



І.М. Білай¹, Н.М. Білай², В.О. Демченко¹, М.П. Красько¹, Є.О. Михайлюк¹

НОВІ МОЖЛИВОСТІ НАПРАВЛЕНОЇ ІМУНОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ НА ПРИКЛАДІ ЕНДОГЕННИХ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ

¹Запорізький державний медичний університет,

²Аптека №1 ЗАО «Аптеки Запоріжжя»

Ключові слова: ендogenous імуномодулятори, імунологічна корекція.

Ключевые слова: эндogenous иммуномодуляторы, иммунологическая коррекция.

Key words: endogenous immunomodulators, immunological correction.

Наведено нові дані щодо застосування ендogenous імуномодуляторів широкого спектра дії в експериментальній і клінічній медицині.

Представлены новые данные относительно применения эндogenous иммуномодуляторов широкого спектра действия в экспериментальной и клинической медицине.

This literature review presents new data on the application of broad-spectrum endogenous immunomodulators in experimental and clinical medicine.

Імунна система людини забезпечує захист організму від несприятливих факторів зовнішнього середовища, яких на сьогодні існує досить багато: збудники інфекційних захворювань, складна екологічна ситуація, вживання харчів сумнівної якості, важка фізична праця, різного роду психоемоційні навантаження, тривале вживання медикаментів, шкідливі звички тощо. Найчастіше розвиток інфекцій у дітей та різке зростання частоти соматичних і онкологічних захворювань у людей похилого віку можуть бути наслідком імунопатологічних процесів.

МЕТА РОБОТИ

Зібрати нові дані щодо застосування ендogenous імуномодуляторів широкого спектра дії в різних галузях експериментальної та клінічної медицини.

Значні досягнення в галузі розробки лікарських препаратів для корекції порушень імунної системи зумовлені відкриттям нового класу біологічно активних сполук – регуляторних пептидів тимуса або непептидних гормонів імунітету, що продукуються клітинами одного з центральних органів імунної системи, вилочкової залози (тимуса), і забезпечують гуморальний регуляторний зв'язок між ланками цієї системи. Також однією з необхідних умов удосконалення засобів патогенетичної та імунокоригуючої терапії є пошук нових пептидів, що характеризуються високим фармакологічним потенціалом і широким спектром регуляторної дії на продукцію медіаторів запалення і систему інактивації вільнорадикальних і перекисних сполук. Разом з тим, подальше виявлення природних регуляторних пептидів тимуса для створення препаратів, відповідних зазначеним вимогам, нині обмежено через невелику кількість тимічних гормонів і однотипності їх дії, тому їх розробка вимагала застосування інших теорій і методичних рішень.

На сьогодні в Україні зареєстровано 44 препарати з групи імуностимуляторів – похідні філграстиму (нейпоген,

нейтрогран, філстим), пегфілграстиму (неуластим), інтерферону альфа-2а (роферон-а) та інтерферону альфа-2б (альфарекін, альфірон, вірогель, віферон-ферон, грипиферон, інтрон, лаферобіон, ліпоферон, назоферон, реальдирон), інтерферону бета-1а (авонекс), пегінтерферону альфа-2b (пегінтрон), пегінтерферону альфа-2а (пегасис), альдеслейкіну (біолейкін), підотімоду (імунорикс), глатірамеру ацетату (копаксон), ехінацеї (імунал, ехінацея-ратіофарм, ехінацин мадаус рідина, ехінацин мадаус капсети, ехінацин мадаус мазь) та інші препарати (аміксин, бластомуніл, галавіт ін'єкції, галавіт супозиторії, плутоксим, імунотон, імунофлазид (олігопептид), імудон, інфламафертин, кагоцел, лавомакс, ліастен лікопід, нуклеїнат, тімалін, ербісол, ербіс, ербісол ультрафарм).

Серед ендogenous імуномодуляторів виділяють наступні групи: препарати, виділені з тимуса і кісткового мозку, цитокіни (інтерлейкіни, інтерферони та індуктори інтерферонів) і препарати нуклеїнових кислот.

Препарати, виділені з тимуса і кісткового мозку. Лікарськими засобами, отриманими з тканини тимуса (органу імунної системи), є тактивін, тімалін, тімоптин; з кісткового мозку – мілопід. Основні показання: для препаратів з тимусу – імунодефіцити з переважним ураженням Т-клітинної ланки імунітету, що розвиваються при гнійних і пухлинних захворюваннях, туберкульозі, псоріазі, офтальмогерпесі; для препаратів з кісткового мозку – імунодефіцити з переважним ураженням гуморальної ланки імунітету; гнійні захворювання, у складі комплексної терапії лейкозів і хронічних інфекційних захворювань.

