

# АМИКСИН

*Иммуностимулирующее средство,  
индуктор интерферонов*



# ОРВИ



*Этиология, эпидемиология, клиническая картина*



# Простуда

- Просту́да (разговорное) — болезнь, вызванная охлаждением организма или само такое охлаждение

[С. И. Ожегов].

- Простуда - резкое охлаждение тела, являющееся условием, предрасполагающим к заболеванию. Наиболее вредное действие оказывает при предварительном, утомлении и ослаблении организма, при резком охлаждении вспотевшей части тела от сквозняка.

[Ф. А. Брокгауз и И. А. Ефрон]

## Острая респираторная вирусная инфекция

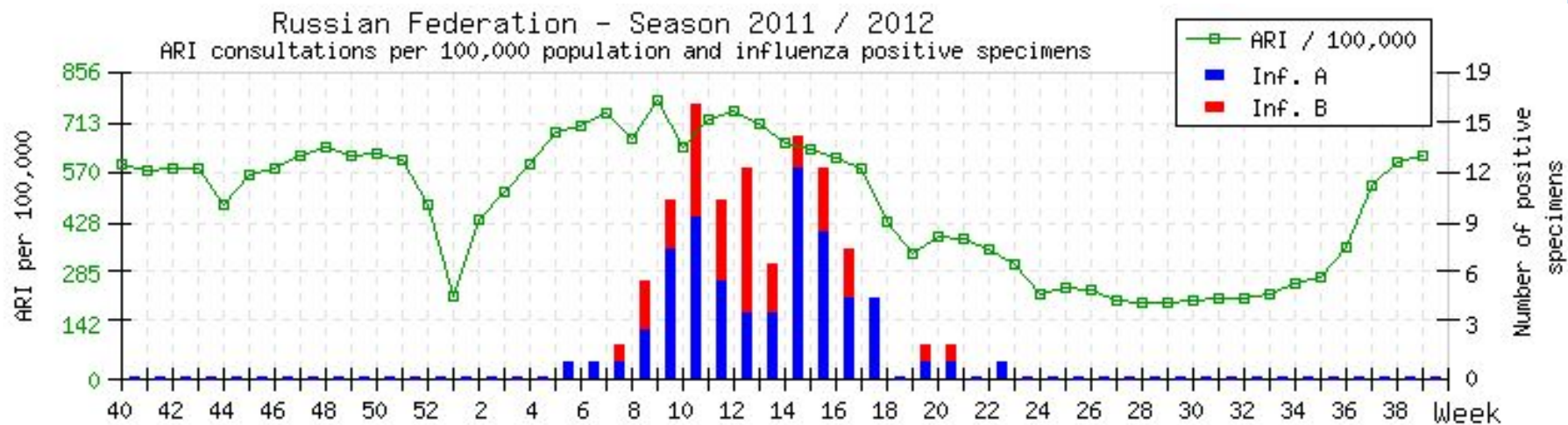
- большое количество заболеваний,
- вызываемых различными респираторными вирусами,
- которые могут вызывать сходную клиническую картину



