

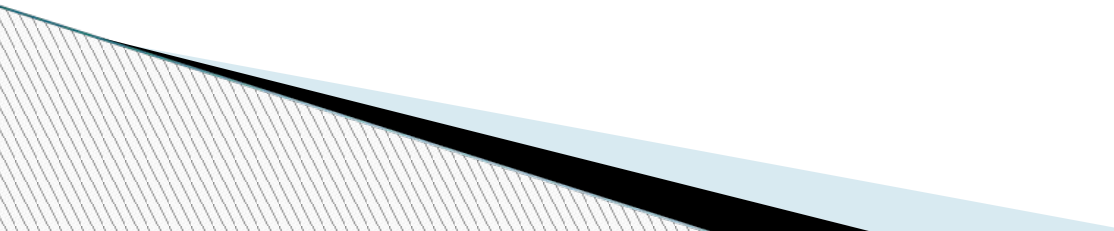
# Иммунобиотехнология



# Иммунобиотехнология

- ❖ **Иммунобиотехнология** – это раздел современной биотехнологии, представленной как научными достижениями, так и динамично развивающимися технологическим производством диагностических, профилактических и лекарственных средств с применением в качестве действующего начала разных агентов и процессов иммунной системы.

# Иммунобиотехнология включает:

- индустрию диагностических тест-систем (диагностикумов) для широкого обследования распространенности инфекций
  - изготовление вакцин
  - иммуномодуляторов
  - получение поликлональных и моноклональных антител.
- 

- Известно, что человек обладает иммунной системой для защиты от воздействия внешних неблагоприятных факторов, биологически активных агентов. В качестве таких агентов выступают клетки микроорганизмов, вирусы, белки, нуклеиновые кислоты, антибиотики, пестициды, объединенные под общим названием антигенов. Понятие «антиген» является общим, так как обозначает определенную химическую структуру, против которой могут быть получены антитела.

- Антигены внешней среды поступают в организм человека с воздухом, водой, пищей, через слизистые и кожные покровы.
- Иммунный ответ – сложный процесс межклеточного взаимодействия лимфоидных клеток разных типов с участием специфических гормонов, в результате чего так называемые В-клетки активно синтезируют специфические антитела против данного антигена.
- Часть антигенов может попадать человеку в виде вакцин и иммуномодулирующих лекарственных средств (агентов). **Иммуномодуляторы** либо усиливают, либо ослабляют иммунный ответ организма.

# В группу иммуномодуляторов выделяют препараты

- В группу иммуномодуляторов выделяют препараты :
    - животного
    - микробного
    - дрожжевого
    - синтетического происхождения
- обладающие специфической способностью стимулировать иммунные процессы и активировать иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты) и дополнительные факторы иммунитета (макрофаги и др.).

- Усиление общей сопротивляемости организма может в той или другой степени происходить под влиянием ряда стимулирующих и тонизирующих средств (кофеина, элеутерококка и др.), витаминов, дибазола, производных пиримидина - метилурацила, пентоксила (ускоряют регенерацию, интенсифицируют лейкопоз), дериватов нуклеиновых кислот и биогенных препаратов, получивших общее название - ***адаптогены***.

Способность этих препаратов повышать резистентность организма, ускорять процессы регенерации послужила основанием для широкого применения в комплексной терапии вялотекущих регенерационных процессов, инфекционных, инфекционно-воспалительных и других заболеваний.

- Важнейшую роль в функционировании клеточного и гуморального иммунитета играет вилочковая железа (тимус). В ней происходят дифференциация стволовых клеток в лимфоциты, а также секреция специфических веществ (гормонов), оказывающих влияние на развитие и созревание определенных клеток лимфоидной ткани. Из вилочковой железы выделен ряд гормонов полипептидной (тимозин, гомеостатический тимусный гормон, тимопозитин I и II, тимусный гуморальный фактор) и стероидной (тимостерин) структуры. Получен ряд экстрактивных препаратов (тималин, тактивин, тимоптин, вилозен), применяющихся в качестве иммуностимуляторов; все они содержат вышеперечисленные гормоны вилочковой железы (в том числе альфа-тимозин) и в значительной мере близки между собой по действию.

Из другого органа иммунной системы - костного мозга - получен препарат В-активин. К синтетическим иммуностимуляторам относится левамизол, ряд пептидных иммуностимуляторов (timoген, иммунофан и др.).



# Иммуномодуляторы делятся на:

- иммуномодуляторы микробные
- иммуномодуляторы тимические
- иммуномодуляторы костно-мозговые
- цитокины, нуклеиновые кислоты и химически чистые

# Иммунокорректоры микробные

Иммунокорректоры микробного происхождения условно можно разделить на три поколения.

