

## ИННОВАЦИОННЫЕ ИММУНОБИОТЕХНОЛОГИИ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЦИТОКИНОВ

Член-корреспондент РАМН КЕТЛИНСКИЙ С. А., СИМБИРЦЕВ А. С.,  
ИЩЕНКО А. М.

ГНЦ «Государственный научно-исследовательский институт  
особо чистых биопрепаратов ФМБА России»,  
Санкт-Петербург

**Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., Ищенко А. М.** Инновационные иммунобиотехнологии в разработке лекарственных форм рекомбинантных цитокинов // Мед. академ. журн. 2009. Т. 9. № 4. С. 75–82. ГНЦ «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов ФМБА России», Санкт-Петербург, 197110, ул. Пудожская, 7.

Цитокины представляют собой новую самостоятельную систему регуляции основных функций организма, существующую наряду с нервной и эндокринной регуляцией и связанную в первую очередь с поддержанием гомеостаза при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей. За последние три десятилетия клонированы гены большинства цитокинов и получены рекомбинантные аналоги, полностью повторяющие биологические свойства природных молекул. Будущее цитокиновой терапии связано с генно-инженерными препаратами, получаемыми с применением последних достижений иммунобиотехнологии. В ГосНИИОЧБ для внедрения в клиническую практику разрабатываются новые лекарственные формы препаратов рекомбинантных цитокинов, включая интерферон альфа 2в, интерлейкин-1 бета и его рецепторный антагонист. Среди них препарат «Беталейкин», являющийся лекарственной формой рекомбинантного интерлейкина-1 бета (ИЛ-1) человека, зарегистрирован только в России и представляет собой уникальную отечественную разработку, доведенную до клинического использования. Новые лекарственные формы ИЛ-1 бета включают мази, гели и биодеградируемые губки, применяемые для лечения больных с ожогами, трофическими язвами, инфицированными ранами. Использование мазевой формы ИЛ-1 для лечения трофических язв нижних конечностей у больных сахарным диабетом позволяет существенно улучшить показатели заживления, проводить эффективное консервативное лечение и в ряде случаев отказаться от ампутации конечности. Рекомбинантный интерферон альфа в аэрозольной форме используется для интраназального применения при лечении больных с ОРВИ, включая грипп, в эпидемический период. Применение аэрозольного интерферона сокращает продолжительность заболевания на 2–3 дня, что с учетом сокращения периода нетрудоспособности может дать колоссальный экономический эффект в масштабах страны. В целом местное применение новых лекарственных форм цитокинов имеет ряд преимуществ, так как позволяет достигать высокой локальной концентрации действующего начала, целенаправленно воздействовать на орган-мишень и избежать нежелательных системных проявлений. Разработка различных вариантов сухих и жидких аэрозольных форм препаратов интерферона и рецепторного антагониста ИЛ-1 с заданным размером частиц позволяет создавать условия доставки цитокинов в различные отделы дыхательной системы. В настоящее время цитокины находят все более широкое применение в клинической практике для лечения онкологических, инфекционных, иммунодефицитных и других заболеваний. Развитие этого направления ведет к созданию и внедрению в клиническую практику новых лекарственных форм препаратов рекомбинантных цитокинов с повышенной эффективностью, улучшенными фармакологическими свойствами и высокой биодоступностью.

*Ключевые слова:* иммунобиотехнологии, цитокины, лекарственные формы.

**Ketlinsky S. A., Simbirtsev A. S., Ischenko A. M.** Innovative immunobiotechnology for recombinant cytokine drug forms development // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 4. P. 75–82. State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, FMBA, St. Petersburg, Russia.

