



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.1.011>
УДК 612.017:615.37:615.03



Скепьян Е.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Клинико-фармакологические особенности применения интерлейкинов в практике врача

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 23.10.2023

Принята: 21.11.2023

Контакты: skepyan-el.nik@mail.ru

Резюме

Интерлейкины принадлежат к большому семейству цитокинов, которые представляют собой эндогенные полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия, насчитывающие около 300 индивидуальных веществ. К цитокинам, помимо интерлейкинов, относятся интерфероны, хемокины, фактор некроза опухолей; ростовые и дифференцировочные факторы. Цитокины действуют на клетки-мишени посредством высокоаффинного взаимодействия со специфическими рецепторными комплексами. Важнейшим свойством большинства цитокинов является плеiotропность биологического действия, когда 1 молекула цитокина способна вызвать в организме одновременно несколько биологических эффектов вследствие экспрессии рецепторов на разных типах клеток в разных органах. Интерлейкины могут оказывать разнонаправленное действие, как, например, способные индуцировать воспаление цитокины – интерлейкины 1, 6, 17, 18, 27, 33, 37 и, наоборот, обладающий противовоспалительным действием интерлейкин-4. Препараты на основе рекомбинантных интерлейкинов человека находят все более широкое клиническое применение в разных областях медицины.

Ключевые слова: интерлейкины, цитокины, клиническая фармакокинетика, клиническая фармакодинамика, нежелательные эффекты, взаимодействия с лекарственными средствами

Skepyan E.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Clinical and Pharmacological Features of Use Interleukins in a Doctor's Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 23.10.2023

Accepted: 21.11.2023

Contacts: skepyan-el.nik@mail.ru

Abstract

Interleukins belong to a large family of cytokines, which are endogenous polypeptide mediators of intercellular interaction, numbering about 300 individual substances. Cytokines, in addition to interleukins, include interferons, chemokines, tumor necrosis factor; growth and differentiation factors. All cytokines act on target cells through high-affinity interactions with specific receptor complexes. The most important properties of most cytokines is the pleiotropy of biological action, when one cytokine molecule can simultaneously cause several biological effects in the body due to the expression of receptors on different types of cells in different organs. Interleukins can have multidirectional effects, such as cytokines capable of inducing inflammation – interleukins 1, 6, 17, 18, 27, 33, 37 and, conversely, interleukin 4 has an anti-inflammatory effect. Preparations based on recombinant human interleukins find wider clinical use in different areas of medicine.

Keywords: interleukins, cytokines, clinical pharmacokinetics, clinical pharmacodynamics, undesirable effects, drug interactions

Интерлейкины – секреторные регуляторные белки иммунной системы, обеспечивающие медиаторное взаимодействие между компонентами иммунной системы и их связь с другими системами организма [1, с. 200]. Интерлейкины синтезируются преимущественно клетками системы иммунитета и работают в качестве факторов межклеточного взаимодействия [2, с. 17]. В настоящее время выделено и охарактеризовано более 40 интерлейкинов человека (ИЛ).

В настоящее время большое внимание уделяется дальнейшему изучению участия интерлейкинов в развитии различных заболеваний. Так, среди многочисленных медиаторов, участвующих в иммунопатогенезе атеросклероза, важное место занимают такие провоспалительные цитокины, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-27, ИЛ-33, ИЛ-37, тесно взаимодействующие друг с другом в рамках цитокиновой сети. Согласно данным исследований, интерлейкины играют важную роль в развитии многих острых и хронических заболеваний. Например, ИЛ-1 β – в развитии атеросклероза, что определяется целым рядом механизмов, таких как «прокоагулянтная» активность, усиление адгезии моноцитов и лейкоцитов к сосудистому эндотелию, роста сосудистых гладкомышечных



клеток и др. [3, с. 30; 4, с. 15]. Доказано повышение уровня ИЛ-22 в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом по сравнению с практически здоровыми детьми, установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-22 и индексом SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis – шкала атопического дерматита) [5, с. 16]. У пациентов с ревматоидным артритом наблюдается строгая корреляция между сывороточной активностью ИЛ-6 и уровнем острофазовых белков в крови, таких как СРБ, α 1-антитрипсин, фибриноген и гаптоглобин. Повышение уровня ИЛ-6 коррелирует с риском развития ишемической болезни сердца, является предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с клинически стабильной коронарной болезнью, доказанной ангиографически [6, с. 26]. Помимо этого, при нестабильной стенокардии и ИМ повышенный уровень ИЛ-6 связан с неблагоприятным прогнозом. Доказано, что тромбин дозозависимо индуцирует экспрессию мРНК и белка ИЛ-6, а ИЛ-6 в свою очередь увеличивает количество тромбоцитов в циркулирующей крови и активирует их *in vitro*. Кроме того, ИЛ-6 увеличивает концентрацию фибриногена плазмы и снижает концентрацию свободного протеина S. Эти изменения тромбоцитов и коагуляционной фазы гемостаза, вызванные действием ИЛ-6, могут приводить к патологическому тромбозу и нестабильности бляшки [6, с. 27].