Цитокіни-інтерферони. Цей клас імуномодуляторів дуже великий, включає інтерферони 3 різновидів (альфа, бета, гамма); залежно від походження інтерферони поділяють на природні і рекомбінантні. Найчастіша форма введення – ін'єкційна, проте існують і інші форми випуску (свічки, гелі, мазі).



Основні показання: найрізноманітніші, залежно від різновиду інтерферонів. Інтерферони використовують при лікуванні вірусних, пухлинних захворювань і навіть розсіяного склерозу. При деяких захворюваннях ефективність інтерферонів доведена безліччю досліджень, при інших є тільки помірний або навіть невеликий досвід успішного застосування.

Протипоказання: алергія на ліки, важкі аутоімунні, серцево-судинні захворювання, епілепсія, хвороби центральної нервової системи, важкі хвороби печінки, вагітність, дитячий вік.

Побічні ефекти: інтерферони мають різні за виразністю і частотою небажані лікарські реакції, що можуть різнитись залежно від препарату. Загалом інтерферони (ін'єкційні форми) не всі пацієнти переносять добре, вживання цих препаратів може супроводжуватись грипоподібним синдромом, алергічними реакціями та іншими небажаними ефектами.

Цитокіни, індуктори інтерферонів. Цей клас імуномодуляторів представлений речовинами, що стимулюють вироблення інтерферонів в організмі. Існують лікарські форми для прийняття внутрішньо, у вигляді засобів для зовнішнього застосування, ін'єкційні форми. Торгові найменування індукторів інтерферону: циклоферон, аллоферон, полудан, тилорон, неовир, мегосін, рідостин.

Основні показання: лікування хронічних вірусних інфекцій у складі комплексної терапії.

Протипоказання: алергія на ліки, вагітність, годування груддю, дитячий вік (до 4 років).

Побічні ефекти: алергічні реакції.

Препарати нуклеїнових кислот: рідостин і деринат.

Необхідно виділити пептидні препарати нового покоління. Їх створення теоретично ґрунтується на результатах порівняльного аналізу механізму дії регуляторних пептидів тимусу та експериментальній оцінці структурно-активних взаємовідносин на різних ділянках [9].

Олігопептиди мають імунорегулюючу, дезінтоксикаційну і гепатопротекторну дію, сприяють дезактивації вільнорадикальних і перекисних сполук. Дія олігопептидів проявляється через 2–3 годин після ін'єкції (швидка фаза) і триває близько 4 міс. (середня і поступова фази). Протягом швидкої фази (2–3 дні) проявляється насамперед дезінтоксикаційний ефект препарату – підсилюється антиоксидантний захист організму [7]. При токсичному та інфекційному ураженні печінки олігопептиди запобігають цитолізу, нормалізують біохімічні показники крові. Протягом середньої фази, що починається через 2–3 дні і триває до 7–10 днів, відбувається активація реакцій фагоцитозу – одного з основних факторів неспецифічного імунітету [8]. У поступовій фазі дії препарату, що починається на 7–10 день і триває до 4 міс. нормалізуються основні показники клітинного та гуморального імунітету: відновлюється імунорегуляторний індекс, збільшується продукція специфічних антитіл тощо [9].

Експериментально доведено, що олігопептиди мають виразний протекторний ефект при ішемічному пошкодженні мозку у ранній період черепно-мозкової травми і локального ішемічного інсульту [1,2,5]. Олігопептиди збільшують три-

валість агонального дихання на 49–119,7% і його частоту на 15–38% при повній ішемії головного мозку.

В умовах черепно-мозкової травми і локального інсульту мозку достовірно збільшення резервного часу виявлялось після призначення олігопептидів (на 33%), що порівняно з ефектом антигіпоксичного препарату порівняння натрію оксидутирату [3].

Олігопептиди також мають виразну протисудомну властивість у посттравматичний і постінсультний період. Вимірювання стійкості головного мозку до електросудом на фоні дії цього препарату виявило зменшення на 69–85% тривалості топічної екстензії. 7-денне введення олігопептиду запобігає розвитку судомної реакції в 58–76% випадків. Експерименти показали, що протисудомний ефект імунофану не поступається дії препарату порівняння магнію сульфату [6].

Згідно з отриманими даними, на відміну від симптоматичних засобів з вибірково вазоактивною (німодіпін), антигіпоксичною (натрію оксидутират) або протисудомною дією (магнію сульфат) імунорегулятор олігопептид має багатфакторний протекторний ефект. Його позитивний вплив на перебіг анемії, гіпоксії, гіперканції і судом не поступається або перевершує за силою дії перераховані препарати порівняння, що входять до стандартів лікування в гострому періоді черепно-мозкових травм і локального ішемічного інсульту [3].