Cytokines represent a new regulatory system existing alongside with the neuroendocrine regulation and aimed for the body homeostasis regulation during pathogen invasion and tissue damage. During past three decades genes of major cytokines were cloned and biologically active recombinant analogues were synthesized. Future of the cytokine therapy is connected with the recombinant molecules obtained using modern immunobiotechnology. Several new recombinant cytokine drug forms for clinical use are developed in the State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, including that of interferon alpha 2b, interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist. Among them human recombinant interleukin-1 beta (Betaleukin) is registered for clinical use only in Russia. New IL-1 drug forms include ointments, gels, biodegradable sponges for therapy of patients with burns, infected wounds, trophic ulcers. Use of IL-1 ointment for trophic ulcers therapy in patients with diabetes led to high healing efficacy and allowed to avoid amputation. Recombinant interferon alpha aerosol drug form is used for the therapy of patients with acute viral respiratory infections including influenza. Aerosolized interferon application decreased illness duration for 2–3 days. This clinical result could give very big economical effect in the whole country. In general topical cytokine application has several advantages including high local drug concentration in the desired organ, and absence of systemic adverse effects. Nowadays cytokines are widely used for the therapy of infectious diseases, immunodeficiency and cancer. Further development of this therapeutic direction will give new highly effective drugs with enhanced pharmacological activity.

*Key words:* immunobiotechnologies, cytokines, drug forms.

Бурное развитие биологических наук в последние десятилетия привело к выдающимся достижениям, которыми может по праву гордиться человечество: расшифровка генома, глобальная программа вакцинации и победа над оспой, выяснение иммунопатогенеза СПИД и болезней, вызываемых прионами. Большинство достижений в области биологии так или иначе связано с прогрессом в молекулярной биологии, изучении защитных реакций организма, с развитием биотехнологии, окончательно выделившейся в самостоятельную научную дисциплину. В настоящее время развитие биотехнологии во многом базируется на последних достижениях сравнительно молодого научного направления, называемого иммунобиотехнологиями.

Особое место в этом направлении занимает создание медицинских препаратов нового поколения, основанное на воспроизводстве структурно-функциональных аналогов биологически активных молекул, синтезируемых клетками организма, а также терапевтических моноклональных антител, способных при введении в организм модифицировать их активность. Эти препараты могут быть использованы в качестве диагностических, лечебных и вакцинных лекарственных средств. Смысл создания таких препаратов заключается в повторении методами иммунобиотехнологии уникальных биологических свойств молекул, сформированных самой природой в течение миллионов лет эволюции и не имеющих равных среди других искусственно конструируемых лекарств.

Внедренные в клиническую практику и разрабатываемые препараты могут быть условно разделены на 7 основных групп:

1. Гормоны и ростовые факторы (инсулин, гормон роста, эпидермальный ростовой фактор и др.).
2. Цитокины (ЭПО, ИФН-альфа, ИФН-гамма, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-12, ИЛ-24 и многие др.).
3. Рекombинантные и природные биологически активные молекулы (белки системы свертывания крови, системы комплемента, белки теплового шока, протеолитические ферменты и др.).
4. Терапевтические моноклональные антитела: мышинные, гуманизированные и полностью челове-

ческие (против поверхностных молекул лейкоцитов, цитокинов, рецепторов ростовых факторов, IgE и других физиологически значимых молекул).

5. Химерные молекулы для антицитокиновой терапии (растворимые рецепторы, их комбинации между собой и с фрагментами иммуноглобулинов).
6. Синтетические пептиды, полностью повторяющие биологическую активность природных аналогов либо модифицированные.
7. Вакцины на основе ДНК, рекомбинантных, пептидных и других молекул и их комбинаций.

Начало развития современной иммунобиотехнологии относится к началу 80-х гг. XX в., когда компании «Hoffmann-la-Roche» и «Biogen» клонировали несколько вариантов ИФН альфа, что послужило основой для создания первых медицинских препаратов рекомбинантного интерферона альфа человека. Биотехнологический бум 80-х гг. привел к получению еще целого ряда генно-инженерных лекарственных препаратов на основе цитокинов человека. Вслед за этим шел неуклонный процесс развития этого направления биофармацевтики, и сейчас объем рынка рекомбинантных биопрепаратов оценивается примерно в 40 млрд долларов США в год. По данным информационно-аналитической компании «IMS Health», в настоящее время существует 4 основных группы биопрепаратов, обеспечивающих большую долю от продаж генно-инженерных лекарственных средств. Это препараты эритропоэтина, интерферона альфа, инсулина и колониестимулирующих факторов. Динамика и прогноз развития мирового рынка продаж этих препаратов представлены в табл. 1.

