



**К. Г. ЩОКІНА**

*К. Г. Щокіна, професор кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (НФаУ), доктор фармацевтичних наук*

*С. Ю. Штриголь, завідувач кафедри фармакології НФаУ, доктор медичних наук, професор*

*С. М. Дрогозов, професор кафедри фармакології НФаУ, доктор медичних наук*

## Досягнення та перспективи цитокінової та антицитокінової терапії

Цитокіни — біологічно активні речовини білкової природи, що регулюють широкий спектр процесів, які відбуваються в організмі [11, 18]. Вони є посередниками міжклітинних взаємодій, регулюють кровотворення, імунну відповідь, клітинний цикл у різних тканинах, беруть участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах, наприклад, в ангиогенезі, апоптозі, хемотаксисі, ембріогенезі [5, 18]. Цитокіни можуть існувати як у формі, що секретується, так і в мембранозв'язаній, а діяти позаклітинним і внутрішньоклітинним шляхами. Таким чином, цитокіни виявляють ендокринну, паракринну та аутокринну активність і є ключовим елементом імунної системи в розвитку запалення [5, 14].

У зв'язку з тим, що імунна, нейроендокринна та центральна нервова системи тісно взаємопов'язані, експресія цитокінів та рецепторів до них не обмежена імунною системою та виявляється в багатьох інших тканинах, включаючи головний мозок, судинний ендотелій, міокард, жирову тканину та ендокринні залози. Крім імунорегуляції, багато цитокінів впливають на різноманітні фізіологічні процеси [8, 14]. Хоча є дані літератури, що цитокіни можуть відігравати певну роль у регуляції сну, апетиту, овуляції, адаптації до фізичних навантажень, експресія більшості з них у здорових тканинах дуже низька. Однак синтез цитокінів різко збільшується у результаті «тканинного стресу», який спричиняється різними клітинними фактора-

ми, як-от: періоди швидкого клітинного росту, ремоделювання тканини, хвороби, в тому числі інфекційні, або травми. Специфічні цитокіни є відповіддю організму на загрозу тканинному гомеостазу, їх активність залежить від характеру загрози (наприклад, бактеріальна, вірусна, запальна), типу клітин чи тканини, гормонального рівня та більшою мірою від профілю інших цитокінів, які синтезуються на цій ділянці. Здатність деяких цитокінів регулювати гомеостатичні процеси в тканинах, віддалених від місця їх синтезу, дозволила встановити роль цитокінів як ключових регуляторів місцевих і системних відповідей організму на пошкодження [3, 11, 15].

Відомо близько 300 сполук, що класифікуються як цитокіни. До них належать інтерферони, колонієстимулювальні фактори, хемокіни, трансформуючі ростові фактори; група факторів некрозу пухлин; інтерлейкіни (ІЛ) [8].

У фармакології та медицині цитокіни мають важливе значення як терапевтичні агенти і мішені для специфічних антагоністів при різних імунних і запальних захворюваннях. Останнім часом інтенсивно вивчається їхня роль при певних формах патології, розпочато цілеспрямоване застосування цитокінів та їх антагоністів для лікування різних захворювань [5, 14, 31].

Уже сьогодні чимало цитокінів використовуються в клінічній практиці. За даними 2010 р., у різних країнах світу дозволено до медичного застосування

16 цитокинових та антицитокинових препаратів, проходили клінічні випробування 70 препаратів і ще близько 1000 готувалися до них [8].

Цитокини застосовуються при різних автоімунних та запальних захворюваннях (наприклад, рондолейкін, беталейкін, даклізумаб, адалімумаб, інфліксимаб, ритуксимаб, абатацепт тощо) [18]. Різні підходи до клінічного використання окремих цитокинів подано в табл. 1 [14, 18, 19]. Завдяки широкому спектру фармакологічної активності цей новий клас регуляторних молекул має широкі перспективи для застосування як лікарські препарати.

Серед генно-інженерних препаратів, які розробляються найбільш активно, важливе місце посідають ІЛ, а також антагоністи їх рецепторів [16, 19].

Перші препарати ІЛ було отримано з крові людини, їх недоліком був невисокий ступінь очищення. Впровадження в практику генно-інженерних технологій дозволило отримати рекомбінантні аналоги природних ІЛ. У лікувальній практиці застосовуються рекомбінантні ІЛ-1 (беталейкін), ІЛ-2 (пролейкін, ронколейкін), ІЛ-3, лейкоферон. На стадії клінічних випробувань перебувають препарати на основі ІЛ-4, ІЛ-10 та ІЛ-12. Прикладами лікарських засобів на основі природних ІЛ є лейкоферон і суперлімф [7, 12, 31].