Серед досліджуваних 32 препаратів виділені гамкіметики ацедипрол, зопіклон, баклофен, інгібітор АПФ трандолапріл і олігопептид імунофан, що мають виражений протекторний ефект при ішемічному пошкодженні мозку у ранній період черепно-мозкової травми (ЧМТ) і локального ішемічного інсульту (ЛІІ) [13,14]. Препарати збільшують тривалість агонального дихання на 49–119,7%, його частоти на 15–38% при повній ішемії головного мозку. Ефективність препарату виразно нижче (на 17,8–22%), що можна порівняти з вазодилататором німодіпіном, що використовується як вазоактивний засіб при черепно-мозковій травмі.

Багато патологічних станів організму людини зумовлені чи супроводжуються порушеннями з боку імунної системи, що посилює клінічну картину і прогноз захворювання, при цьому також знижується ефективність проведеного лікування [8].

На сьогодні є достатній досвід застосування олігопептидів у різних галузях практичної медицини [8].

Олігопептиди мають антиоксидантну, репаративно-протизапальну дію і позитивно впливають на неврологічні прояви, що виникають при СНІД-маркерних захворюваннях. Виразний клінічний ефект супроводжується покращенням деяких показників імунітету за даними лабораторних досліджень. Відзначено також позитивний клінічний ефект при явищах вегетосудинної дистонії, лімфаденопатії та герпетичній інфекції.

Олігопептиди також характеризуються виразною клінічною ефективністю в комплексній терапії хворих з опіками та гнійно-септичними ускладненнями (ГСУ): скорочення рівня летальності серед пацієнтів з перитонітом – до 50%, септичною пневмонією – до 33% і гнійною гематомою печінки



– 33%. Загальний показник летальних результатів серед всієї групи хворих з ГСУ реанімаційного профілю зменшився до 37%. Крім того, олігопептиди позитивно зарекомендували себе в комплексному лікуванні гастроінтестинальної форми сальмонельозу. Їх застосування в гострий період хвороби дозволяє зменшити виразність і тривалість явищ інтоксикації, скоротити терміни нормалізації випорожнення і забезпечити швидко елімінацію збудника [8]. Вони ефективні також при різних формах дифтерії, деяких офтальмологічних та онкологічних захворюваннях. Так, у хворих з важкими формами кератоувіта відзначено ослаблення запальної симптоматики, зменшення набряку, зникнення преципітатів на ендотелії рогівки й ексудату в передній камері ока. Також досягнуто бажаний терапевтичний ефект у хворих з хімічними опіками очей різних строків давності.

Крім того, при застосуванні олігопептидів виявлено терапевтичний ефект у хворих з розповсюдженим псоріазом: скорочення тривалості лікування, збільшення періоду ремісії захворювання, значне поліпшення їх суб'єктивного стану. Заслужує на увагу факт, що ці препарати позитивно впливають на динаміку адаптаційних можливостей організму, викликає відповідну реакцію різних фізіологічних систем, покращують загальний стан людини. Олігопептиди також забезпечують стійкий терапевтичний ефект щодо сукупності міжсистемних взаємодій психічних, соматичних, вегетативних і поведінкових ознак дезадаптації [8].

Отже, олігопептиди здатні оптимізувати адаптаційні резерви одночасно імунної та нервової системи, що дозволяє досягти виразної корекції посттравматичних стресових розладів.

Захворювання серцево-судинної системи, зумовлені атеросклеротичним ураженням судин, є однією з найбільш частих причин смертності і захворюваності населення промислово розвинутих регіонів. Це стало поштовхом до вивчення ефективності призначення олігопептидів у складі комплексної терапії атеросклерозу.

А.В. Туєв і В.Ю. Мішланов розробили новий спосіб лікування атеросклерозу [11], сутність якого полягає у призначенні хворим з наявністю атеросклеротичних бляшок (підтвердженими ультразвуковим або рентгенконтрасним методами дослідження) препаратів групи статинів, теветену, поліоксидонія та проведенні сеансів плазмаферезу з видаленням 800 мл плазми 2 рази на тиждень №5, з додатковим призначенням олігопептидів 0,005% 1,0 внутрішньом'язово через день №10 і флуімуцилу 300 мг внутрішньовенно щодня №5–10, загальний курс лікування 2 місяці. Запропонований спосіб лікування дозволив досягти зменшення обсягу атеросклеротичних уражень (до 30% від початкового об'єму) у хворих з атеросклерозом різних локалізацій, що призвело до збільшення толерантності до фізичного навантаження, зменшення частоти та інтенсивності нападів стенокардії у хворих на ішемічну хворобу серця, зниження артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу.