Иммуномодулятором, разрешенным в начале 1950 гг. в США и странах Европы к медицинскому применению в качестве иммуностимулятора, была вакцина БЦЖ, обладающая выраженной способностью усиливать факторы как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

# Иммунокорректоры микробные

- ▣ **К иммуномодуляторам первого поколения** можно отнести и такие лекарственные средства, как пирогенал и продигиозан, представляющие собой полисахариды бактериального происхождения.
- ▣ **К иммунокорректорам второго поколения** относятся Бронхомунал, ИРС-19, Имудон, Бронхо-Ваксом, Рибомунил, Ликопид.
- ▣ Иммуномодуляторы **эндогенного происхождения** можно условно разделить на *иммунорегуляторные пептиды и цитокины*.
- ▣ К иммунокорректорам , содержащим:
  - *комплекс тимических пептидов*, относятся Тималин, Тимоптин и др.,
  - *экстракты тимуса* - Тимостимулин и Вилозен.

Тимоген - относится к иммуномодуляторам 2 поколения и представляет собой аминокислоты - L-глутамил-L-триптофан.

Миелопид состоит из аминокислот, его состав полностью расшифрован, что послужило предпосылкой для разработки новых синтетических иммуномодуляторов костно-мозгового происхождения:

- Серамил,
- Бивален

К высокомолекулярным, химически чистым иммунокорректорам, полученным с помощью направленного химического синтеза, относится иммуномодулятор Полиоксидоний

- ▣ **Полиоксидоний** обладает фармакологическим действием широкого спектра на организм:
- ❖ иммуномодулирующим,
- ❖ детоксицирующим,
- ❖ Антиоксидантным
- ❖ мембранопротекторным.

*Детоксицирующие* свойства Полиоксидония проявляются в его способности понижать в крови концентрацию токсических веществ, например уровень липополисахарида энтеробактерий, у больных с ожоговой болезнью.

У пациентов с острым панкреонекрозом Полиоксидоний существенно снижает уровень малонового диальдегида и диеновых кислот. Детоксицирующие свойства Полиоксидония связаны с его высокой молекулярной массой и наличием на поверхности молекулы большого количества различных активных групп. Поэтому Полиоксидоний интенсивно адсорбирует циркулирующие в крови растворимые токсические субстанции и микрочастицы. Формирование иммунного ответа происходит под контролем ряда иммунорегуляторных молекул.

# Иммуномодуляторы достаточно условно разделяют на :

- ▣ *иммуностимуляторы* - вещества, повышающие иммунитет
- ▣ *иммуносупрессанты (иммуносупрессоры)*, понижающие иммунитет

Эта неопределенность вызвана тем, что в зависимости от характера заболевания, состояния больного и других условий иммуносупрессанты могут стимулировать, а иммуностимуляторы - угнетать иммунные реакции организма. Способностью стимулировать или подавлять иммунные реакции обладают не только иммуномодуляторы, но и многие биологически активные вещества и комплексы, в том числе вырабатываемые самим организмом.

# Иммуносупрессоры

- В качестве иммуносупрессоров используют :
- ✓ азатиоприн,
- ✓ препараты глюкокортикоидов (преднизон, преднизолон и др.),
- ✓ многие препараты из группы противоопухолевых средств (Противоопухолевые средства) (метотрексат, меркаптопурин, циклофосфан, миелосан, хлорбутин, розевин и др.),
- ✓ некоторые Антибиотики (адриамицин, циклоспорин А и др.), обладающие выраженной иммунодепрессивной активностью.

# Иммуностимуляторы

- К иммуностимуляторам относят :
- ✓ синтетический препарат левамизол, препараты, получаемые из вилочковой железы (тималин, тактивин),
- ✓ препараты, содержащие липополисахариды микробного происхождения (например, пирогенал, продигиозан, вакцина БЦЖ). Иммуностимулирующей активностью обладают Интерфероны.



# Иммуносупрессоры

- Иммуносупрессоры угнетают иммунные реакции организма главным образом за счет подавления пролиферации иммунокомпетентных клеток, и прежде всего лимфоцитов. Это обусловлено тем, что препараты данной подгруппы И. с. оказывают цитостатическое действие, т.е. обладают способностью подавлять деление клеток (особенно быстро пролиферирующих и в т.ч. лимфоцитов) на отдельных или всех фазах клеточного цикла развития.

□ *В зависимости от особенностей действия на клеточный цикл развития среди иммуносупрессоров различают:*

- ✓ фазоспецифичные,
- ✓ циклоспецифичные
- ✓ циклонеспецифичные препараты.

# Фазоспецифичные препараты

- Фазоспецифичные (S-фазоспецифичные) препараты (азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат и др.) блокируют деление лимфоцитов и других клеток в фазе синтеза ДНК. Эти препараты наиболее эффективны в период максимальной пролиферации иммунокомпетентных клеток, т.е. на 1—2-й день после иммунизации.

