

Важливу роль цитокіни відіграють в регуляції специфічної імунної відповіді. Відомо, що типи імунної відповіді пов'язані з одним з варіантів активації лімфоцитів з переважною участю Th1- (Т-лімфоцити-помічники) або Th2-лімфоцитів. Активація Th1-лімфоцитів, які секретують IL-2 та IFN- γ , призводить до розвитку клітинного типу імунної відповіді. Синтез Th2-лімфоцитами IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 та IL-25 стимулює гуморальну ланку імунітету [2, 7, 9].

2. Регуляція окремих фізіологічних функцій. Більшість цитокінів не синтезується клітинами без наявності запальної реакції та імунної відповіді. Але деякі цитокіни є винятком: так, M-CSF (фактор, який стимулює утворення колоній макрофагів) – є необхідним для оновлення тканинних макрофагів та їх похідних, для контролю за еритроїдним ростом кровотворення – постійно стимулюється епітелієм нирок [5, 6, 10].

3. Регуляція ембріогенезу, закладання та розвитку органів імунної системи. Деякі цитокіни починають синтезуватися досить рано на певних етапах розвитку організму. Під час онтогенезу FCGF (фактор росту стовбурових клітин), TGF (трансформуючий фактор росту), TNF і ряд хемокінів регулюють диференціювання клітин, міграцію лімфоїдних попередників та закладання органів імунної системи [9, 10].

Враховуючи такі різноманітні функції та властивості цитокінів, стає очевидним, що ці речовини можуть бути одними з найбільш ефективних лікарських препаратів, які впливають на всі ланки неспецифічної резистентності та специфічного імунітету організму людини. Однак слід пам'ятати, що цитокіни можна застосовувати лише в точно визначених фізіологічних концентраціях. Цитокіни в низьких концентраціях є необхідними для правильного формування місцевого запален-

ня. Більш високі дози викликають розвиток системної запальної реакції, їх гіперпродукція призводить до розвитку септичного шоку та смерті організму [6, 8, 11].

Загальноприйнятим вважається, що комплексне лікування інфекційних захворювань із застосуванням імуноотропних препаратів, у тому числі цитокінів, повинно здійснюватися з урахуванням особливостей збудника захворювання, рівнів імуноглобулінів, показників цитокинового та імунного статусу, локалізації патологічного процесу, наявності конкретних лікарських форм, які дозволяють створити оптимальні дози препаратів у вогнищі ураження. Слід звернути увагу на можливість синергидної або антагоністичної дії різних імуномодуляторів, можливості їх застосування в комплексі між собою та/або іншими препаратами, а також здатність до потенціювання імунобіологічними препаратами дії інших лікарських форм [1, 8, 12].

У сучасній медицині використовують 2 основних способи введення цитокінів – місцевий та системний. Обидва шляхи мають переваги та недоліки. Так, при місцевому введенні спостерігається висока локальна концентрація цитокінів, за рахунок чого відбувається сильніший вплив на клітини, які беруть участь в реалізації біологічної активності. До того ж, місцевий спосіб застосування цитокінів не супроводжується системними побічними ефектами. Системне введення цитокінів забезпечує дію цих речовин на рівні організму, участь в реалізації біологічної активності клітин різних органів і тканин, залучення до формування захисної реакції практично всіх систем організму людини [1, 8, 10].

Місцевий спосіб введення цитокінів передбачає наявність таких лікарських форм, як мазеві та аерозольні. Мазеві форми здатні створювати депо для поступового дозованого проникнення цитокінів у тканини. Створено спеціальні цитокинові плівки, які можна наносити на ранову поверхню, здатні до біодеградації [10, 13-15].

Розробка різних варіантів сухих і рідких аерозольних форм з визначеним розміром часток дозволяє створити умови для проникнення цитокінів у різні відділи дихальної системи. Встановлено, що аерозольний препарат IFN з великим діаметром часток буде затримуватися в ділянці носоглотки, мигдаликів і трахеї. Дрібнодисперсний варіант цього препарату буде проникати більш глибоко, в легені [10, 13, 14].