В клинической практике препараты на основе рекомбинантного ИЛ-1 β используются для стимуляции противоинфекционного иммунитета в случае вторичных иммунодефицитных состояний; активации костномозгового кроветворения, прежде всего восстановления миелопоэза у пациентов после курсов химиотерапии; усиления регенерации при кожных ранах и трофических язвах [7, с. 86].

ИЛ-1 обладает способностью стимулировать Т- и В-лимфоциты, усиливать клеточную пролиферацию, инициировать или супрессировать экспрессию определенных генов. В качестве медиатора воспаления ИЛ-1 способен опосредованно участвовать в развитии системного острофазового ответа. С повышенным уровнем этого цитокина в крови сопряжены такие эффекты, как лихорадка (воздействие на гипоталамус), анорексия, нейтрофилия, активация эндотелиальных клеток с повышением экспрессии на них адгезионных молекул, активация нейтрофилов, повышенный синтез острофазных белков и компонентов комплемента, синтез коллагенов и коллагеназ, активация остеобластов. Кроме того, ИЛ-1 может индуцировать собственный синтез [7, с. 90].

ИЛ-8 – один из самых мелких по размерам цитокинов (8kDa). Основными продуцентами ИЛ-8 являются моноциты, макрофаги, в меньшей степени – нейтрофилы, Т-лимфоциты, натуральные киллеры, эндотелиальные клетки, фибробласты, хондроциты, кератиноциты. Индукторами синтеза ИЛ-8 могут служить бактериальные компоненты, ФНО, ИЛ-1. Важнейшей биологической функцией этого провоспалительного цитокина является его высочайшая активность как хемоаттрактанта для нейтрофилов, базофилов и Т-лимфоцитов. Этот цитокин стимулирует секрецию гистамина базофилами и является одним из стимуляторов ангиогенеза. На поверхности нейтрофилов экспрессировано большое количество рецепторов для ИЛ-8 (CDw128), а на поверхности Т-лимфоцитов таких рецепторов значительно меньше. ИЛ-8 вызывает экспрессию молекул клеточной адгезии и усиливает адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам (с последующей их дегрануляцией) и субэндотелиальным матричным белкам [8, с. 18].

К противовоспалительным цитокинам относится ИЛ-4, продуцируемый преимущественно Т-лимфоцитами, относящимися к субпопуляции Th2. Ограниченная способность к выработке ИЛ-4 была обнаружена у тучных клеток, базофилов, В-лимфоцитов и стромальных клеток костного мозга. Основная функция ИЛ-4 – контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов, т. е. ответа, направленного на выработку антител. ИЛ-4 может активировать Т-лимфоциты и ингибировать натуральные киллеры, моноциты/макрофаги, а также участвовать в угнетении антителозависимой цитотоксичности и антителозависимого фагоцитоза. ИЛ-4 блокирует спонтанную и индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α моноцитами и макрофагами. Многие иммуномодулирующие эффекты ИЛ-4 опосредованы его влиянием на продукцию других цитокинов [8, с. 20].

В настоящее время рекомбинантные интерлейкины используются в качестве лекарственных средств для лечения целого ряда заболеваний. Основные клинико-фармакологические особенности интерлейкинов рассмотрим на примере интерлейкина-2 (торговое название – ронколейкин).

Препарат интерлейкин-2 является полным структурным и функциональным аналогом эндогенного ИЛ-2 и представляет собой рекомбинантный интерлейкин-2 человека, выделенный из клеток рекомбинантного штамма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Применяется в ампулах в виде прозрачной бесцветной или светло-желтого цвета жидкости. При хранении при температуре от 2 до 8 °C возможно выпадение кристаллов натрия лаурилсульфата, которые должны растворяться при комнатной температуре в течение 30 мин.

Данные по фармакокинетике препарата не описаны. Клиническая фармакодинамика и механизм действия заключаются в следующем. Интерлейкин-2 продуцируется субпопуляцией Т-лимфоцитов (Т-хелперы I) в ответ на антигенную стимуляцию. Синтезированный ИЛ-2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и последующий синтез ИЛ-2. Биологические эффекты ИЛ-2 опосредуются его связыванием со специфическими рецепторами, представленными на различных клеточных мишенях. ИЛ-2 целенаправленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, клеток Лангерганса. От его присутствия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ-2 вызывает образование лимфокин-активированных киллеров и активирует опухоль-инфильтрирующие клетки.