Молекулярные механизмы действия таких препаратов заключаются в нарушении синтеза нуклеотидов, угнетении полимеризации РНК и ДНК, в образовании «дефектных» (нестабильных) молекул ДНК.

# Циклоспецифичные препараты

- Циклоспецифичные препараты (миелосан, адриамицин и др.) угнетают пролиферацию лимфоцитов на всех фазах клеточного цикла. Наибольшее подавление иммунных реакций наблюдается при введении этих препаратов за 1—2 дня до иммунизации.

Молекулярные механизмы их действия заключаются в алкилировании (присоединении углеводородных радикалов) различных метаболитов клетки, особенно ДНК, а также в интеркаляции (встраивании) в ДНК и предупреждении активации генома клетки, необходимой для ее пролиферации.

# Циклонеспецифичные препараты

- Циклонеспецифичные препараты (циклофосфан) оказывают цитостатическое и цитотоксическое действие, т.е. не только тормозят деление пролиферирующих клеток, но и угнетают жизнедеятельность покоящихся (непролиферирующих) лимфоцитов. В связи с этим такие препараты угнетают иммунные реакции при их введении как до, так и после контакта с антигеном.

По молекулярным механизмам действия циклофосфан идентичен миелосану и другим циклоспецифичным препаратам, обладающим способностью алкилировать ДНК.

# Циклоспорин А

- ▣ Иммунодепрессивное действие циклоспорина А обусловлено способностью этого препарата блокировать активацию иммунокомпетентных клеток под влиянием антигена, что препятствует их пролиферации. Отчасти это может быть связано с тем, что циклоспорин А угнетает синтез Т-хелперами интерлейкина-2 и препятствует экспрессии чувствительных к интерлейкину-2 рецепторов на мембранах эффекторных лимфоцитов (Т-киллеров, естественных киллеров, В-лимфоцитов). Кроме циклоспорина А продукцию интерлейкинов нарушают препараты глюкокортикоидов, циклофосфан и другие иммуносупрессоры.

- Иммуносупрессоры применяют с целью подавления иммунных реакций организма при трансплантации органов и тканей (пересадке аллогенного сердца, почек и др.), для предупреждения развития реакции «трансплантат против хозяина» при пересадке аллогенного костного мозга и лечения аутоиммунных заболеваний (ревматоидного артрита, аутоиммунных гемолитических анемий, системной красной волчанки, аутоиммунного тиреоидита и др.).

- Тактика клинического применения иммуносупрессоров сводится к длительному комбинированному назначению нескольких препаратов. Критериями эффективности лечения являются клинические данные и результаты лабораторных исследований иммунного статуса больных (содержание иммуноглобулинов, общее количество Т- и В-лимфоцитов, реакция бластотрансформации и др.).
- Наиболее типичным проявлением побочного действия большинства иммуносупрессивных препаратов являются осложнения, обусловленные поражением быстро пролиферирующих тканей, например эрозии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, угнетение костномозгового кроветворения.



# Иммуностимуляторы

- Характерная особенность иммуностимуляторов заключается в том, что их действие проявляется только на фоне угнетения иммунной системы. Нормальный иммунологический потенциал организма они не повышают.

Основной эффект иммуностимуляторов состоит в увеличении числа Т- и В-лимфоцитов, а также числа клеток моноцитарно-макрофагального звена иммунитета. Кроме того, повышается функциональная активность этих клеток (увеличивается экспрессия чувствительных к интерлейкинам рецепторов на мембранах, усиливается синтез РНК и белка). Молекулярные механизмы действия большинства иммуностимуляторов неизвестны.

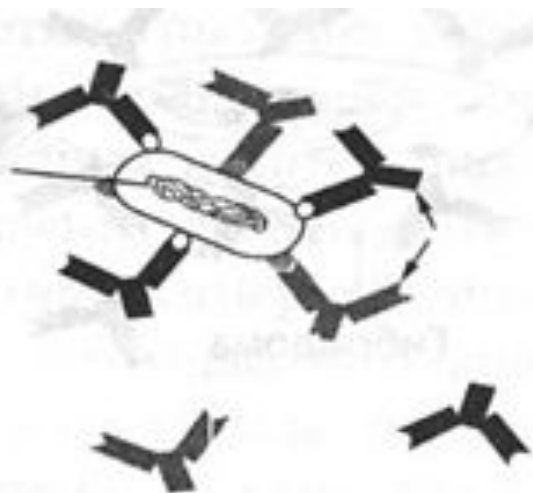
- Установлено лишь, что под влиянием некоторых иммуностимулирующих препаратов (тималина, тактивина) повышается синтез интерлейкина-1, интерлейкина-2 и интерлейкина-4, при участии которых происходит процесс кооперации клеток иммунной системы. Некоторые иммуностимулирующие препараты (пирогенал, продигиозан, вакцина БЦЖ), по-видимому, оказывают опосредованное неспецифическое влияние на иммунитет.