Нині проблема вірусних гепатитів з парентеральним механізмом передачі не тільки залишається актуальною, але й ще більше загострилась, що, у першу чергу, пов'язано з високою частотою хронізації цієї інфекції. Незважаючи на

видатні досягнення у вивченні патогенезу вірусного гепатиту В (ВГВ) та вірусного гепатиту С (ВГС), відпрацьовані схеми лікування не завжди дозволяють домогтись елімінації вірусних антигенів [12].

У дослідженні вивчено клініко-імунологічну ефективність олігопептидів у хворих на хронічний ВГВ [11].

З урахуванням виявлення хронічного ВГВ за даними клінічного, вірусологічного та морфологічного методів дослідження, зниження вмісту субпопуляцій імунорегуляторних клітин пацієнтам призначали олігопептиди 1 раз через 3 доби, курс лікування – 8–10 ін'єкцій з повторним курсом через 4–6 місяців (з метою запобігання рецидиву). Усім хворим проводили динамічне комплексне обстеження: клінічне, інструментальне, лабораторне, імунологічне. Загальні висновки дослідження зводяться до того, що на фоні прийому олігопептидів у хворих на хронічно активний ВГВ вже на 3 добу відзначено збільшення хелперних і супресорних лімфоцитів, стимуляцію природних кілерів (НК-клітин) на фоні збільшення кількості лімфоцитів, спостерігали зниження частоти експресії HBe-антигену, що у всіх хворих зникав через 6 днів спостереження. При цьому через 27 днів практично у всієї групи хворих з'являлись анти-HBe антитіла. Елімінація HBe-антигену з появою анти-HBe антитіл вказує на гальмування реплікації вірусу гепатиту В. На 7 добу після початку терапії олігопептидами відзначено скорочення випадків експресії HBs-антигену, а до 28 дня досягалась елімінація вірусного антигену приблизно у половини хворих з появою у 20% пацієнтів анти-HBs антитіл. Отже, застосування олігопептидів у хворих на хронічний ВГВ дозволяє знизити активність хронічного запального процесу в печінці та активувати механізми противірусного захисту організму з досягненням часткового або повного елімінування вірусних антигенів.

Вроджені вади розвитку сечовивідної системи (ВВР СВС) часто супроводжуються розвитком обструктивного піелонефриту (ОП), що суттєво обтяжує перебіг і прогноз основної патології, створює додаткові труднощі в лікуванні хворих. Виникнення ОП у більшості випадків зумовлене або супроводжується порушеннями імунітету. Застосування олігопептидів у хворих з ВВР СВС, ускладненими ОП, у комплексі з загальноприйнятим лікуванням супроводжувалось суттєвими змінами показників неспецифічної резистентності організму: збільшенням фагоцитарної активності нейтрофілів, фагоцитарного індексу, зниженням підвищеного рівня інтерлейкіну 1 β (у 6–7 разів), фактора некрозу пухлини α (у двічі), мінімальними залишались і концентрації інтерферону α [10].

Вивчено аспекти застосування олігопептидів у комплексній терапії хронічних обструктивних захворювань легень. Аналіз даних імунологічного моніторингу та диспансерного спостереження за хворими показав, що введення олігопептидів у комплексну терапію хворих на хронічний обструктивний бронхіт і бронхіальну астму дозволяє продовжити ремісію, збільшити тривалість контрольованого перебігу захворювання, підвищити ефективність застосованого лікування, забезпечити корекцію імунної системи організму



(запобігти апоптогенному впливу глюкокортикостероїдної терапії на клітини імунної системи), а також підвищити якість життя хворих [7].

Застосування олігопептидів у ВІЛ-інфікованих осіб з явищами транзиторної імунної недостатності порушеннями вегетативних функцій ЦНС сприяє значному поліпшенню самопочуття й усуненню вегетативних розладів [8].

Вивчення ефективності призначення олігопептидів при опортуністичних інфекціях (дослідження на базі Омської медичної академії) показало, що препарати стимулюють метаболічні реакції фагоцитуючих клітин і Т-клітинну ланку імунітету, посилюють елімінацію циркулюючих імунних комплексів і не мають алергізуючої дії. Терапія олігопептидами призводила до істотного покращення суб'єктивного стану хворих: зникнення слабкості, нормалізація сну і настрою, поліпшення апетиту. Побічних ефектів від введення препарату у хворих не відзначено [9].