Лидеры продаж среди биопрепаратов, как следует из таблицы, относятся к цитокинам и ростовым факторам, что объясняется важнейшей ролью этого класса медиаторов в регуляции главных физиологических процессов в организме и участием в патогенезе целого ряда заболеваний, иммунопатологических процессов и рака.

Действительно, цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции основных функций организма, существующую наряду с нервной и эндокринной регуляцией и связан-

Таблица 1

Динамика и прогноз развития мирового рынка продаж наиболее востребованных генно-инженерных биопрепаратов (по данным IMS Health)

Оценка по годам	Объем рынка (млрд долларов США)			
	Эритропоэтин	Интерферон альфа	Инсулин	Колониестимулирующие факторы
2001	6,2	3,8	3,9	1,7
2004	10,3	5,9	5,5	3,9
2010	11,4	10,0	7,2	4,8

ную в первую очередь с поддержанием гомеостаза при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций. Движущей силой интенсивного изучения цитокинов всегда была многообещающая перспектива их клинического использования для лечения широко распространенных заболеваний, в том числе рака, инфекционных и иммунодефицитных заболеваний [1, 2].

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. В клинической практике существуют три основных направления использования цитокинов: 1) цитокиновая терапия для активации

защитных реакций организма, иммуномодуляции, либо восполнения недостатка эндогенных цитокинов, 2) антицитокиновая иммуносупрессивная терапия, направленная на блокирование биологического действия цитокинов и их рецепторов, 3) цитокиновая генотерапия с целью усиления противоопухолевого иммунитета или коррекции генетических дефектов в системе цитокинов. В табл. 2 и 3 суммированы возможности клинического применения цитокинов.

В России ведутся активные исследования в области биомедицинских технологий в направлении разработки новых генно-инженерных биопрепаратов медицинского назначения. Разработаны и зарегистрированы несколько биопрепаратов, включая инсулин, интерфероны альфа и гамма, колониестимулирующие факторы, интерлейкины и их антагонисты и некоторые др. (табл. 4).

Проблемы терапевтического использования препаратов цитокинов во многом связаны с методами получения и с биологическими особенностями этого класса соединений и сводятся, главным образом, к следующему:

- побочные эффекты, связанные со степенью чистоты рекомбинантных препаратов;

Таблица 2

Утвержденные и перспективные способы клинического использования цитокинов и ростовых факторов

Цитокины и ростовые факторы	Утвержденные протоколы использования	Перспективы клинического применения
ИФН-альфа	Вирусные инфекции, рак	Комбинированная терапия в сочетании с другими цитокинами
ИФН-бета	Рассеянный склероз	Аутоиммунные процессы
ИФН-гамма	Гранулематозная болезнь	Инфекционные заболевания, экзема
Г-КСФ	Лейкопении, инфекции	Коррекция иммунодефицита при СПИДе
ГМ-КСФ	Лейкопении	Генотерапия рака
ЭПО	Анемии	Стимуляция регенерации тканей
ТПО	Тромбоцитопении	Наработка стволовых клеток
ИЛ-1 бета	Лейкопении, инфекционные заболевания, радиозащита	Комбинированная терапия рака, лечение хронических инфекционных заболеваний, заживление ран
ИЛ-2	Рак, инфекционные заболевания	Коррекция иммунодефицита при СПИДе
ИЛ-7	—	Активация лимфопоэза при лимфопениях
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
ЭРФ, ФРФ	—	Заживление ран, косметология
Гормон роста	Нарушения развития	Комбинированная терапия
Инсулин	Диабет 1 и 2 типа	Коррекция нарушений питания и дефицита гормона роста
Фолликулостимулирующий гормон	—	Регуляция наступления беременности