Сьогодні ведеться пошук більш ефективних і раціональних варіантів системного використання препаратів цитокінів. Крім відомих внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення розробляється пероральний спосіб зі застосуванням лікарських форм для сублінгвального використання. Також випробовується використання ліпосомних препаратів цитокінів, зокрема IFN, які можна застосовувати *per os* [2, 10].

Сучасні підходи до використання цитокінів у клінічній практиці є наступними [10]:

1. Лікування препаратами цитокінів шляхом введення до організму природних або рекомбінантних засобів:

- стимуляція гемопоезу – CSF (фактор, який стимулює утворення колоній), IL-1, тромбопоетини, еритропоетин;

- посилення протиінфекційного захисту при вірусних, бактерійних, грибкових та інших інфекціях – IFN- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-8 та інші.

2. Замісна терапія цитокинами – запальні процеси, інфекційні захворювання.

3. Цитокинова терапія та генотерапія рака:

- лікування В-клітинних лімфом з використанням антипроліферативного ефекту IFN- α ;

- лікування так званих імунозалежних пухлин – рак нирки, меланома, рак товстої кишки – IFN- α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-12;

- генотерапія рака шляхом введення цитокінів у пухлинні клітини з метою посилення їх імуногенності та підвищення запальної реакції в ділянці пухлинного вузла та імунного відторгнення пухлини – TNF, IL-1, IL-2, IL-4, IL-12, IFN- γ ;

- адаптивна імунотерапія – генерація лімфокинактивованих кілерів *in vitro* в присутності високих доз IL-2 та їх введення до організму, в тому числі в комбінації з препаратами IL-2;

- генерація дендритних клітин, отриманих від хворих на рак та експресуючих пухлинні антигени, з метою посилення специфічного протипухлинного імунітету – GM-CSF (фактор, який стимулює утворення колоній гранулоцитів і макрофагів) + IL-4.

4. Генотерапія імунодефіцитних станів, коли введення нормальної копії дефектного гена в стовбурові кістково-мозкові клітини новонароджених дозволяє уникнути розвитку симптомів імунодефіцитного стану – ген γ -ланцюга IL-2.

5. Корекція алергії та аутоімунних процесів, заснована на регуляторних властивостях цитокінів – IL-10, IL-12, IFN- γ , IFN- β .

6. Антицитокинова терапія, спрямована на видалення або блокування дії ендогенних цитокінів з використанням специфічних інгібіторів:

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- природні інгібітори – рецепторний антагоніст IL-1;
- моноклональні антитіла до TNF;
- розчинні рецептори – Fc-фрагмент IgG з рецептором до TNF та рецептори-ловильні для IL-6, сконструйовані з Fc-фрагмента імуноглобуліну людини та двох рецепторів IL-6 замість Fab-фрагмента.

У клінічній практиці в якості лікарських препаратів застосовують такі цитокіни: IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, тромбopoетин, EGF (епідермальний ростовий фактор), FGF (фібробластний ростовий фактор), TNF, G-CSF та GM-CSF. Частина цитокінів ще знаходиться в стадії клінічних досліджень.

Цитокінові препарати природного походження (лейкінферон та суперлімф) містять великий набір цитокінів запалення та першої фази імунної відповіді. Вони всебічно впливають на організм людини, діють на клітини, які беруть участь в процесах запалення, регенерації та імунної відповіді. Фармакологічний ефект суперлімфа заключається в переважному впливі на клітини-ефектори природженого імунітету: нейтрофіли, моноцити, макрофаги, NK-клітини. Препарат регулює міграцію фагоцитів до вогнища запалення, посилює поглинання бактерій лейкоцитами та їх внутрішньоклітинну загибель, підвищує цитотоксичні властивості макрофагів. Суперлімф активує механізми клітинного та гуморального типу імунної відповіді. Встановлено, що препарат регулює синтез колагену та проліферативну активність фібробластів шкіри та пародонту, можливо за рахунок того, що містить ростові фактори для фібробластів. З цими властивостями пов'язують й те, що суперлімф стимулює регенерацію та попереджує утворення грубих рубців, володіє антиоксидантною активністю. У препараті виявлено також прямі противірусні та антибактерійні властивості [12, 16].