Сьогодні препарати ІЛ призначаються при сепсисі, перитоніті, панкреатиті, остеомієліті, абсцесах і флегмонах, тяж-

ких піодерміях, ендометритах, бешиковому запаленні, туберкульозі, гепатиті, ієрсиніозах, ВІЛ-інфекції, хламідіозі, застосовуються при лікуванні тривало незагоєваних ран, трофічних виразок, фронтитів, тонзилітів, герпетичних ушкоджень слизових оболонок, у хворих на злоякісні новоутворення, аплазію кровотворення, різні види імунопатології [12, 19, 20, 25].

Одним із найбільш відомих прозапальних ІЛ є інтерлейкін-1 (ІЛ-1). ІЛ-1 продукується макрофагами, в меншому ступені – дендритними клітинами, ендотелієм, фібробластами, та стимулює міграцію поліморфноядерних лейкоцитів із кісткового мозку. Клітинами-мішенями дії ІЛ-1 є міоцити, синовіоцити, гепатоцити, кісткові клітини, лімфоцити, нейроти, оскільки на мембранах цих клітин є специфічні рецептори до ІЛ-1 [36]. Крім того, ІЛ-1 викликає екзоцитоз лізосомальних ферментів і вільних радикалів фагоцитами; як флогоген стимулює дегрануляцію опасистих клітин із вивільненням медіаторів запалення, активує продукцію простагліну; індукує синтез колагену і активатора плазміну в тканинах, стимулює утворення білків гострої фази гепатоцитами, виявляє прозапальну та пірогенну дію [2, 26, 33].

Дія ІЛ-1 універсальна, є стартовим моментом запуску будь-якого запального (інфекційного) захворювання. Таким чином, ІЛ-1 надає сигнал певним органам і тканинам включитися до запального (інфекційного) процесу. Є підстави

Таблиця 1

Напрямки клінічного застосування деяких цитокинів [13, 15, 34, 43]

Цитокини	Основні напрямки використання
ІЛ-1	Відновлення кровотворення при хімотерапії пухлин, радіопротекція, інфекційні захворювання, загоєння ран
ІЛ-1РА, антагоніст ФНП	Ревматоїдний артрит (РА), септичний шок
ІЛ-2	Злоякісні пухлини, інфекційні захворювання, сепсис
ІЛ-3	Тромбоцитопенія, анемія
ІЛ-4	Великі пухлини
ІЛ-10	Імуносупресія при запальних процесах
ІЛ-11	Тромбоцитопенія, запальні захворювання кишечника
ІЛ-12	Злоякісні пухлини, гепатит, вірусні захворювання
КСФ	Нейтропенія, інфекційні захворювання
ІНФ $\alpha$	Злоякісні пухлини, вірусний гепатит, СНІД
ІНФ $\beta$	Розсіяний склероз
ІНФ $\gamma$	Лейшманіоз, інфекційні захворювання
Еритропоетин	Анемія при нирковій недостатності
Тромбопоетин	Тромбоцитопенія

припустити, що характерні для ранніх етапів захворювання симптоми (головний біль, біль у м'язах і суглобах, сонливість, лихоманка, лейкоцитоз і збільшення вмісту білків, у тому числі імуноглобулінів) пояснюється саме впливом ІЛ-1 [23, 24, 29, 35].

ІЛ-1 як лікарський засіб має багатогранну імуноотропну активність, властивості засобів імунотерапії замісного та індуктивного типів дії. Уведений в організм хворого ІЛ-1 забезпечує запуск каскадної активації клітин-ефекторів і регуляцію процесів запалення та регенерації на всіх стадіях [4].

Генно-інженерні препарати ІЛ-1 можуть використовуватися для стимуляції захисних реакцій організму, знижених унаслідок травм, інфекційних захворювань, несприятливого впливу довкілля, зокрема радіації. ІЛ-1 є медіатором, який здійснює захисні реакції та забезпечує відновлення порушеного гомеостазу. Так, ІЛ-1 стимулює пригнічене внаслідок впливу радіації або хіміопрепаратів кровотворення та підвищує імунологічну реактивність [29].

Перспективним напрямком є застосування ІЛ-1 як імуностимулятора широкого спектра дії. При введенні лабораторним тваринам, зараженим різними штабами стафілококів, стрептококів, сальмонел, кишкової палички, багатьма типами вірусів та іншими мікроорганізмами, ІЛ-1 захищає від загибелі майже 100 % тварин [33]. Цікаво, що сам ІЛ-1 не виявляє протимікробну або противірусну активність, але його механізм дії пов'язаний з активацією природних захисних реакцій шляхом стимулювання в першу чергу неспецифічної, а потім і специфічної ланок імунітету. Імунозахисна терапія ІЛ-1 ефективна при вторинних імунодефіцитних станах, які супроводжують більшість інфекційних захворювань і травм [24, 26].