- Применяют иммуностимуляторы главным образом при первичных (врожденных) и вторичных (приобретенных) иммунодефицитных состояниях, в т.ч. при злокачественных новообразованиях, лучевой болезни, хронических, вялотекущих инфекциях и др. Побочные эффекты иммуностимуляторов имеют специфический для отдельных препаратов характер.

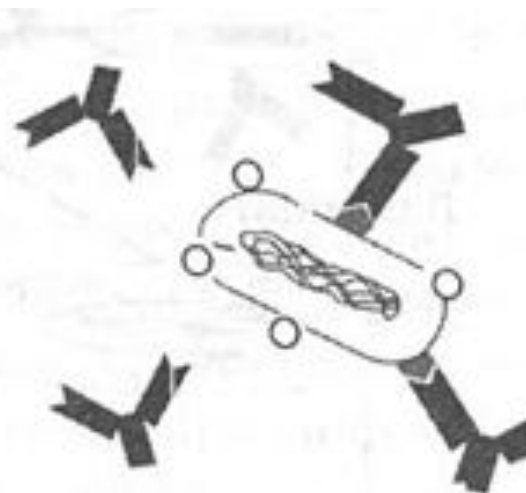
# Моноклональные антитела

- Моноклональные антитела получили такое название, потому что они вырабатываются одним клоном клеток. Такое явление можно наблюдать, если выращивать В-лимфоциты в культуре. Лимфоциты могут быть активированы на выработку антител к специфической мишени, или антигену, когда он связывается с их поверхностью. Связывание не только побуждает лимфоцит производить соответствующие антитела, но и индуцирует деление клетки, что приводит к образованию ее клонов. В культуре часть клеток, активированных антигеном, делятся и формируют массы, которые можно разглядеть невооруженным взглядом. Это клоны, вырабатывающие один тип антител. Деление одного типа лимфоцитов, которое наблюдается в культуре клеток, происходит и в организме.

Бактерия



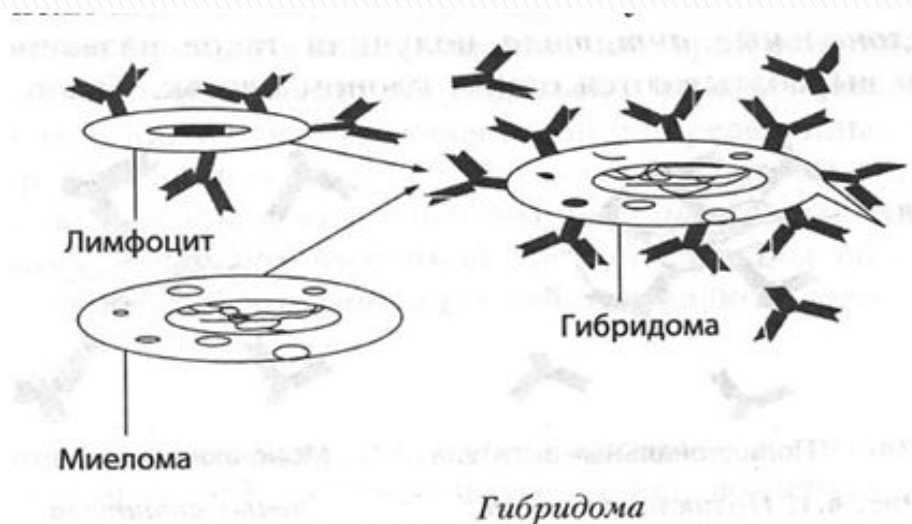
Поликлональные антитела



Моноклональные антитела

Рис. 6.1. Поликлональные и моноклональные антитела

- Моноклональные антитела (МАТ) секретируются иммунными клетками, происходящими от единственной антителообразующей клетки. Поэтому МАТ направлены только против определенного эпитопа иммуногенного вещества, так называемой "антигенной детерминанты". Для получения МАТ изолируют лимфоциты из селезенки иммунизированной мыши и производят их слияние с опухолевыми клетками мыши (клетками миеломы). Это необходимо, так как жизнеспособность антителопродуцирующих лимфоцитов в культуре ограничена лишь несколькими неделями. При слиянии с опухолевой клеткой возникают гибридные клетки, так называемые гибридомы, которые являются потенциально бессмертными.