200

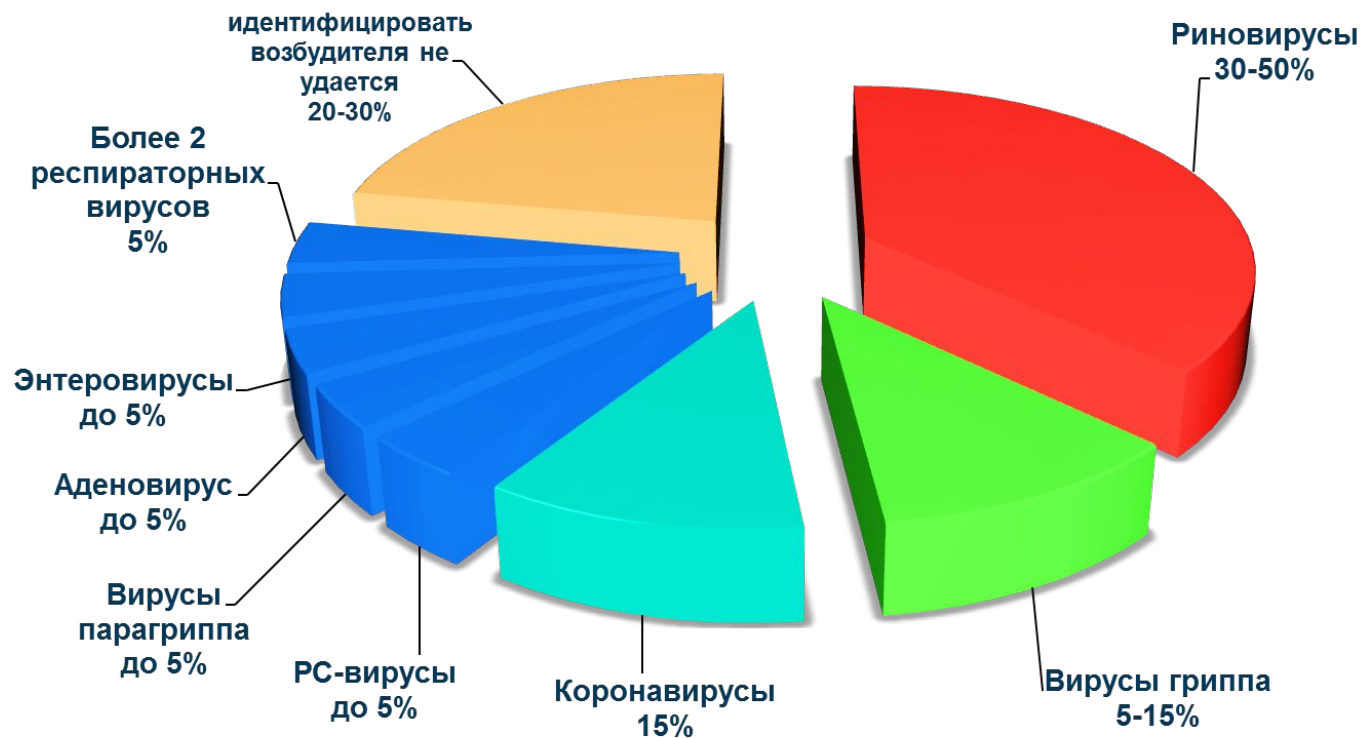
Различных вирусов, способных вызвать поражение респираторного тракта у человека





Source: The WHO European Influenza Network (EuroFlu.org)