Включення олігопептидів у комплексне лікування хворих на рак стравоходу III–IV стадії дозволило поліпшити переносимість променевої терапії, забезпечити безперервність впливу на пухлину і знизити ступінь вираженості променевого ефекту [8].

ВИСНОВКИ

Отже, олігопептиди є унікальними препаратами, що характеризуються імуномодулюючою, дезінтоксикаційною, гепатопротекторною та антиоксидантною дією. Ряд здійснених наукових досліджень дозволяє рекомендувати широке застосування олігопептидів у практичній медицині.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белозерцев Ф.Ю. Изучение нейропротекторных свойств гамкергических препаратов / Белозерцев Ф.Ю., Юнцев С.В., Белозерцев Ю.А // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – №8. – С. 30–32.
2. Пат. № 2309745 Лекарственное средство, оказывающее нейропротекторное и ноотропное действие при черепно-мозговой травме / Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А. – 25.04.2007.
3. Белозерцев Ф.Ю. Лекарственное средство, оказывающее нейропротекторное действие / Белозерцев Ф.Ю., Ширшов Ю.А., Белозерцев Ю.А. // Положительное решение о выдаче патента на изобретение от 08.06.2007 по заявке №2005/132761.
4. Белозерцев Ф.Ю. Нейропротекторы и черепно-мозговая травма / Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А., Ширшов Ю.А. – Чита: ИИЦ ЧГМА, 2007. – 104 с.
5. Белозерцев Ф.Ю. Сравнительная оценка нейропротекторного действия ноотропов и антагонистов кальция / Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А., Слободенюк Т.Ф., Юнцев С.В., Шабельская В.В. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т. 70, №5. – С. 12–14.
6. Белозерцев Ю.А. Сравнительная оценка нейропротекторного эффекта антигипоксантов в условиях черепно-мозговой травмы / Белозерцев Ю.А., Белозерцев Ф.Ю. // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – С. 1607–1608.
7. Бондаренко Н.Л. Исследование клинической эффективности и механизмов действия имунофана при хронических obstructивных заболеваниях легких: автореф. дис. ... к. мед. наук: спец. 14.00.36 «Аллергология и иммунология» / Н.Л. Бондаренко. – М., 2005. – 20 с.
8. Имунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней / [Лебедев В.В., Шелепова Т.М., Степанов О.Г. и др.]; под ред. В.И. Покровского. – М.: Праминко, 1998. – 120 с.
9. Клинико-иммунологическая эффективность применения имунофана при опортуністических инфекциях: [Электронный ресурс] / А.В. Караулов – Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=24261>
10. Разин М.П. Коррекция имунофаном нарушенной неспецифической резистентности у детей с obstructивным пиелонефритом / М.П. Разин, Я.Ю. Иллек, О.В. Лавров // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, №3. – С. 83–85.
11. Пат. Российская федерация, Ru (11) 2243767(13) С1(51)7А61К31/402, А61К31/198, А61К38/08, А61К31/787, А61К31/4178, А61Р9/10, А61М1/38. Способ лечения атеросклероза. [Текст] / Туев А.В., Митланов В.Ю.; Заявитель и патентообладатель: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Периферическая государственная медицинская академия»; заявл. 11.03.2003; опубл. 10.01.2005.
12. Эффективность применения имунофана у больных хроническим гепатитом В: [Электронный ресурс] / М. И. Руденко – Режим доступа: <http://hepatit-c.narod.ru/public/imunofan.htm>.
13. Юнцев С.В. Исследование нейропротективного действия антагонистов кальция в условиях локальной ишемии мозга у крыс / Юнцев С.В., Белозерцев Ю.А. // 4rd Intern. Conference «Biological bases of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs». - Suzdal, 2006. - P. 84.
14. Юнцев С.В. Нейропротективные свойства иммунокорректоров при ишемическом повреждении мозга / Юнцев С.В. Белозерцев Ю.А. // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, ч. 2. – С. 2021–2022.

Відомості про авторів:

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.

Білай Н.М., зав. аптеки №1 ЗАО «Аптеки Запоріжжя».

Демченко В.О., асистент каф. УЕФ ЗДМУ.

Красько М.П., доцент каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології ЗДМУ.

Михайлюк С.О., магістрант каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.

Адреса для листування:

Білай Іван Михайлович, 69035, м. Запоріжжя, вул. Сталеварів, 38, каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.

Тел.: (061) 34 23 31.

Поступила в редакцію 12.03.2012 г.