- Слияние клеток является редким событием, частота которого повышается в присутствии полиэтиленгликоля [ПЭГ (PEG)]. Отбор продуктивных гибридных клеток проводится при длительной инкубации первичной культуры в ГАТ-среде (НАТ-среде) , содержащей гипоксантин, аминоптерин и тимидин. Аминоптерин, аналог дигидрофолиевой кислоты, конкурентно ингибирует дигидрофолат-редуктазу и тем самым биосинтез дТМФ . Поскольку дТМФ существенно необходим для синтеза ДНК, миеломные клетки не могут выживать в присутствии аминоптерина. С другой стороны, клетки селезенки могут преодолевать действие ингибитора, используя для синтеза ДНК гипоксантин и тимидин, однако и они существуют в течение ограниченного времени. Только гибридома выживает в виде культуры в среде ГАТ, так как эти клетки обладают одновременно бессмертием миеломных клеток и способностью клеток селезенки приспосабливаться к аминоптерину.

- В действительности продуцировать антитела способны только единичные гибридомные клетки. Такие клетки необходимо выделить и размножить клонированием. После тестирования клонов на способность образовывать антитела отбираются положительные культуры, которые снова клонируются и подвергаются последующей селекции. В результате получают гибридому, продуцирующую моноклональные антитела. Производство моноклональных антител этими клетками осуществляют *in vitro* в биореакторе или *in vivo* в асцитной жидкости мыши.