Лікарською формою рекомбінантного IL-1 β людини є препарат Беталейкін. Завдяки широкому спектру біологічної активності, в т.ч. індукції інтерферогенезу, він є одним з медіаторів розвитку захисних реакцій організму. IL-1 β стимулює як неспецифічні механізми резистентності, пов'язані з активацією функціональної здатності нейтрофільних лейкоцитів, так й специфічну імунну відповідь [1, 6, 17, 18].

Беталейкін здатний посилювати лейкопоез та відновлювати кістково-мозкове кровотворення після дії цитостатиків та рентгенівського опромі-

нення. Застосування препарату дозволяє за короткий термін добитися нормалізації кількості лейкоцитів периферичної крові та проводити радіо- та хіміотерапію згідно з необхідними строками. Цей ефект беталейкіну обумовлений його здатністю стимулювати синтез CSF. Беталейкін володіє вираженим імуностимуляційним ефектом за рахунок того, що IL-1 β є активатором клітин природженого імунітету та ініціатором розвитку перших фаз набутого імунітету. Під його впливом відбувається посилення функціональної активності нейтрофілів, утворення активних форм кисню. Відмічається активація також клітинного імунітету: підвищується продукція IFN- γ , CSF та інших цитокінів, посилюється експресія рецепторів для IL-2, проліферація лімфоцитів і функціональної активності NK-клітин [2, 4, 12, 18, 19].

У клінічній практиці може бути використано наступні основні біологічні властивості IL-1:

- стимуляція кістково-мозкового кровотворення;
- перебудова імунопоезу та імуностимуляція;
- активація метаболізму сполучної тканини, посилення проліферації фібробластів та епітеліальних клітин [12, 15, 17, 19].

Сьогодні беталейкін дозволено до клінічного використання по двох напрямках: для відновлення кістково-мозкового кровотворення у хворих на рак після інтенсивних курсів хіміо- та радіотерапії; імуностимуляція при вторинних імунодефіцитних станах. Крім того, беталейкін застосовується як гемостимулюючий засіб при пересадках кісткового мозку – на фоні терапії IL-1 швидко відновлюється кровотворення, пригнічене внаслідок використання цитостатиків або променевої терапії [12, 13, 17, 20].

Імуностимулююча дія беталейкіну знайшла клінічне використання в лікуванні вторинних імунодефіцитів, які виникають після тяжких травм, хірургічних втручань, гнійно-септичних і гнійно-деструктивних процесів, при хронічних септичних станах з явищами анергії [17, 21, 22].

Наведено дані про високу клінічну ефективність місцевого (шляхом введення препарату безпосередньо у навколоносові пазухи) або системного застосування беталейкіну у хворих на хронічний гнійний риносинусит. Згідно результатів лабораторних досліджень, беталейкін стимулює місцевий імунітет слизової оболонки навколоносових пазух шляхом активації функцій лейкоцитів безпосередньо у місці запалення. Беталейкін також місцево призначають пацієнтам з хронічним

середнім отитом, хронічним тонзилітом, гострими та хронічними абсцесами легень і емпіємою плеври (препарат вводиться в деструктивну порожнину), які є резистентними до звичайної антибіотикотерапії. Описано випадки успішного проведення комплексної терапії з включенням рекомбінантного IL-1 у хворих з вперше виявленим туберкульозом легень та у жінок з туберкульозом геніталій. Також беталейкін можна використовувати при лікуванні хламідійної, герпетичної інфекції, хронічних гепатитів В та С, вторинних імунodefіцитних станах [13-15, 17, 18, 22-25].