В основі протипроменевої дії ІЛ-1 лежать його плейотропні ефекти: мобілізація циклу стовбурових кровотворних клітин, посилення продукції стромальними клітинами гемопоетичної тканини ростових факторів, активація рецепторів до них, посилення продукції антиоксидантів і системи гіпоталамус – гіпофіз – кора наднирникових залоз [29, 33].

Одним із шляхів клінічного використання є місцеве застосування ІЛ-1, що акти-

вує ранозагоювальні процеси. Імовірно, саме місцеве застосування препаратів ІЛ-1 найбільш перспективне, оскільки дозволяє досягати високої локальної концентрації субстанції, цілеспрямовано впливати на осередок запалення та уникати системних проявів дії ІЛ-1 [9, 10]. Препарати ІЛ-1 використовуються для лікування хронічних гнійних отитів, уражень шкіри та слизових оболонок при опіках різного походження, трофічних виразках, хірургічних інфікованих ранах. Отримано добрі результати місцевого застосування мажевої форми ІЛ-1 у лікуванні трофічних виразок нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет [9, 20].

Препарати на основі рекомбінантного ІЛ-1 $\beta$  широко використовуються в онкології для лікування порушень кістково-мозкового кровотворення, інфекційних та геморагічних ускладнень після курсів хіміо- та радіотерапії, в перспективі – для лікування деяких видів пухлин (меланоми, раку нирки, раку сечового міхура); у клініці внутрішніх хвороб – для лікування інфекційних та вірусних захворювань, імунодефіцитних станів тощо; у хірургії – для лікування хворих із травмами, опіками, трофічними виразками, абсцесами, післяопераційними ускладненнями; в екстремальній та військовій медицині – як засіб захисту від радіаційного та бактеріологічного ураження.

На теперішній час єдиним рекомбінантним препаратом ІЛ-1 $\beta$  є беталейкін, який за біохімічними характеристиками та біологічною дією повністю відповідає природному аналогу [12]. Беталейкін, створений у Державному науково-дослідному інституті особливо чистих біопрепаратів Федерального медико-біологічного агентства Росії (м. Санкт-Петербург) сумісно з Московським інститутом генетики та селекції промислових мікроорганізмів, є лікарською формою рекомбінантного ІЛ-1 $\beta$  людини і застосовується як стимулятор клітин кісткового мозку після хіміо- і радіотерапії та для лікування вторинних імунодефіцитів [35]. Сьогодні отримано успішні результати компенсаторної терапії беталейкіном порушень запальної відповіді внаслідок професійних захворювань, хронічного гнійного синуситу, в комплексному лікуванні гострих абсцесів легень, хронічного гепатиту С, гнійно-деструктивних захворювань легень та плеври [2, 12].

Другий напрямок клінічного використання, навпаки, спрямований на зниження ефектів ІЛ-1 в організмі, він отримав назву антицитокінової терапії [32]. Застосування антицитокінової терапії, зокрема, рецепторним антагоністом ІЛ-1 (ІЛ-1РА) полягає в обмеженні синтезу ІЛ-1 при запаленні або у блокуванні надлишку ІЛ-1, який може спричинити патологічні зміни в органах і тканинах. Механізм дії ІЛ-1РА пов'язаний із блокуванням взаємодії ІЛ-1 з рецепторами на клітинах та порушенням розвитку цитокінового каскаду і запальної реакції [13].

В експериментах на тваринах доведено, що дію бактеріального ліполісахариду та ендогенного ІЛ-1, який синтезується під його впливом, може бути припинено ІЛ-1РА. Місцеве використання ІЛ-1РА у вигляді аерозолу зупиняє розвиток алергічного риніту та гострого алергічного запалення в легенях [32]. Є дані літератури, що ІЛ-1РА може гальмувати розвиток експериментального пульпіту [6]. ІЛ-1РА вже використовується у лікуванні ревматоїдного артрити та інших ревматологічних захворювань. Застосування методу генотерапії шляхом уведення в синовіальні клітини гена ІЛ-1РА забезпечує його постійну продукцію в порожнинах суглобів у хворих на ревматоїдний артрит [41]. Найефективнішою вважається місцева блокада ІЛ-1, оскільки вона протидіє індукції запалення за рахунок нейтралізації ІЛ-1 безпосередньо в ділянці його підвищеного синтезу [13, 35].