## Утвержденные и перспективные способы клинического использования антицитокиновой терапии

Цитокины – мишени воздействия	Утвержденные протоколы использования	Перспективы клинического применения и механизмы действия	Внедренные и разрабатываемые препараты
ФНО	Лечение ревматоидного и других видов артритов, лечение ряда аутоиммунных заболеваний	Бронхиальная астма, болезнь Крона, псориаз, аутоиммунные процессы	МАТ против ФНО: гуманизированные (Infliximab), человеческие (Adalimumab); гибриды Fc фрагмента IgG человека с рецептором ФНО (Etanercept)
ИЛ-1 бета	Лечение ревматоидного артрита, аутовоспалительных синдромов	Бронхиальная астма, аллергический ринит, болезнь Крона, псориаз, острое инфекционное и химическое поражение легких	Рецепторный антагонист ИЛ-1 (Анакинра), гуманизированные МАТ
ИЛ-2	–	Подавление генерации Т-регуляторных лимфоцитов для терапии рака, аутоиммунных и аллергических заболеваний	МАТ
ИЛ-4	–	Подавление Тх <sub>2</sub> , синтеза IgE. Лечение бронхиальной астмы	Altrakincept – внеклеточная часть ИЛ-4Rα человека, ингаляции, III фаза. Pascolizumab – гуманизированные МАТ, II фаза
ИЛ-5	–	Подавление Тх <sub>2</sub> и активации эозинофилов. Лечение бронхиальной астмы	Mepolizumab – гуманизированные МАТ
ИЛ-6	–	Лечение ревматоидного артрита и других воспалительных процессов	Рецепторы-ловушки для ИЛ-6
ИЛ-9	–	Подавление воспаления	MEDI-528 – гуманизированные МАТ, II фаза
ИЛ-13	–	Подавление Тх <sub>2</sub> , продукции IgE, воспаления слизистой. Лечение бронхиальной астмы	Pitrakinra – мутантный ИЛ-4, блокирующий связывание ИЛ-4 и ИЛ-13 с рецепторами; CAT-354 – МАТ против ИЛ-13, II фаза
ИЛ-15	–	Лечение ревматоидного артрита и других воспалительных процессов	МАТ
ИЛ-17А	–	Лечение ревматоидного артрита и других воспалительных процессов	МАТ
ИЛ-21	–	Лечение псориаза	МАТ

- побочные эффекты, связанные с плейотропным механизмом биологического действия цитокинов;
- фармакокинетика – короткий период циркуляции;
- инъекционные формы.

Решение этих проблем может быть достигнуто путем создания новых лекарственных форм препаратов цитокинов, лишенных указанных недостатков. Разработка новых лекарственных форм проводится, как правило, по двум основным направлениям: 1) разработка пролонгированных лекарственных форм с улучшенной фармакокинетикой, 2) разработка лекарственных форм для местного применения цитокинов.

Новые лекарственные формы препаратов цитокинов:

- Пролонгированные формы
- Пероральные таблетированные формы
- Аэрозоли для местного применения либо для системного введения препаратов цитокинов
- Местное применение с использованием фонофореза
- Мазевые формы
- Биодegradуемые губки

В последние годы многие научные разработки связаны именно с созданием новых лекарственных форм препаратов цитокинов. Ряд цитокинов могут быть использованы в клинике как для системного, так и для местного применения. Оба пути введения,

Российские генно-инженерные биопрепараты

Цитокины	Препараты	Механизм действия	Клиническое использование		
			Онкология	Инфекции	Травмы
Эритропоэтин	Эпокрин, Эритро- тим	Активация эритропоэза	+	+	+
ИФН-альфа	Интераль, Реафе- рон, Виферон и др.	Противовирусное действие, иммуно- стимуляция	+	+	
ИФН-гамма	Ингарон	Иммуностимуляция		+	
Г-КСФ	Нейтростим	Усиление гранулопоэза	+	+	
ИЛ-1 бета	Беталейкин	Усиление функций врожденного и приобретенного иммунитета	+	+	+
ИЛ-2	Ронколейкин	Активация функций лимфоцитов	+	+	+
ИЛ-8	Окталейкин	Активация функций гранулоцитов	+	+	+
Рецепторный антагонист ИЛ-1	АРИЛ	Блокирование функций эндогенного ИЛ-1	Антицитокиновая терапия		
Инсулин		Утилизация глюкозы	Диабет		
Эпидермальный ростовой фактор	Препарат в стадии разработки	Усиление пролиферации клеток эпите- лия и фибробластов			+
ФНО	Препарат в стадии разработки	Усиление функций врожденного и приобретенного иммунитета	+	+	+