На основі продуцента непатогенних штамів дріжджів-сахароміцетів *Saccharomyces cerevisiae* російськими вченими створено біотехнологічний препарат рекомбінантного IL-2, який отримав назву ронколейкін. Аналоги препарату (*Proleukin, Aldesleukin, Teceleukin, Macrolin IL-2, Bioleukin*) виготовлено на основі бактерійного продуцента *E. coli*. Вони відрізняються від ендogenous IL-2 за амінокислотною послідовністю та мають значну кількість побічних явищ, що значно обмежує застосування препарату [24, 26-31].

Ронколейкін здатний заповнювати дефіцит IL-2 та відтворювати його ефекти як одного з ключових компонентів цитокинової мережі, володіє імункорегуючою дією, спрямованою на посилення протибактерійного, противірусного, протигрибкового та протипухлинного імунітету [7, 28, 29, 31].

Головною фармакологічною властивістю ронколейкіну є активація проліферації клітин-мішеней – Т- та В-лімфоцитів, NK-клітин. На інші клітини імунної системи ронколейкін впливає опосередковано через цитокіни, які синтезуються клітинами-мішенями. Це проявляється:

- функціональною активацією Th-лімфоцитів;
- посиленням активності Тс-лімфоцитів;
- диференціацією *in vitro* NK-клітин та лімфоцитів, які інфільтрують пухлини (TIL) в лімфокінактивовані клітини (LAK);
- посиленням проліферації В-лімфоцитів з наступною їх диференціацією у плазматичні клітини;
- посиленням синтезу плазматичними клітинами імунoglobulinів;
- підвищенням функціональної активності антигенпрезентуючих клітин;
- підвищенням функціональної активності моноцитів;
- прискоренням утворення еозинофілів та тромбоцитів [6, 7, 28-31].

Терапія LAK-клітинами полягає в ізоляції лімфоцитів пацієнта з їх наступною кількаденою

інкубацією *in vitro* з IL-2 і подальшим введенням пацієнтові разом з високими дозами IL-2. У процесі інкубації *in vitro* виникли LAK-клітини розмножуються і набувають цитотоксичності щодо клітин пухлини. Подібно виглядає терапія TIL-лімфоцитами – з лікувальною метою ізолюють лімфоцити, що інфільтрують новоутвір. На відміну від LAK-клітин, TIL-лімфоцити містять високий відсоток Тс-лімфоцитів, специфічних до злорякісних пухлин. Їх цитотоксична активність і численність значно зростають у процесі інкубації з IL-2. У даний час терапія новоутворів IL-2, LAK-клітинами та TIL-лімфоцитами не знайшла широкого застосування з огляду на високу вартість, в цілому низьку ефективність та серйозні побічні ефекти [6, 28, 32, 33].

Досвід практичного використання ронколейкіну в різних клінічних ситуаціях показав не лише відновлення кількості імункомпетентних клітин, але й збільшення їх функціональної активності. Цитотоксичність NK-клітин, а також активованих моноцитів, здатність активованих плазматичних клітин до секреції імунoglobulinів більшості ізотопів, зростання стійкості клітин до програмованої клітинної загибелі – посилювалися після використання препарату. Ронколейкін дозволяє не лише корегувати імунну недостатність, але й оптимізувати функціонування всієї системи імунорективності при її адаптації до дії специфічних і неспецифічних активаторів [29, 31, 34, 35].

Сьогодні відомо три основні напрямки використання ронколейкіну: імунпротекція – для запобігання імунної недостатності, імункорекція – для компенсації проявів імунної недостатності та імунорестаурація – для відтворення елементів імунорективності і відновлення морфологічної та функціональної цілісності імунної системи [16, 28, 31, 36].