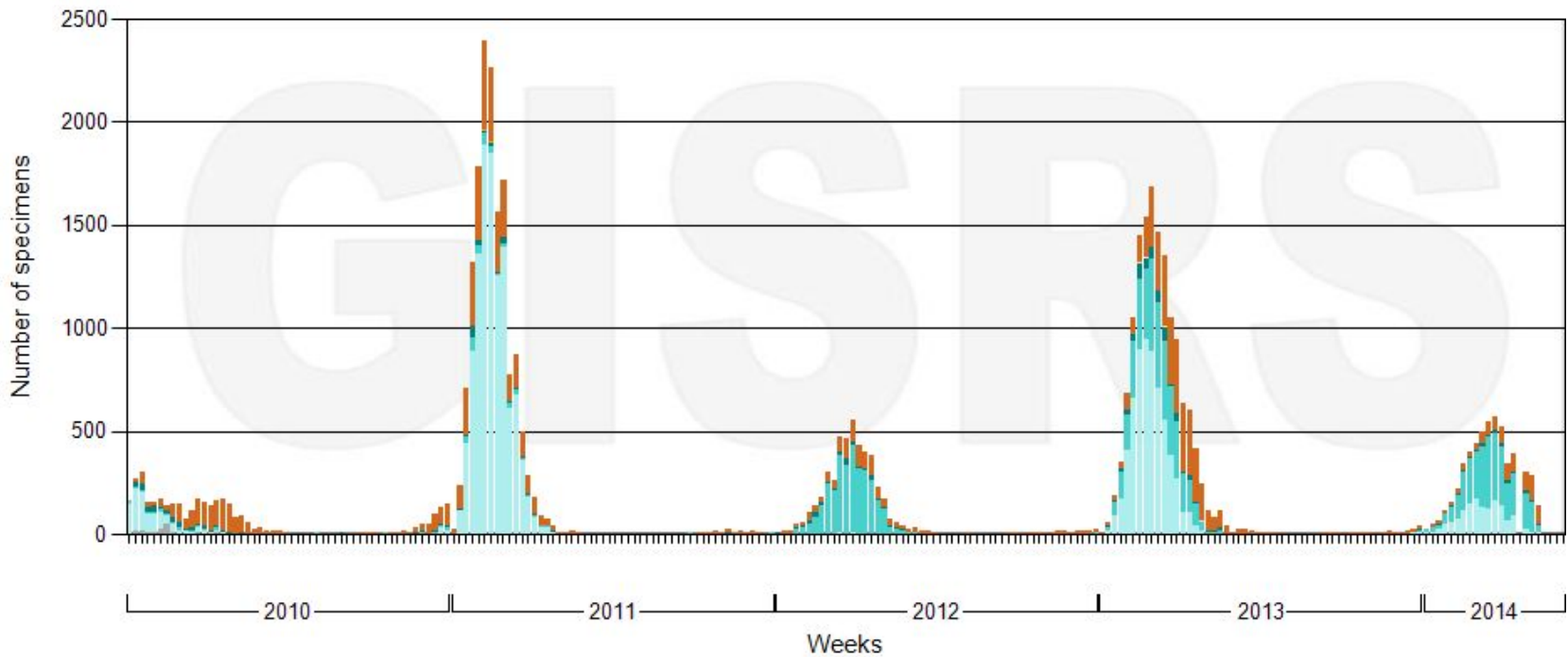
Compiled at 11:46 on Aug 29 2013



Patel, Janak A. Nasopharyngeal acute phase cytokines in viral upper respiratory infection / Janak A. Patel, S. Nair, Krystal Revai // The Pediatric Infection Disease Journal. 2009. № 11. P. 1002-1007.

Upper Respiratory Tract Infection [Electronic resource] / A. Meneghetti. 2009. Mode of access: [www.medscape.com](http://www.medscape.com). Date of access: 28.01.2010.