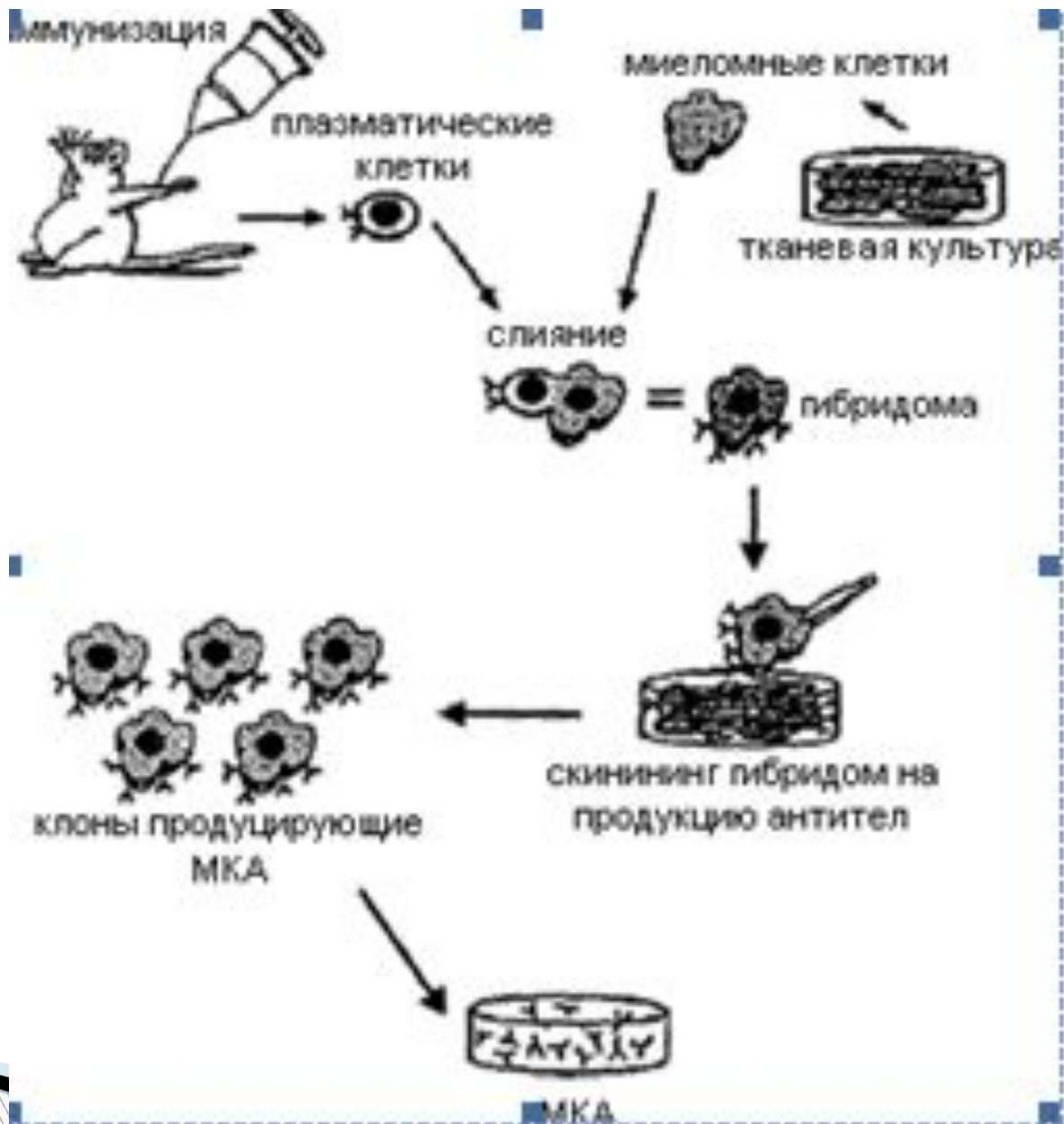
# Получение моноклональных антител

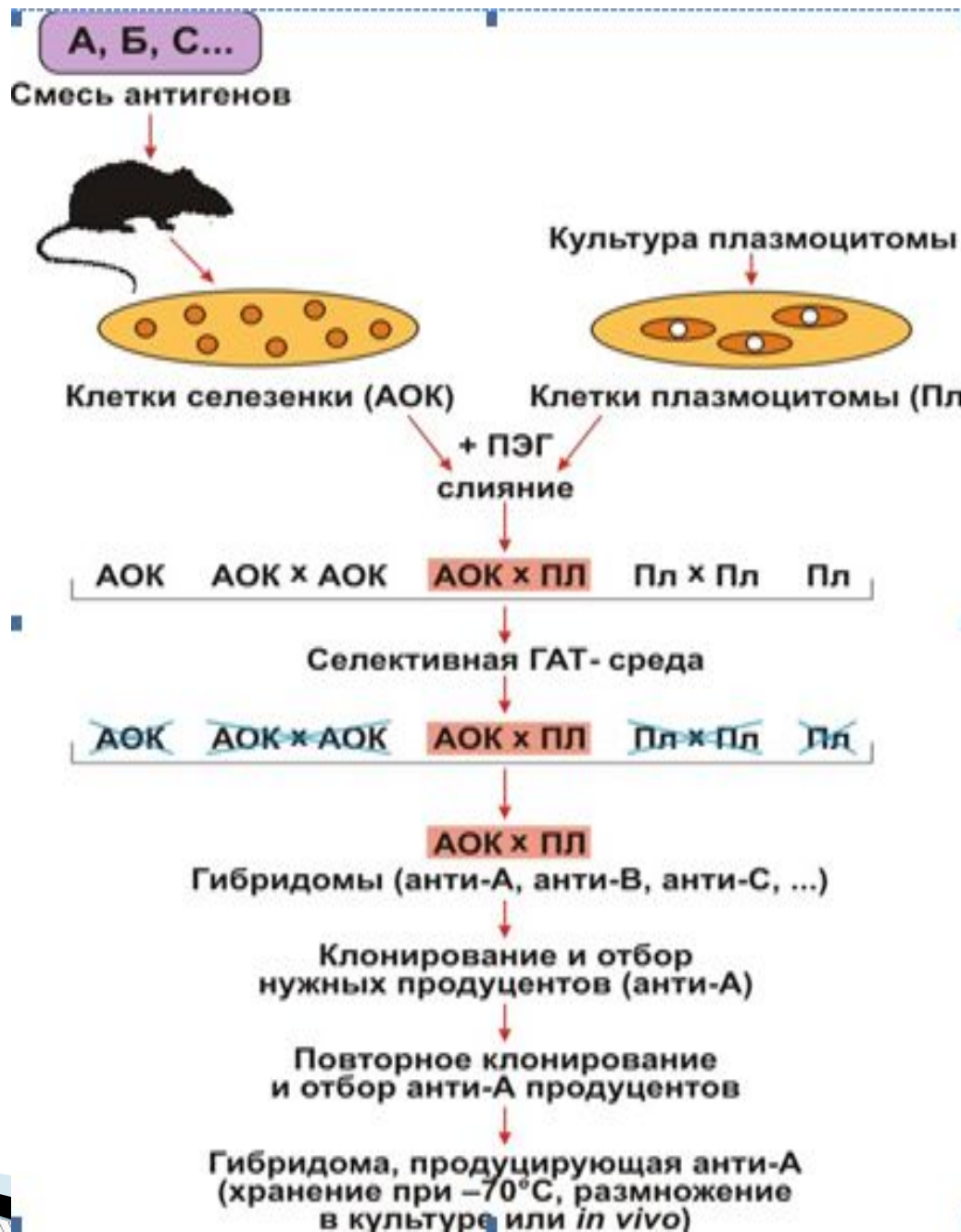
- Получение антител для нужд человека начинается с иммунизации животных. После нескольких инъекций антигена в присутствии стимуляторов иммунного ответа в сыворотке крови накапливаются специфические антитела. Антитела выделяют из сыворотки в виде  $\gamma$ -глобулиновой фракции, осаждая сыворотку крови сульфатом аммония, спиртом, ПЭГ и другими веществами. Полученные антитела содержат много примесных белков. Высокоочищенные антитела выделяют с помощью ионообменной хроматографии.