Імункорегуючі препарати на основі рекомбінантного IL-2 відіграють ключову роль при лікуванні імунopatологічних процесів, які пов'язані з різноманітними інфекційними агентами, онкопатологією, запальними, гематологічними та алергічними захворюваннями. Встановлено позитивний ефект застосування ронколейкіну при сепсисі, хірургічних інфекціях, імунodefіцитах після тяжких травм та операцій, кишкових інфекціях, вірусних гепатитах, СНІДі, герпесвірусних інфекціях, туберкульозі, грибкових та паразитарних інфекціях, при вторинних імунodefіцитах, що виникли внаслідок перенесеного радіаційного опромінення, хіміотерапії, цитостатичної терапії при автоімунних захворюваннях, синдромі хронічної втоми [26, 28-30, 32-40].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Сучасні дослідження в галузі спроб використання інтерлейкінів у лікуванні хворих з імунodefіцитами торкаються ще одного представника цитокінової мережі – IL-12. Відомо, що IL-12 відіграє центральну роль у розвитку клітинної імунної відповіді, яка спрямована на елімінацію внутрішньоклітинних патологічних агентів. Ось чому увагу дослідників привертає цей цитокін як можливий препарат з антивірусною активністю. Проведено спроби застосування IL-12 для терапії новоутворів і СНІДу. Виявилося, що крім досить сильного, збуджуючого в умовах *in vitro*, впливу IL-12 на кровотворення, цей цитокін спричиняє гранулоцитопенію, лімфопенію, анемію та тромбоцитопенію. Найімовірніше, цей ефект спричиняється дією IFN- γ та TNF-цитокінів, які мають антипроліферативні властивості і які у великих кількостях виробляються під впливом IL-12 [6-8, 16].

Також використовуються цитокіни з групи чинників, які стимулюють утворення колоній клітин – CSF. Представники CSF застосовуються при лікуванні побічних явищ хіміо- та променевої терапії, пов'язаних з імуносупресивним впливом цих засобів лікування на кістковий мозок [6, 8].

Відомо, що G-CSF виробляється моноцитами і макрофагами, стимулює проліферацію й диференціацію пізніх прекурсорів нейтрофілів та активує зрілі нейтрофіли (активує їх міграційні та бактерицидні властивості). Також використовується здатність цього представника мережі цитокінів стимулювати ріст прекурсорів гранулоцитів і моноцитів, стовбурових клітин-попередників для еритроцитів та мегакаріоцитів, активувати дозрілі гранулоцити і моноцити. Препарати CSF (*filfrastym*, нейпоген, граноцит) використовуються серед іншого з метою прискорення швидкого відновлення кісткового мозку після ушкодження в результаті хіміотерапії при лікуванні раку легень і гострих лейкемій. В результаті лікування відмічається скорочення періоду нейтропенії, зменшення кількості загрозливих вторинних інфекцій. Наведено дані спроб “під прикриттям” *filfrastym* призначати більші від стандартно допустимих дози хіміотерапевтичних препаратів з метою досягнення кращого терапевтичного результату [6, 8].

GM-CSF (*sargramostym*, *molgramostym*, лейкомакс), подібно до G-CSF, виявився придатним для індукції відновлення кісткового мозку. Його застосовують з позитивним ефектом у пацієнтів з гострою лімфобластною лейкемією, після трансплантації аутологічного або галогенного кісткового мозку, у яких цей препарат прискорює

відтворення кровотворної системи після хіміотерапії та опромінення [6, 8].

Існуючі дані свідчать про те, що CSF можуть виявитися ефективними при інших захворюваннях, які супроводжуються нейтропенією або зумовлені недостатністю функції кісткового мозку, наприклад при мієлодиспластичних синдромах, циклічній нейтропенії [6].

За часом створення і використання препарати, які виготовлено на основі IFN, підрозділяються на:

- природні, натуральні (першого покоління);
- рекомбінантні (другого покоління);
- гібридні, синтетичні або мутантні (третього покоління).

У клінічній практиці використовують такі IFN природного походження: IFN- α (людський лейкоцитарний IFN- α 2a, егіферон – IFN- α , велферон – IFN- α n1, лейкінферон), IFN- β (людський фібробластний IFN- β , ферон – IFN- β , ребіф – IFN- β) та IFN- γ (людський імунний IFN- γ). Природні IFN додатково містять в своєму складі IL-1, IL-6, TNF, білки донорської плазми. Натуральний IFN – це суміш 25 різних IFN з різним ступенем очищення. До нативних комплексних препаратів належить лейкінферон, до складу якого входять IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL-1, TNF [16, 41-44].