Number of specimens positive for influenza by subtype





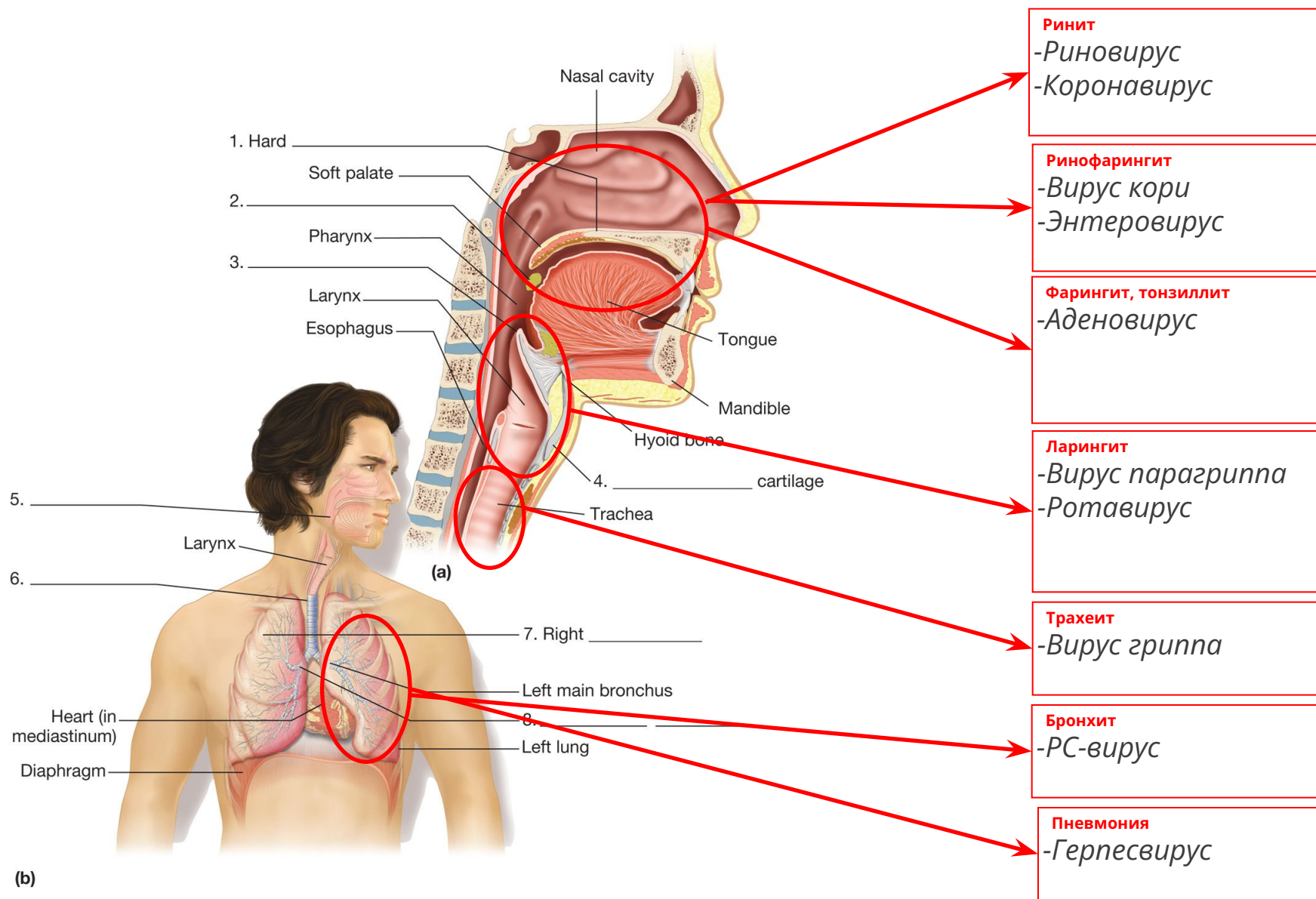
## Симптомы интоксикации

- Лихорадка
- Головная боль
- Миалгия
- Нарушение аппетита
- Нарушение сна

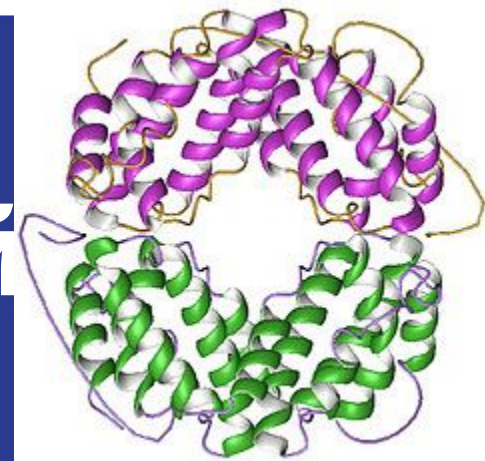
## Катаральные симптомы

- Кашель
- Насморк, заложенность носа
- Боли в горле





# Врождённый противовирусный иммунитет



*Роль интерферонов в противовирусном  
иммунном ответе*





# Иммунитет

**Иммунитет** – система защиты организма от биологической агрессии – внешней (бактерии, вирусы и пр.) и внутренней (опухоли)

## ВРОЖДЕННЫЙ

- обусловлен анатомическими, физиологическими, клеточными или молекулярными особенностями, закрепленными наследственно

## ПРИОБРЕТЕННЫЙ

- **активный** (после перенесенного заболевания или вакцинации)
- **пассивный** (при передаче антител новорожденному с молоком матери; при введении готовых антител)

# Врожденный иммунитет

*«Способность организма обезвреживать чужеродный и потенциально опасный биоматериал, существующая изначально, до первого попадания этого биоматериала в организм»*

## Клеточный компонент

- макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, киллерные, тучные и другие клетки