Фармацевтична компанія «Amgen Inc.» (США) розробила препарат на основі рекомбінантного білка ІЛ-1РА під назвою «Анакінра» («Кінерет»). Цей препарат є першим антицитокіновим лікарським засобом для терапії ревматоїдного артрити та цукрового діабету [1, 13, 21].

Клінічні подвійні сліпі рандомізовані дослідження довели, що анакінра є як профілактичним, так і лікувальним засобом [30, 45]. Дуже важливо, що анакінра ефективна у хворих, які виявилися резистентними до інших цитокінових препаратів [27, 42]. Сполучання анакінри та метотрексату дозволяє одержати більший ефект при лікуванні ревматоїдного артрити [34, 39]. Анакінра також виявилась високоефективною при лікуванні деяких генетично обумовлених синдромів, зокрема, хронічного запального поліорганного захворювання ново-

народжених, яке супроводжується лихоманкою, деформуючою артропатією, шкірним висипом, увеїтом, хронічним менінгітом [22].

Відомі позитивні результати подвійного сліпого плацебоконтрольованого рандомізованого клінічного дослідження анакінри у хворих на цукровий діабет 2 типу [45]. Ефективність анакінри можна пояснити підвищенням чутливості тканин до інсуліну під дією препарату за рахунок пригнічення системних запальних реакцій. Лікування анакінрою захищає β-клітини від індукованого глюкозою пошкодження та загибелі, покращує глікемію та секреторну функцію β-клітин у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [28, 40].

У листопаді 2001 р. FDA (Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і ліків) у США затвердило анакінру для використання в лікуванні ревматоїдного артрити [22].

Сьогодні відомий ще один препарат, який блокує функцію ІЛ-1. Цей препарат створений на основі розчинного рецептора до ІЛ-1 та носить назву «Рілонасепт» («Аркаліст»). Він застосовується для лікування окремих хворих на ювенільний ідіопатичний артрит із системними проявами, в патогенезі якого, як відомо, головна роль належить саме ІЛ-1 [34]. Позитивна оцінка попередніх результатів застосування рілонасепту є закономірною. Також з'ясовано, що рілонасепт сприяє значному покращанню стану хворих на рідкісне спадкове захворювання — сімейний холодний аутозапальний синдром (familial cold autoinflammatory syndrom — FCAS). У лютому 2008 р. рілонасепт був офіційно дозволений в США для лікування хворих на FCAS [21].

ІЛ-1РА є діючою речовиною препарату «АРІЛ-1», розробленого у Державному науково-дослідному інституті особливо чистих біопрепаратів Федерального медико-біологічного агентства Росії (м. Санкт-Петербург).

АРІЛ отримано за допомогою генно-інженерних технологій і є ліофільно висушеним білком ІЛ-1РА із сольовим наповнювачем. Білок продукується рекомбінантним штамом *E. coli* BL21. Розроблена технологія виділення та очищення дозволяє отримувати білок ІЛ-1РА з 99 % чистотою і активністю, визначеною за блокуванням ІЛ-1-опосередкованої про-

ліферації тимоцитів, що відповідає міжнародним стандартам. Методами білкової хімії встановлена ідентичність одержаного рекомбінантного білка (АРІЛ-1) природному аналогу ІЛ-1РА. Субстанція АРІЛ-1 складається з 153 амінокислот, відмінність від ІЛ-1РА становить лише наявність на N-кінцевій ділянці молекули метіоніну. Молекулярна маса АРІЛ-1 становить 20 кДа [6]. Механізм дії препарату полягає у блокуванні ІЛ-1 шляхом конкурентного зв'язування зі специфічними рецепторами Р1-ІЛ-1 і Р2-ІЛ-1. Препарат застосовується в ін'єкційній формі підшкірно [6. 44].

Доклінічні випробування було проведено в Санкт-Петербурзькому інституті токсикології та на кафедрі фармакології Національної фармацевтичної академії України (м. Харків). Результати показали, що АРІЛ-1 не спричиняє патологічних змін у фізіологічному стані та поведінці тварин, не чинить токсичного впливу на серцево-судинну систему, морфологічний склад периферичної крові та кісткового мозку, не впливає на функціональний стан печінки і нирок, білковий, жировий та електролітний обмін, не спричиняє деструктивних змін у паренхіматозних клітинах і стромі внутрішніх органів, його введення не супроводжується місцево-подразнювальною дією або некрозом тканин у місці введення [17]. Доведено, що АРІЛ-1 не має ембріотоксичних та мутагенних властивостей [6]. У 2002 р. було проведено пілотне клінічне дослідження АРІЛ-1, під час якого препарат призначався хворим на ревматоїдний артрит у дозах 50 і 100 мг. Отримані дані довели нешкідливість препарату при ін'єкційному введенні людини [16].