безусловно, имеют свои преимущества и недостатки. Системное введение оправдывает себя в тех случаях, когда нужно обеспечить действие цитокинов в нескольких органах для более эффективной активации иммунитета либо активировать клетки-мишени, расположенные в разных частях организма. В других случаях местное применение имеет целый ряд преимуществ, так как оно позволяет достигать высокой локальной концентрации действующего начала, целенаправленно воздействовать на орган-мишень и избежать нежелательных системных проявлений. Местное введение цитокинов имеет целый ряд перспективных направлений развития, таких, как создание мазевых и аэрозольных лекарственных форм.

В ГосНИИ особо чистых биопрепаратов (Санкт-Петербург) для внедрения в клиническую практику разрабатываются новые лекарственные формы препаратов рекомбинантных цитокинов, включая интерферон альфа 2в, интерлейкин-1 бета и его рецепторный антагонист. Среди них препарат «Беталейкин», являющийся лекарственной формой рекомбинантного интерлейкина-1 бета (ИЛ-1) человека, зарегистрирован только в России и представляет собой уникальную отечественную разработку, доведенную до клинического использования [3]. Новые лекарственные формы ИЛ-1 бета включают мази, гели и биодеградируемые губки, применяемые для лечения больных с ожогами, трофическими язвами, инфицированными ранами. Мазевые лекарственные формы обладают целым рядом уникальных свойств, например способностью создавать депо для постепенного, дозированного выхода цитокинов в ткани.

Использование мазевой формы ИЛ-1 для лечения трофических язв нижних конечностей у больных сахарным диабетом позволяет существенно улучшить показатели заживления, проводить эффективное консервативное лечение и в ряде случаев отказаться от ампутации конечности [4, 5, 6]. При использовании мази с ИЛ-1 $\beta$  у больных с преобладанием процессов регенерации и эпителизации (во 2 и 3 фазах раневого процесса) отмечены ярко выраженные улучшения заживления раневого процесса. Клинические результаты использования мази с ИЛ-1 $\beta$  у данной группы больных представлены в табл. 5. Также проводилась сравнительная оценка эффективности мази, содержащей ИЛ-1 $\beta$ , у больных с различной этиологией ран и трофических язв (табл. 6). Из приведенных данных видно, что кроме длительно незаживающих ран и трофических язв, обусловленных сахарным диабетом, мазевая форма препарата ИЛ-1 эффективно стимулировала заживление в группах больных, где причиной трофических язв была хроническая венозная недостаточность, и у больных с длительно незаживающими ранами после гнойно-некротических процессов, не страдавших диабетом. В качестве оптимальной схемы назначения мази с ИЛ-1, обеспечивающей наибольшую эффективность действия препарата, предлагается ежедневное применение при перевязках больных.

Мазь, содержащая в качестве действующего вещества ИЛ-1 $\beta$ , оказывает выраженное стимулирующее влияние на раневой процесс за счет усиления миграции в рану и активации функции фагоцитирующих клеток, а также усиления пролиферации и

Клиническая оценка лечебной эффективности мазей, содержащих ИЛ-1 $\beta$  или препараты сравнения, и плацебо

Клинические критерии эффективности	Контроль n=21	Мазь с ИЛ-1 n=43	Плацебо n=5
Скорость заживления (%/сут)	2,53 $\pm$ 0,63	3,55 $\pm$ 0,51	0
Сроки появления эпителизации (сут)	4,59 $\pm$ 0,45	3,71 $\pm$ 0,21	отсутствует
Сроки появления грануляций (сут)	3,9 $\pm$ 0,35	3,21 $\pm$ 0,16	отсутствует
Появление гипергрануляций (%)	14,3	18,6	0

Таблица 6

Сравнительная оценка эффективности мази с ИЛ-1 у больных с трофическими язвами и длительно незаживающими ранами различной этиологии