Однак широке застосування препаратів людського лейкоцитарного IFN обмежується дорожнечою та дефіцитом сировини, яка використовується при їх виробництві. До того ж суттєвий недолік природних нативних препаратів IFN полягає в тому, що їх стандартизація противірусної активності не забезпечує стабільного складу цитокінів в різних серіях. Це ускладнює дослідження ефективності їх імунomodуючих, регуляторних і антибактерійних властивостей. Складним є й передбачення побічних ефектів у кожному конкретному випадку [16, 41, 43-45].

Останнім часом використовуються препарати IFN, які отримано за допомогою рекомбінантної технології. Такі препарати проходять високий ступінь очистки. Рекомбінантні IFN знайшли більш широке застосування в сучасній медицині як препарати профілактики і терапії при різних захворюваннях [16, 41, 43, 46, 47]. До рекомбінантних IFN належать препарати IFN- α (реаферон – IFN- α 2a, лаферон – IFN- α 2b, роферон А – IFN- α 2a, віферон – IFN- α 2b, реальдірон – IFN- α 2b, інтрон А – IFN- α 2b, інрок, бєрофор), IFN- β (бєтаферон – IFN- β 1b, ребіф – IFN- β 1a, авонекс – IFN- β 1a) та IFN- γ (актимун – IFN- γ 1b, імукин – IFN- γ 1b, гамаферон – IFN- γ).

На жаль, терапія IFN супроводжується чисельними побічними реакціями (що пов'язано з надзвичайно високою біологічною активністю їх молекул), через що частина хворих відмовляється від подальшого лікування вже на початку курсу. До того ж, у ряді випадків після тривалого введення IFN в організмі людини можуть утворюватися антиінтерферонові антитіла, які здатні інактивувати власний IFN або формувати резистентність до інтерферонотерапії [16, 41].

Захворювання, для лікування яких показано застосування інтерферонів, можна розділити на три групи: вірусні інфекції, онкологічні захворювання та інші форми патології [42, 43, 46, 47].

Отримано позитивний результат при застосуванні IFN- α при саркомі Капоші, злоякісній меланомі, волосяноклітинній лейкемії, хронічній лейкемії кісткового мозку, лімфомах (за винятком лімфоми Ходжкіна), у хворих на рак нирки, рак сечового міхура (введення в сечовий міхур), рак яєчника (внутрішньочеревне введення). Слід пам'ятати, що при деяких новоутворах введення IFN може дати негативні результати [6].

Серед вірусних інфекцій найбільш вивченим є використання препаратів IFN при різних герпетичних ураженнях (кератит, кератокон'юнктивіт, генітальний, оперізувальний герпес), гострі та хронічні вірусні гепатити, грип, ГРВІ. Однак, навіть при цих нозоформах, можливості IFN та індукторів IFN розкрито не повністю. Менш вивчено ефективність IFN при СНІДі, папіломавірусних інфекціях, кору, епідемічному паротиті та сказі. Також IFN призначають при вірусних ускладненнях, які виникають при трансплантації органів на фоні застосування імунодепресантів, при гнійно-септичних захворюваннях новонароджених, цитомегаловірусній інфекції, ентеровірусних інфекціях, псоріазі, хламідіозі, легіонельозі, лістеріозі, рикетсіозі та інших [41, 42, 46].

Таким чином, сьогодні цитокіни набувають широкого застосування в клінічній практиці для лікування онкологічних, інфекційних, імунодефіцитних та інших захворювань. Але методики їх застосування, дозування та взаємодія з іншими біологічно активними білками організму здорової людини та при різних захворюваннях вивчені вкрай недостатньо, що потребує проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

Література

1. Серебрянский Ю.Е., Афанасьев С.С., Денисов Л.А., Рубальский О.В. Цитокины в иммунореабилитации инфекционных больных // Воен.-мед. журн. – 1999. – № 3. – С. 41-50.