Розроблено аерозольну форму препарату АРІЛ-1 (сухий та рідкий аерозоль) для лікування бронхіальної астми, успішно проведені клінічні випробування АРІЛ-1 при псоріазі, псоріатичному артриті, алергічних захворюваннях очей, гострій пневмонії та міастенії гравіс [38].

Доведена у доклінічних дослідженнях нешкідливість АРІЛ-1 надала можливість провести дослідження з метою визначення перспектив подальшого використання препарату для лікування багатьох запальних і автоімунних захворювань, у патогенезі яких ІЛ-1 відіграє найважливішу роль. Це ревматоїдний

артрит, коліти, обструктивні легеневі захворювання, травми, ушкодження головного мозку, атеросклероз, захворювання печінки, цукровий діабет, подагра тощо [44].

Але, хоча більшість захворювань людини супроводжуються запаленням, антицитокинова терапія не може слугувати панацеєю і тому має призначатися з урахуванням імунопатогенезу конкретного захворювання. Наприклад, специфічна блокада ІЛ-1 при сепсисі не тільки не сприяє зниженню смертності, а в ряді випадків погіршує стан хворих [37].

Таким чином, хоча відомо, що ІЛ-1 бере участь у розвитку багатьох захворювань, зокрема, атеросклерозу, подагри, цукрового діабету обох типів, ревматоїдного артрити, остеоартрозу, депресії, порушення мозкового кровообігу, епілепсії, хвороби Альцгеймера, гепатиту тощо, невідомо, чи можливо у цих випадках використання антицитокинової терапії [38]. Тобто потрібно було вирішити питання щодо доцільності використання АРІЛ-1 при лікуванні зазначених хвороб.

Для розв'язання питання щодо доцільності використання АРІЛ-1 у терапії цих захворювань було проведено експериментальне дослідження його фармакологічних властивостей та впливу на функції основних органів та систем (ЦНС, серце, печінка, нирки, суглоби, шлунок, ендокринна система). Фармакологічне вивчення активності АРІЛ-1 за умов різних модельних патологій дозволило визначити основні перспективні напрямки його клінічного використання та виявити обмеження (побічні дії, протипоказання).

У результаті проведених досліджень визначено, що АРІЛ-1 має виражену церебропротекторну активність, яка реалізується завдяки збільшенню кровопостачання головного мозку за умов ішемії-реперфузії, нормалізації церебрального метаболізму та зменшення деструкції нейронів. Захисна дія на головний мозок супроводжується корисними психотропними ефектами, що дозволяє вважати за доцільне використання препарату в терапії церебральної недостатності різного генезу. Зокрема, АРІЛ-1 притаманна потужна ноотропна активність, яка складається з антиамнестичної, цитопротекторної дії та підвищення стійкості голов-

ного мозку до нейротоксичних чинників різного генезу, за вираженістю якої він переважає еталонний ноотропний засіб «Пірацетам». Ці властивості вдало доповнюються протизапальною активністю АРІЛ-1, що дає можливість припустити його ефективність при лікуванні хвороби Альцгеймера та інших когнітивних порушень, у патогенезі яких бере участь запальний процес. Цьому припущенню також сприяє доведена гіполіпідемічна дія препарату, оскільки когнітивні порушення часто є наслідками атеросклеротичних змін головного мозку. Доведено, що АРІЛ-1 чинить виражену фригопротекторну, імунотропну та помірну хондропротекторну дію. Поєднання протизапального, хондропротекторного, гіпouriкемічного і урикозуричного ефектів робить АРІЛ-1 перспективним препаратом комплексної дії для лікування подагричних артритів. Визначено, що АРІЛ-1 має значну кардіопротекторну, гепатозахисну та помірну нефропротекторну (за ішемії нирок) активність, що свідчить про ефективність застосування препарату в терапії органних порушень. Доведено, що АРІЛ-1, на відміну від НПЗЗ та глюкокортикостероїдів, не має

ульцерогенної, а також нефро- і гепатотоксичної дії [6, 16, 17].

АРІЛ-1 успішно пройшов клінічні випробування як ревматологічний та антиалергічний засіб Російській Федерації та отримав дозвіл на медичне застосування під назвою «Ралейкін». Результати проведених досліджень дають змогу розширити фармакодинаміку та спектр показань до використання препарату.