Клинические критерии эффективности	Трофические язвы на фоне хронической венозной недостаточности	Длительно незаживающие раны	Больные сахарным диабетом (n=37)	
			Длительно незаживающие раны	Трофические язвы
Скорость заживления (%/сут)	5,66 $\pm$ 1,0	4,71 $\pm$ 0,1	3,69 $\pm$ 0,42	3,05 $\pm$ 0,54
Сроки появления эпителизации (сут)	3,0 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,56	3,67 $\pm$ 0,42	4,0 $\pm$ 0,49
Сроки появления грануляций (сут)	3,0 $\pm$ 0,4	2,56 $\pm$ 0,29	2,89 $\pm$ 0,16	4,0 $\pm$ 0,54

дифференцировки фибробластов и эпителиоцитов. Механизм ранозаживляющего действия ИЛ-1 $\beta$  связан со стимуляцией процессов образования грануляционной ткани и эпителизации, а также с усилением местного неспецифического иммунитета. Лечебное действие мази клинически проявляется ускорением процессов очищения раны, появления грануляционной ткани и начала процессов эпителизации и более интенсивной контракцией раны. Использование мази с ИЛ-1 $\beta$  улучшает результаты консервативного лечения трофических язв и длительно незаживающих ран и способствует снижению количества ампутаций.

В целом у большинства больных местное лечение мазью, содержащей ИЛ-1 $\beta$ , показало положительный результат, который подтвердился как на основании динамики клинических проявлений, так и с помощью цитологических методов исследования. На основании полученных данных можно говорить о высокой эффективности мази с ИЛ-1 $\beta$  при использовании ее во 2 и 3 фазах раневого процесса для лечения трофических язв и длительно незаживающих ран у больных сахарным диабетом, трофических язв, развившихся на фоне хронической венозной недостаточности, и длительно незаживающих ран после гнойно-некротических процессов.

Другим перспективным подходом местного использования цитокинов в терапии является применение аэрозольных лекарственных форм, например аэрозольной формы рекомбинантного ИФН альфа

для введения в верхние дыхательные пути и в легкие. Преимущество аэрозольной лекарственной формы в данном случае сводится к следующему:

- повышение эффективности терапии за счет местного применения препарата с адресной доставкой в зону развития патологического процесса, в частности в нужные отделы респираторного тракта;
- обеспечение максимальной биодоступности за счет равномерного распределения и попадания препарата во все зоны слизистой дыхательных путей;
- существенное снижение дозировки препарата по сравнению с парентеральным применением, что обеспечивает значительное улучшение фармакоэкономических показателей лечения;
- возможность самостоятельного амбулаторного использования препарата;
- отсутствие системных побочных эффектов.

Рекомбинантный интерферон альфа в аэрозольной форме используется для интраназального применения при лечении больных с ОРВИ, включая грипп, в эпидемический период. Доза ИФН альфа – 10 000 МЕ/мл; применение – самостоятельно сразу после начала заболевания в каждую половину носа по 0,1–0,2 мл каждые 2 ч, исключая время сна, 3–5 дней до исчезновения симптомов. Результаты применения аэрозольного ИФН альфа, приведенные в табл. 7, свидетельствуют, что использование

Результаты применения аэрозольной формы препарата Интераль для лечения больных с ОРВИ в эпидемический период

Симптомы ОРВИ	Сроки купирования симптомов ОРВИ (дни)	
	Лечение аэрозольным ИФН альфа (n = 30)	Стандартная терапия (n = 30)
Субъективные симптомы (слабость, головные и мышечные боли)	2–3	5
Лихорадка	2–3	4–6
Катаральный ринит	2–4	5–8
Фарингит	2–3	4–5

препарата сокращает продолжительность как субъективных, так и объективных показателей течения воспалительного процесса верхних дыхательных путей. Также очень важно, что продолжительность заболевания снижается на 2–3 дня, а это, с учетом сокращения периода нетрудоспособности, может дать колоссальный экономический эффект в масштабах страны.