- Стандартные препараты получить довольно сложно, так как состав их зависит от вида животного, его индивидуальных особенностей, цикла иммунизации, других малоконтролируемых факторов. В то же время, для современного биохимического анализа очень важна специфичность, то есть способность выделить данное вещество в сложных многокомпонентных средах, таких, как сыворотки крови, сок растений, ферментная среда. Такое возможно при использовании иммунохимического метода, использующего антитела, взаимодействующие узко специфично по принципу "антиген - антитело". Для проведения такого анализа необходимы абсолютно идентичные антитела, синтез которых обычными способами не приемлим.

- ▣ Решение проблемы было предложено в 1975 году английскими учеными Георгом Кёлером и Цезарем Мильштейном. Они разработали методику получения клеточных гибридов - гибридом. Гибридомы образуются в результате слияния лимфоцитов, взятых от иммунизированных животных, с клетками миеломы костного мозга, культивируемыми *in vitro*.

- Животное иммунизируют, в ответ на введение антигена в организме мыши активизируются продуцирующие антитела В-лимфоциты. Эти клетки могут жить только в организме хозяина, при переводе на искусственную питательную среду они гибнут. Если слить иммунную клетку с опухолевой, образуются гибридные клетки, способные неограниченно долго жить в искусственных средах. Одновременно они сохраняют способность синтезировать антитела.
- Гибридомы, синтезирующие определенные виды антител, отбирают на селективных ростовых средах. Затем их помещают в культуральную жидкость, в которой они размножаются и образуют много родственных клеток (клон). Такие клоны могут синтезировать антитела, получившие название моноклональных (МКА). МКА - антитела, однородные по структуре и специфичности, которые можно производить в неограниченных количествах.





- ▣ **Другой метод получения антител основан на инъекции полученной гибридомы в брюшную полость мышки.** Там гибридома реплицируется и вызывает образование асцитной опухоли (скопления клеток, плавающих в жидкости, заполняющей брюшную полость). Асцитная жидкость, выделенная из этой мыши, представляет суспензию, содержащую антитела. Клетки и белки, не относящиеся к МКА, удаляются. Оставшийся материал, представленный преимущественно антителами, используют. Этот метод позволяет получать высококонцентрированные препараты антител. Но массовое производство требует одновременного использования нескольких тысяч мышей. Кроме того, получаемый материал требует доочистки. Это дорого и трудоемко, поэтому в настоящее время предпочтение отдается первому способу, с использованием культуры клеток.
- ▣ Высокая специфичность антител в отношении антигена превращает их в мощный инструмент для идентификации различных веществ, будь то макромолекулы, клеточные фрагменты или целые клетки.

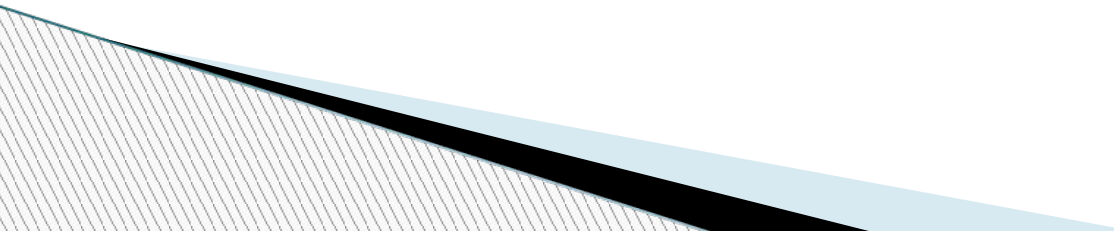
- В генной инженерии моноклональные антитела успешно используются для выявления протективных эпитопов в составе рекомбинантных иммуногенов. Моноклональные антитела, фиксированные на водонерастворимом полимере, служат хорошим средством хроматографической очистки и выделения из смеси как вирусных антигенов, в том числе и поверхностного антигена вируса гепатита В, так и разнообразных биологически активных веществ, например, интерферонов. В той или иной степени Моноклональные антитела применялись в работах с вирусами гепатитов А, В, С и D.

□





▣ *Полностью процедура получения моноклональных антител включает в себя следующие этапы:*

- иммунизация животных; подготовка клеток к слиянию;
  - слияние;
  - отбор индуцирующих специфические антитела клонов;
  - клонирование и реклонирование;
  - массовая наработка гибридомных клеток;
  - получение культуральной жидкости или асцита, содержащих антитела;
  - выделение антител.
- 

# Сыворотки

Специфические иммунные сыворотки содержат антитела к определенным видам микроорганизмов.

***Сывороточные препараты используют в следующих целях:***

- для лечения, так как введение в организм антител обеспечивает быстрое обезвреживание микробов и их токсинов;
- для профилактики, чтобы быстро создать невосприимчивость у человека, контактировавшего с больным или инфицированным материалом;
- микроорганизма выделенного от больного, что позволяет установить вид (тип) микроорганизма.