### Висновки

Застосування нових препаратів, механізм дії яких спрямований на блокування синтезу та дії ІЛ-1, є одним із перспективних напрямків вирішення проблеми лікування багатьох захворювань. Суттєвими перевагами цитокінової терапії є її цілеспрямованість та вибірковість, що забезпечують значний лікувальний ефект та одночасно дають змогу розширити уявлення про патогенез багатьох хвороб. Цитокінова та антицитокінова терапія може бути використана в комплексному лікуванні багатьох захворювань. Це дозволить у ряді випадків перевести терапію зі симптоматичної на патогенетичну (наприклад, при лікуванні ревматологічних захворювань).

## Список літератури

- Бабаева А. Р. Доказательная база антицитокиновой терапии ревматоидного артрита / А. Р. Бабаева, К. С. Солоденкова, С. А. Сергеева // Вестник ВолГМУ. — 2006. — № 4. — С. 15–22.
- Влияние функционального полиморфизма генов семейства интерлейкина-1 на предрасположенность и характер течения хронического гнойного риносинусита и эффективность терапии рекомбинантным интерлейкином-1 бета (беталейкин). I. Ассоциация полиморфизма генов семейства интерлейкина-1 с заболеваемостью хронического ответа / А. Ю. Громова, Л. Э. Тимчук, Ю. К. Янов [и др.] // Российская оториноларингология. — 2005. — № 2. — С. 5–12.
- Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия / Н. М. Калинина, С. А. Кетлинский, С. В. Оковитый [и др.] — М. : Эксмо, 2008. — 496 с.
- Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия ИЛ-1 $\beta$ . Усиление функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов человека / Е. А. Варюшина, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев [и др.] // Иммунология. — 2000. — № 3. — С. 18–22.
- Кетлинский С. С. Цитокины / С. С. Кетлинский, А. С. Симбирцев — М. : Фолиант, 2008. — 552 с.
- Коваленко Є. М. Фармакологічне вивчення проти-запальної активності антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРИЛ-1) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія / Є. М. Коваленко. — Х., 2009. — 19 с.
- Коррекция иммунореактивности рекомбинантным IL-2 : пособие для врачей / В. К. Козлов, М. Н. Смирнов, В. Н. Егорова [и др.] — СПб. : Изд-во СПб ун-та, 2001. — 24 с.
- Кострова Т. О. Значение цитокинов в регуляции иммунного ответа, клиническое применение препаратов цитокинов / Т. О. Кострова, Г. В. Лисаченко, Я. И. Колпинская // Современные медицинские технологии : сб. науч. тр. — Кемерово, 2007. — Вып. 1. — С. 65–69.
- Мази супероксиддисмутаза и интерлейкина-1 $\beta$ : влияние на репаративные процессы и импеданс ожоговой раны / Б. А. Парамонов, В. П. Галенко-Ярошевский, И. И. Турковский [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2005. — Т. 139, № 1. — С. 64–67.
- Местная иммунозаместительная терапия беталейкином в комплексном лечении острых абсцессов легких с затяжным течением / Л. Н. Бисенков, А. С. Симбирцев, Д. В. Золотарев [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2005. — № 5. — С. 28–32.
- Ованесян И. Г. Современные представления о роли цитокинов в гомеостазе / И. Г. Ованесян // Научно-медицинский журнал. — 2006. — № 4. — С. 8–17.
- Результаты использования рекомбинантных препаратов интерлейкина-1 бета и интерферона альфа-2 $\beta$  в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. И. Кузнецов, В. И. Кабанова, В. Г. Конусова [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2006. — № 5. — С. 10–16.
- Симбирцев А. С. Медицинские препараты на основе белков семейства интерлейкина-1 / А. С. Симбирцев // Справочник по иммунотерапии для практического врача. — СПб. : Диалог, 2002. — С. 152–165.
- Симбирцев А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 4–6.
- Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16–22.
- Щокіна К. Г. Органотропні ефекти рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фарм. наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія / К. Г. Щокіна. — Х., 2011. — 41 с.
- Щокіна К. Г. Перспективи застосування рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 / К. Г. Щокіна, С. Ю. Штриголь, С. М. Дроговоз // Український науково-медичний молодіжний журнал : матеріали наук. форумів, присвяч. 170-річчю кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 25–26 трав. 2011 р., Київ. — 2011 — № 4. — С. 100.
- Щокіна К. Г. Перспективи застосування цитокинових та антицитокинових препаратів / К. Г. Щокіна // Фармаком. — 2011. — № 1–2. — С. 96–100.
- Эффективность рекомбинантного IL-1 бета в лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры / А. В. Саламатов, О. В. Баринов, А. Г. Си-ненченко [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 39–45.
- Эффективность цитокинотерапии Ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций : пособие для врачей / сост. А. А. Останин, Е. Р. Черных. — СПб. : Изд-во С.-Петерб ун-та, 2002. — 28 с.
- A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout / A. So, T. De Smedt, S. Revaz [et al.] // Arthritis Res. Ther. — 2007. — № 9 (2). — P. R 28.
- Antihyperalgesic effects induced by the IL-1 receptor antagonist anakinra and increased IL-1 $\beta$  levels in inflamed and osteosarcoma-bearing mice / A. Bamonde, V. Curto-Reyes, L. Juarez [et al.] // Life Sci. — 2007. — Vol. 81, № 4. — P. 673–682.
- Apte R. N. Is interleukin-1 a good or bad «guy» in tumor immunobiology and immunotherapy? / R. N. Apte, E. Voronov // Immunol. Rev. — 2008. — Vol. 222, № 4. — P. 222–241.
- Arend W. P. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease / W. P. Arend // Cytokine Growth Factor Rev. — 2002. — Vol. 13, № 1. — P. 323–340.