Препараты ИФН альфа используют для подавления репликации вируса папилломы человека и лечения таких заболеваний, как остроконечные кондиломы и папилломатоз гортани. Аэрозольные препараты ИФН альфа могут быть также применены для местного лечения больных с папилломатозом гортани. Первые клинические данные указывают на высокую эффективность аэрозольного интерферона. Местное применение препарата позволяет проводить консервативную терапию, избежать повторных хирургических вмешательств и приводит к снижению показателей частоты рецидивирования по сравнению с традиционной терапией.

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.

В случае антицитокиновой терапии также идет активный поиск новых более эффективных лекарственных форм препаратов. Примером такого подхода служит разработка аэрозольного препарата рекомбинантного рецепторного антагониста ИЛ-1 (АРИЛ) [7]. Аэрозольный препарат АРИЛ может использо-

ваться для подавления воспалительных процессов в верхних и нижних дыхательных путях, вызванных химическими веществами, инфекционными агентами (бактерии и вирусы, вызывающие острое легочное воспаление), а также при развитии аллергического воспаления. В последнем случае аэрозольный препарат АРИЛ может применяться для лечения аллергического ринита и бронхиальной астмы. Результаты применения данного подхода в опытах у животных продемонстрировали высокую эффективность аэрозольного АРИЛ при лечении экспериментальной бронхиальной астмы, индуцированной овальбумином. На очереди клинические испытания препарата у больных с аллергической бронхиальной астмой.

Разработка различных вариантов сухих и жидких аэрозольных форм препаратов интерферона и рецепторного антагониста ИЛ-1 с заданным размером частиц позволяет создавать условия доставки цитокинов в различные отделы дыхательной системы. В настоящее время цитокины находят все более широкое применение в клинической практике для лечения онкологических, инфекционных, иммунодефицитных и других заболеваний. Развитие этого направления ведет к созданию и внедрению в клиническую практику новых лекарственных форм препаратов рекомбинантных цитокинов с повышенной эффективностью, улучшенными фармакологическими свойствами и высокой биодоступностью.

В настоящее время генно-инженерные биопрепараты находят все более широкое применение в клинической практике для лечения онкологических, инфекционных, иммунодефицитных и других заболеваний. Развитие иммунобиотехнологии в стране позволит создать новую перспективную линейку высокоэффективных генно-инженерных цитокинов и новых лекарственных форм для использования в медицине. Разработка и внедрение этих препаратов направлены на развитие современных высокотехнологичных подходов оказания медицинской помощи, связаны с достижениями иммунобиотехнологии

и приведут к импортзамещению с повышением доли отечественных лекарственных средств и технологий, используемых в практическом здравоохранении, для обеспечения экономической безопасности и экономической независимости государства в области биотехнологии и медицины. Новые научные разработки в данной области могут найти достойное применение на современном этапе развития общества для проведения эффективной терапии социально значимых заболеваний с помощью медицинских средств последнего поколения.

#### Литература

1. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1. № 1. С. 9–17.
2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
3. Симбирцев А.С. Новые подходы к клиническому применению рекомбинантного интерлейкина-

- 1 бета человека // Мед. иммунол. 1999. Т. 1. № 1–2. С. 141–146.
4. Петров С.В., Симбирцев А.С., Бубнова Н.А. и др. Использование интерлейкина-1 $\beta$  для местного лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии // Мед. иммунол. 2001. Т. 3. № 4. С. 533–539.
5. Варюшина Е.А., Москаленко В.В., Симбирцев А.С. и др. Ранозаживляющее и местное иммуностимулирующее действие рекомбинантного интерлейкина-1 бета человека при применении у больных с длительно незаживающими ранами и трофическими язвами // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6. № 2. С. 54–62.
6. Варюшина Е.А., Москаленко В.В., Лебедева Т.П. и др. Использование интерлейкина-1 бета для местного лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей // Мед. иммунол. 2008. Т. 10. № 4–5. С. 439–448.
7. Ischenko A., Nikolaev B., Kotova T. et al. IL-1 receptor antagonist as an aerosol in inflammation // J. Aerosol. Med. 2007. Vol. 20. № 4. P. 445–459.