2. Oppenheim J., Feidman M. (Eds.) Cytokine Reference. – Academic Press, London, 2000. – 2015 p.

3. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М.: ВИНТИ РАН, 2001. – 223 с.

4. Жибурт Е.Б., Серебряная Н.Б., Каткова И.В., Дьякова В.В. Цитокины в кроветворении, иммуногенезе и воспалении // Terra Медика Нова. – 1996. – № 3. – С. 11-14.

5. Thomson A.W., Ed. The Cytokine Handbook, – London: Acad Press., 1992. – 418 p.

6. Якобияк М. Імунологія: Пер. з польської. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.

7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.

8. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 443 с.

9. Nicola N.A. (Ed.) Guidebook to Cytokines and their Receptors. – Oxford University Press, 1994. – 284 p.

10. Симбирцев А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов // Иммунология. – 2004. – № 4. – С. 247-251.

11. Schlag G., Redl H. eds. Pathophysiology of shock, sepsis and organ failure. – Berlin: Springer-Verlag, 1993 XIX. – 1165 p.

12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. – 2003. – № 4. – С. 196-203.

13. Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Симбирцев А.С. Применение беталейкина в лечении больных риносинуситом // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2001. – Т. 26, № 2. – С. 175-178.

14. Симбирцев А.С., Чернушевич И.И. Рекомбинантный интерлейкин-1 бета (Беталейкин) в лечении хронического гнойного среднего отита // Там же. – 1999. – Т. 24, № 3. – С. 58-61.

15. Бисенков Л.Н., Симбирцев А.С., Золотарев Д.В. и др. Местное применение рекомбинантного интерлейкина-1 β в комплексном лечении больных с острыми абсцессами легких // Вестник хирургии. – 2001. – Т. 160, № 3. – С. 20-23.

16. Малый В.П., Звягинцева Т.Д., Титовский С.П. HCV-инфекция (острая и хроническая). Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты. – Киев, 2005. – 292 с.

17. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1: от эксперимента в клинику // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 431-438.

18. Garib F.Yu., Risopulu A.P., Arripova T.U. Sanogen, Betaleukin and Cycloferon show the synergism effect at the interferon induction and anti-viral activity // Med. Immunol. – 2004. – V. 6, N 1-2. – P. 47-56.

19. Симбирцев А.С. Применение препарата «Беталейкин» в клинической практике // Terra Medica Nova. – 2002. – № 2. – С. 10-12.

20. Михайлова Н.Б. Беталейкин (IL-1b) как протектор гемопоза при интенсивной полихимиотерапии // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 28-31.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