25. Arend W.P. Physiologic role of interleukin-1 receptor / W.P. Arend, C. Gabay // *Arthritis Res.* — 2000. — Vol. 2, № 4. — P. 245–248.
26. Autocrine induction of the human pro-IL-1 $\beta$  gene promoter by IL-1 $\beta$  in monocytes / Y. Toda, J. Tsukada, M. Misago [et al.] // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 168. — P. 1984–1991.
27. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and critical analysis of the evidence / G. Gartlehner, R.A. Hansen, B.L. Jonas [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 2008. — № 27(1). — P. 67–76.
28. Boni-Schnetzler M. Increased Interleukin (IL)-1{beta} Messenger Ribonucleic Acid Expression in {beta}-Cells of Individuals with Type 2 Diabetes and Regulation of IL-1{beta} in Human Islets by Glucose and Autostimulation / M. Boni-Schnetzler, J. Thorne, G. Parnaud // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 3. — P. 4065–4074.
29. Braddock M. Targeting IL-1 in inflammatory disease: new opportunities for therapeutic intervention / M. Braddock, A. Quinn // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2004. — № 3. — P. 330–339.
30. Calabrese L. H. Anakinra treatment of patients with rheumatoid arthritis / L. H. Calabrese // *Ann. Pharmacother.* — 2002. — Vol. 36, № 7–8. — P. 1204–1209.
31. Cytokines and {beta}-Cell Biology: from Concept to Clinical Translation / M. Y. Donath, J. Storling, L. A. Berchtold [et al.] // *Endocr. Rev.* — 2008. — № 29. — P. 334–350.
32. Dinarello C. A. Blocking IL-1 in systemic inflammation / C. A. Dinarello // *JEM.* — 2005. — Vol. 201, № 9. — P. 1355–1359.
33. Dinarello C. A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family / C. A. Dinarello // *Annu. Rev. Immunol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 519–550.
34. Dinarello C. A. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. Third edition / C. A. Dinarello, L. L. Moldawer. — L. : Amgen Inc., 2002. — 351 p.
35. Etminan M. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies / M. Etminan, S. Gill, A. Samii // *BMJ.* — 2003. — Vol. 327. — P. 128–136.
36. Gabay C. IL-1 pathways in inflammation and human diseases / C. Gabay, C. Lamacchia, G. Palmer // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2010. — № 6. — P. 232–241.
37. Interleukin-1 exacerbates focal cerebral ischemia and reduces ischemic brain temperature in the rat / O. H. Gröhn., N. J. Rothwell, A. R. Parry-Jones [et al.] // *Magn. Reson. Med.* — 2008. — № 59. — P. 1239–1249.
38. Hallegua D.S. Potential therapeutic uses of interleukin 1 receptor antagonists in human diseases / D. S. Hallegua, M. H. Weisman // *Ann Rheum Dis.* — 2002. — № 61(11). — P. 960–967.
39. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology / W.P. Arend, M. Malyak, C.J. Guthridge [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* — 1998. — № 16. — P. 27–55.
40. Iqbal I. Treatment of osteoarthritis with anakinra / I. Iqbal, R. Fleischmann // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2007. — № 9 (1). — P. 31–35.
41. Kapoor S. Anakinra and Its Rapidly Expanding Role in Management of Nonarthritic Systemic Disorders / S. Kapoor // *J. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 36, № 2. — P. 446–447.
42. Localization of interleukin-1 alpha, type 1 interleukin-1 receptor and interleukin-1 receptor antagonist in the synovial membrane and cartilage/pannus junction in rheumatoid arthritis / B. W. Deleuran, C. Q. Shu, M. Field [et al.] // *Br. J. Rheumatol.* — 1992. — Vol. 31, № 2. — P. 801–809.
43. Mertens M. Anakinra for rheumatoid arthritis / M. Mertens, J. A. Singh // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2009. — Issue 1, Art. N. CD005121 DOI.
44. Ortega L. M. Role of cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease, glomerulonephritis, and end-stage kidney disease / L. M. Ortega, A. Fornoni // *Am. J. Renal. Physiol.* — 2010. — Vol. 2, № 1. — P. 49–62.
45. Pharmacokinetics, safety and immunomodulatory effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in health humans / E. V. Granowitz, R. Porat, J. W. Mier [et al.] // *Cytokine.* — 1992. — Vol. 4, № 4. — P. 353–360.
46. Woo P. Anakinra treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset Still disease / P. Woo // *Ann Rheum Dis.* — 2008. — № 67. — P. 281–282.