Расширение спектра лизирующего действия эффекторных клеток обуславливает элиминацию разнообразных патогенных микроорганизмов, инфицированных и малигнизированных клеток, что обеспечивает иммунную защиту, направленную против опухолевых клеток, а также возбудителей вирусной, бактериальной и грибковой инфекции.

Препарат применяется в составе комплексной терапии у взрослых: иммунодефицита; острого перитонита; острого панкреатита; остеомиелита; эндометрита; тяжелой пневмонии; сепсиса; туберкулеза легких; инфицированных термических и химических ожогов; диссеминированных и местнораспространенных форм почечноклеточного рака. Может применяться у детей.

Препарат вводят 1 раз в сутки подкожно или внутривенно капельно по 0,5–1,0 мг с интервалами 1–3 дня, на курс – 1–3 введения. Для внутривенного введения препарат из ампулы разводят в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида



для инъекций. Инфузия раствора осуществляется капельно в течение 4–6 часов. Раствор препарата должен быть прозрачным, бесцветным и не содержать посторонних включений.

В отдельных случаях в процессе введения препарата возможно появление нежелательных (побочных) эффектов в виде кратковременного озноба и повышения температуры тела, что купируется обычными терапевтическими средствами и не является основанием для прерывания введения препарата, а также курса лечения. При подкожном введении препарата отмечались местные реакции в виде болезненности, уплотнения, покраснения в месте инъекции.

Проявления передозировки наблюдались при разовой дозе препарата выше 7 мг в виде лихорадки, аритмии, гипотонии, дерматологических аллергических реакций. Данные побочные явления купируются после отмены введения препарата, с проведением симптоматической терапии.

Интерлейкин-2 нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами в одном шприце или флаконе. При применении интерлейкина-2 на фоне длительной терапии глюкокортикостероидами активность действия препарата может снижаться.

Противопоказаниями к применению препарата являются: повышенная чувствительность к интерлейкину-2 или любому компоненту препарата в анамнезе, аллергия к дрожжам, беременность, аутоиммунные заболевания, сердечная недостаточность, метастатическое поражение головного мозга, терминальная стадия почечно-клеточного рака. Препарат противопоказан при беременности.

С осторожностью необходимо применять препарат у пациентов с хронической почечной недостаточностью – под контролем уровня креатинина. Назначение препарата нецелесообразно при дефиците массы тела более 30%. Иммунотерапию ЛС проводят после завершения неотложных и срочных оперативных вмешательств, направленных на устранение жизнеугрожающих последствий основного заболевания/травмы, санации и адекватного дренирования инфекционного очага. С осторожностью необходимо использовать препарат при декомпенсированной печеночной недостаточности.

Интерлейкин-2 выпускается в форме раствора для внутривенного или подкожного введения, 1 мл раствора содержит интерлейкин-2 человека рекомбинантный в дозе 0,25 мг, 0,5 мг или 1 мг. Препарат хранят в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 2 до 8 °С. Допускается транспортировка при температуре от 9 до 25 °С в течение 10 суток.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Oradova A.Sh., Saduakasova K.Z., Lesova S.D. Laboratory diagnostics of cytokines. *Bulletin of KazNMU*. 2017;2:200–203. (in Russian)
2. Generalov I.I., Novikov D.K., Zheleznyak N.V. *Fundamentals of immunology*. Vitebsk: VSMU; 2020. 219 p. P. 16–20. (in Russian)
3. Nasonov EL, Popkova TV. The role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis. *J Scientific and practical rheumatology*. 2018;(56)(app. 4):28–34. (in Russian)
4. Allison B. Reiss, Nicolle M. Siegart & Joshua De Leon. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective? *J Clinical Lipidology*. 2017;12(1):14–23. doi: 10.1080/17584299.2017.1319787
5. Bashkina OA, Samotrubeva MA, Pahnova LR. Clinical diagnostic and predictive value of serum IL-22 in children with atopic dermatitis. *R.M.J.* 2019;3:15–18. (in Russian)
6. Udachkina E.V., Novikova D.S., Popkova T.V., et al. The role of interleukin 6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Modern rheumatology*. 2013;(3):25–32. (in Russian)
7. Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1):84–95. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-84-95. (in Russian)
8. Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Melnikova I.M. Cytokines TNF-α, IFN-γ, IL-1, IL-4, IL-8 and their role in the immune response during infectious lesions of the central nervous system in children. *J Children's infections*. 2018;17(1):17–22. doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22. (in Russian)