21. Kuby J. Immunology. Third Edition. – 1997. – 664 p.
22. Соловьев М.М. Препарат «Беталейкин» в лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Terra Medica Nova. – 2002. – № 2. – С. 17-19.
23. Шалыгин К.В. Клинический случай применения Беталейкина при лечении туберкулеза женских гениталий // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 47-49.
24. Конусова В.Г., Романова Е.С., Чурилова И.В. и др. Изменение показателей оксидантного и цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С и В при лечении препаратом рекомбинантного интерлейкина 1b человека // Там же. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 20-27.
25. Бродовская О.Б., Бачерикова Е.А., Симбирцев А.С. Эффективность местного применения Беталейкина (рекомбинантного интерлейкина-1b) у больных хроническим тонзиллитом // Там же. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 9-12.
26. Молчанов О.Е. Особенности дозовых режимов рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 при лечении диссеминированных форм злокачественных новообразований // Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии: Матер. симпозиума – СПб, 2003. – С. 112-115.
27. Jeal W., Goa K.L. Aldesleukin (recombinant interleukin-2) // BioDrugs. – 1997. – N 7. – P. 285.
28. Hank J. A., Surfus J., Gan J. et al. Distinct clinical and laboratory activity of two recombinant interleukin-2 preparations // Clin. Cancer res. – 1999. – V. 5, N 2. – P. 281-289.
29. Гусева С.А., Курищук К.В. Клинико-иммунологические аспекты использования Ронколейкина (интерлейкина-2) в клинической практике. – К.: Логос, 2002. – 67 с.
30. Pardo M., Castillo I., Oliva H. et al. A pilot study of recombinant interleukin-2 for treatment of chronic hepatitis C // Hepatology. – 1997. – N 26. – P. 1318-1321.
31. Козлов В.К. Ронколейкин: биологическая активность, иммунокорректирующая эффективность и клиническое применение. – СПб, 2002. – 82 с.
32. Журкин А.Т., Фирсов С.А., Маркова М.В. Влияние интерлейкина-2 на иммунологические и биохимические показатели больных хроническим гепатитом С // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 5. – С. 28-31.
33. Bergman L., Heil G., Kolbe K. et al. Interleukin-2 bolus infusion as late consolidation therapy in 2nd remission of acute myeloblastic leukemia // Leuk. Lymph. – 1995. – N 16. – P. 271.
34. Ребенок Ж.А., Белега С.П., Павлов Н.М. Ронколейкин (ИЛ-2) – достаточно эффективное и удобное средство лечения хронического гепатита С // Проблемы клініки, діагностики та терапії гепатитів: Матер. наук.-практ. конф. (31.03-1.04.2005 р.). – Харків, 2005. – С. 180-182.
35. Князькин И.В., Зезюлин П.Н., Филиппов С.В. и др. Использование Ронколейкина в терапии рецидивирующего генитального герпеса // Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии: Матер. симпозиума. – СПб, 2003. – С. 39-41.
36. Степанов А.В., Добрынин В.М., Цикаришвили Г.В. и др. Эффективность Ронколейкина при бактериальных и вирусных инфекциях в эксперименте // Там же. – СПб, 2003. – С. 21-31.
37. Ясеновий С.П., Вовк А.Д. Клінічні аспекти застосування Ронколейкіну у хворих на хронічні гепатити // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (30.05-1.06.2005 р., Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 110-111.
38. Bernstein Z.P., Vaickus L., Friedman N. et al. Interleukin-2 lymphokine-activate killer cell therapy of non-Hodkin's disease // J. Immunol. – 1991. – N 10. – P. 141.
39. Hellstrand K., Mellgist U., Wallhulst E. et al. Histamine and interleukin-2 in acute myelogenous leukemia // Leuk. Lymph. – 1997. – N 27. – P. 429.
40. Жданов К.В., Гусев Д.А. Предварительные результаты терапевтической эффективности Ронколейкина у больных хроническим вирусным гепатитом С // Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии: Матер. симпозиума. – СПб, 2003. – С. 31-32.
41. Спивак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. – Киев: Фитосоциоцентр, 2002. – 164 с.
42. Ершов Ф.И. Интерфероны (К 40-летию открытия) // Вопросы вирусологии. – 1998. – № 6. – С. 247-252.
43. Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б., Дидковский Н.А. Интерфероны и индукторы их синтеза (обзор) // Терапевт. архив. – 1998. – № 11. – С. 35-39.
44. Емельянов Д.Н., Свириденко О.Ю., Скворцов В.В., Мязин Р.Г. Тактика противовирусного лечения острых и хронических вирусных гепатитов на современном этапе // Гепатология. – 2004. – № 4. – С. 42-48.
45. Imai Y., Kawata S., Tamura S. et al. Recombinant interferon-(alpha)-2a for treatment of chronic hepatitis C: results of a multicenter randomized controlled dose study // Liver. – 1998. – V. 17, N 2. – P. 88-92.
46. Завелевич М.П., Деев В.А., Рыбалко С.Л. Современные представления о системе интерферона // Лабор. диагностика. – 2004. – №4. – С. 65-72.
47. Davis G.L., Esteban-Mur R., Rustgi V. et al. Interferon alfa-2b or combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C // N. Eng. J. Med. – 1998. – V. 339, N 21. – P. 1493-1499.