## Резюме

## Summary

**Досягнення та перспективи цитокинової та антицитокинової терапії**

*К. Г. Щокіна,  
С. Ю. Штриголь,  
С. М. Дроговоз*

Подано характеристику цитокінів, визначено їх участь у регулюванні захисних реакцій організму людини та у розвитку ряду патологічних станів. Визначено, що цитокини мають важливе значення як терапевтичні агенти і мішені для специфічних антагоністів при різних імунних і запальних захворюваннях. Дано результати експериментального вивчення органотропної активності рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРИЛ-1), створеного в Інституті особливо чистих біопрепаратів (м. Санкт-Петербург, Росія), яке проводилося на кафедрі фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків). Отримані результати дозволяють не тільки розширити фармакодинаміку та спектр показань до застосування цього препарату, але й доводять, що створення нових препаратів, механізм дії яких спрямований на блокування синтезу та дії ІЛ-1, є одним із перспективних шляхів вирішення проблеми лікування багатьох захворювань.

**Ключові слова:** цитокини, інтерлейкіни, беталейкін, анакінра, рекомбінантний антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (АРИЛ-1).

**Achievements and Prospects of Cytokine and Anti-Cytokine Therapy**

*E. G. Shchokina,  
S. Yu. Shtrygol,  
S. M. Drogozov*

In this work the characteristic of cytokines is given, their involvement in the regulation of defensive reactions of the human body and in the development of a number of pathological conditions is determined. It was found that cytokines are important as therapeutic agents and targets for specific antagonists in a variety of immune and inflammatory diseases. The results of an experimental study of organotropic activity of the recombinant interleukin-1 receptor antagonist (rIL-1ra) were obtained in the research Institute of Pure Biochemicals, St. Petersburg (Russian Federation), which was carried out at the Department of Pharmacology at the National University of Pharmacy. The results of these studies do not only allow to increase the range of pharmacodynamics and indications of the medicine, but also prove that the creation of new medicines with the mechanism of action that directed to block the synthesis and activity of interleukin-1, is one of the most perspective ways to solve the problem of many diseases treatment.

**Key words:** cytokines, interleukins, betaleukin, anakinra, recombinant receptor antagonist of interleukin-1 (aryl-1).

**Достижения и перспективы цитокиновой и антицитокиновой терапии**

*Е. Г. Щекіна,  
С. Ю. Штриголь,  
С. М. Дроговоз*

Представлена характеристика цитокинов, определено их участие в регуляции защитных реакций организма человека и в развитии ряда патологических состояний. Выяснено, что цитокины имеют важное значение как терапевтические агенты и мишени для специфических антагонистов при различных иммунных и воспалительных заболеваниях. Даны результаты экспериментального изучения органотропного действия рекомбинантного антагониста рецепторов интерлейкина-1 (АРИЛ-1), созданного в Институте особо чистых биопрепаратів (г. Санкт-Петербург, Россия), которое было проведено на кафедре фармакологии Национального фармацевтического университета (г. Харьков). Полученные результаты позволяют не только расширить фармакодинамику и спектр показаний к применению данного препарата, но и доказывают, что создание новых лекарств, механизм действия которых направлен на блокаду синтеза и активности интерлейкина-1, является одним из перспективных путей решения проблемы лечения многих заболеваний.

**Ключевые слова:** цитокины, интерлейкины, беталейкин, анакинра, рекомбинантный антагонист рецепторов интерлейкина-1 (АРИЛ-1).