Введение сыворотки в организм человека создает пассивный иммунитет.

- Различают сыворотки антитоксические, которые получают путем иммунизации животных анатоксинами или токсинами микробов, и антимикробные, домученные при многократной иммунизации животных бактериями и эндотоксинами.
- Наиболее эффективны антитоксические сыворотки, которые быстро обезвреживают экзотоксины в организме больного. Их применяют для лечения дифтерии, скарлатины, столбняка, ботулизма, газовой гангрены и заболеваний, вызванных стафилококками. Антимикробные сыворотки менее эффективны, поэтому их используют реже.

# Получение

- Лечебные и профилактические гетерологичные сыворотки получают путем иммунизации ослов и лошадей, поскольку эти животные более реактогенны, чем другие, и дают большой выход антител. Кроме того, лошадиный белок анафилоктогенен.

Для получения антитоксических сывороток животных вначале иммунизируют анатоксином, а после создания базисного иммунитета - возрастающими дозами токсина. Антибактериальные сыворотки получают путем введения животным убитых или живых микробов. Из крови животных выделяют плазму, затем из нее удаляют фибрин получают сыворотку.

Забор крови у этих животных производят в период максимального содержания антител, однако для этого необходимо постоянно контролировать кровь по такому показателю, как титр антител.

- Антитоксические сыворотки титруются в антитоксических или международных единицах (АЕ или МЕ). За 1 АЕ принимают минимальное количество сыворотки, предохраняющее определенный вид животных от гибели при заражении специально подобранной дозой токсина. Так, 1 АЕ антидифтерийной сыворотки - это наименьшее количество сыворотки, которое на протяжении 4 суток предохраняет от смерти морскую свинку массой 250г, инфицированную 100 ДЛМ дифтерийного токсина.

Антибактериальные и противовирусные сыворотки не титруются и вводятся по клиническим показаниям в миллилитрах. При определении их дозы учитывается тяжесть, день заболевания и возраст больного.

Полученные выше описанным способом сывороточные препараты характеризуются относительно низкой активностью и существенным количеством примесей.

Сыворотки можно получать также из культивируемых на искусственной питательной среде животных клеток. Однако главной проблемой в этом случае является обеспечение стабильного роста животных клеток вследствие их генетической нестабильности, непостоянства генетических экспрессий и старения.

Нередко для лечения и профилактики инфекционных болезней используются гомологичные сыворотки здоровых доноров, переболевших людей или препараты плацентарной крови.

В целях снижения токсичности, уменьшения аллергического действия и концентрации иммуноглобулинов сыворотки освобождают от балластных белков. При этом используют методы фракционирования с помощью спирто-водных смесей при температуре  $0^{\circ}\text{C}$ , ультрацентрифугирования, электрофореза, ферментативного гидролиза. Очищенные и концентрированные препараты гамма-глобулиновой фракции сывороточных белков, содержащие высокие титры антител, называют иммуноглобулинами, а в практике - гамма-глобулинами. Современная технология изготовления человеческого гамма-глобулина гарантирует полную гибель вирусов гепатита.

# Заключение

- ▣ Существующие традиционные вакцины, несмотря на очевидный положительный эффект их широкого применения, обладают рядом недостатков.

К ним относятся:

- наличие нежелательных биологически активных
- балластных компонентов в препаратах,
- неполноценные иммунологические свойства самих антигенов.

Кроме того, существуют заболевания, не вызывающие иммунитета, вакцины против которых вообще отсутствуют и не могут быть сконструированы на основе классических принципов. Все это вызывает необходимость усовершенствования уже существующих вакцин и создания принципиально новых типов вакцин.

Одним из наиболее перспективных направлений в данной области является получение вакцинных препаратов на основе методов генной инженерии.

Последним достижением генной инженерии и биотехнологии стало создание рекомбинантных противовирусных вакцин, содержащих гибридные молекулы нуклеиновых кислот. Данные вакцины обладают целым рядом преимуществ. Они характеризуются отсутствием (или значительным снижением) балластных компонентов, полной безвредностью, низкой стоимостью, которая связана с удешевлением промышленного производства вакцин. Экспрессируемый в клетках вакцинированного животного белок имеет конформацию, близкую к нативной, и обладает высокой антигенной активностью.



□ Таким образом, рекомбинантные противовирусные вакцины являются новейшим поколением вакцин. Их очевидное преимущество обуславливает широкое применение данного типа вакцин в медицине и ветеринарии для вакцинации населения и сельскохозяйственных животных.



# ИННОВАЦИОННЫЕ ИММУНОБИОТЕХНОЛОГИИ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЦИТОКИНОВ

- 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 рекомбинантно-го 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 биodeградируемые 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.