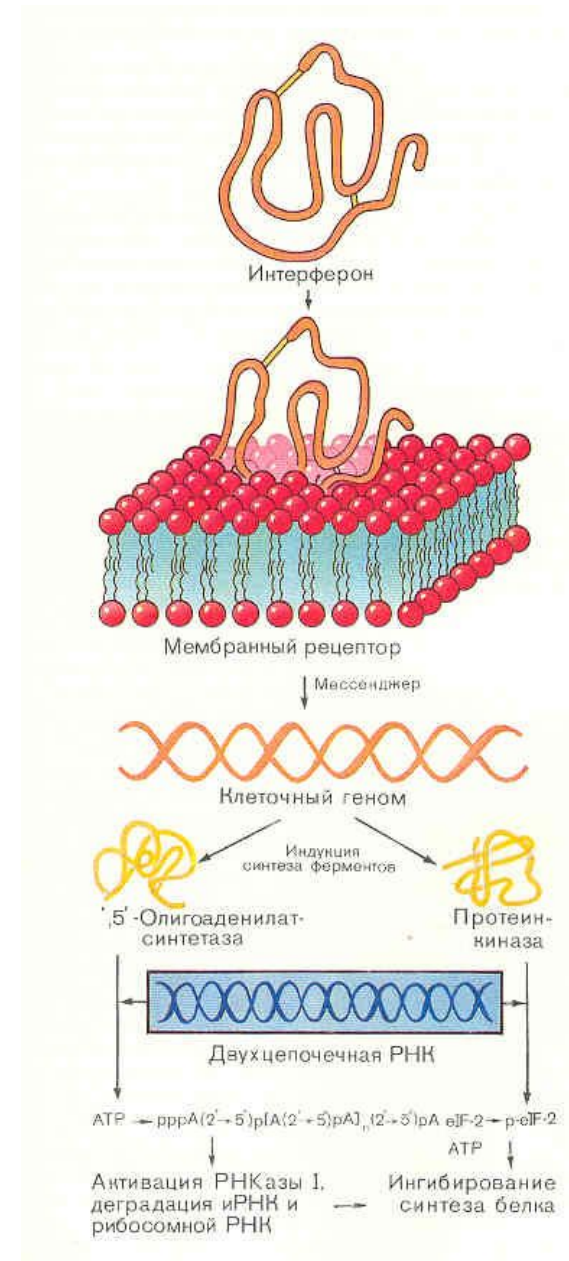
## Гуморальный компонент

- лизоцим
- **интерфероны**
- система комплемента
- медиаторы воспаления
- антитела
- белки острой фазы

# Интерфероны

**Ряд объединенных сходными свойствами белков, выработкой которых клетки организма отвечают на вторжение вирусов**

- Продуцируются различными типами клеток
- Образуются на ранней стадии инфекции и создают **первую линию защиты** против большинства вирусов
- Участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток
- Обеспечивают модуляцию иммунного и воспалительного ответов



# История открытия

- 1957 г. – противовирусная активность
- 1970-е гг. – «иммунный интерферон»
- 1980 г. – ИФН альфа, бета и гамма
- 1995 г. – ИФН омега
- 2001 г. – ИФН каппа
- 2002 г. – ИФН лямбда





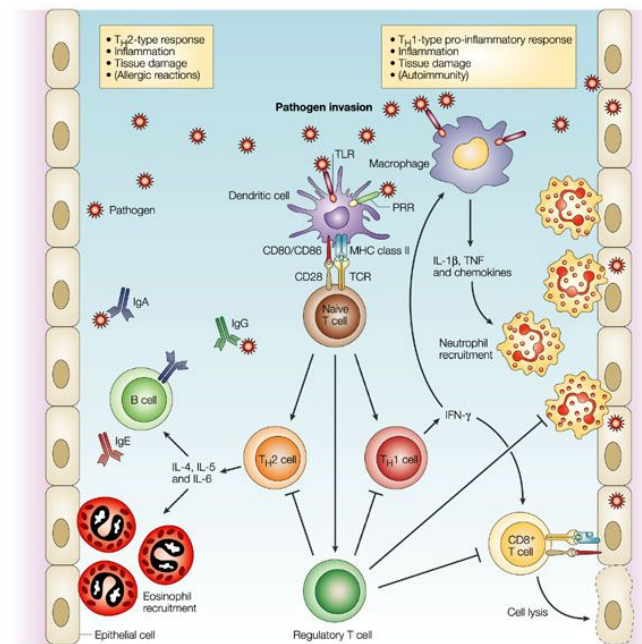
# Виды интерферонов

- 1 типа – **α (альфа)**, **β (бета)**, **ω**, **κ**
- 3 типа – **λ (лямбда)**



Противовирусное  
действие

- 2 типа – **γ (гамма)**



Nature Reviews | Immunology

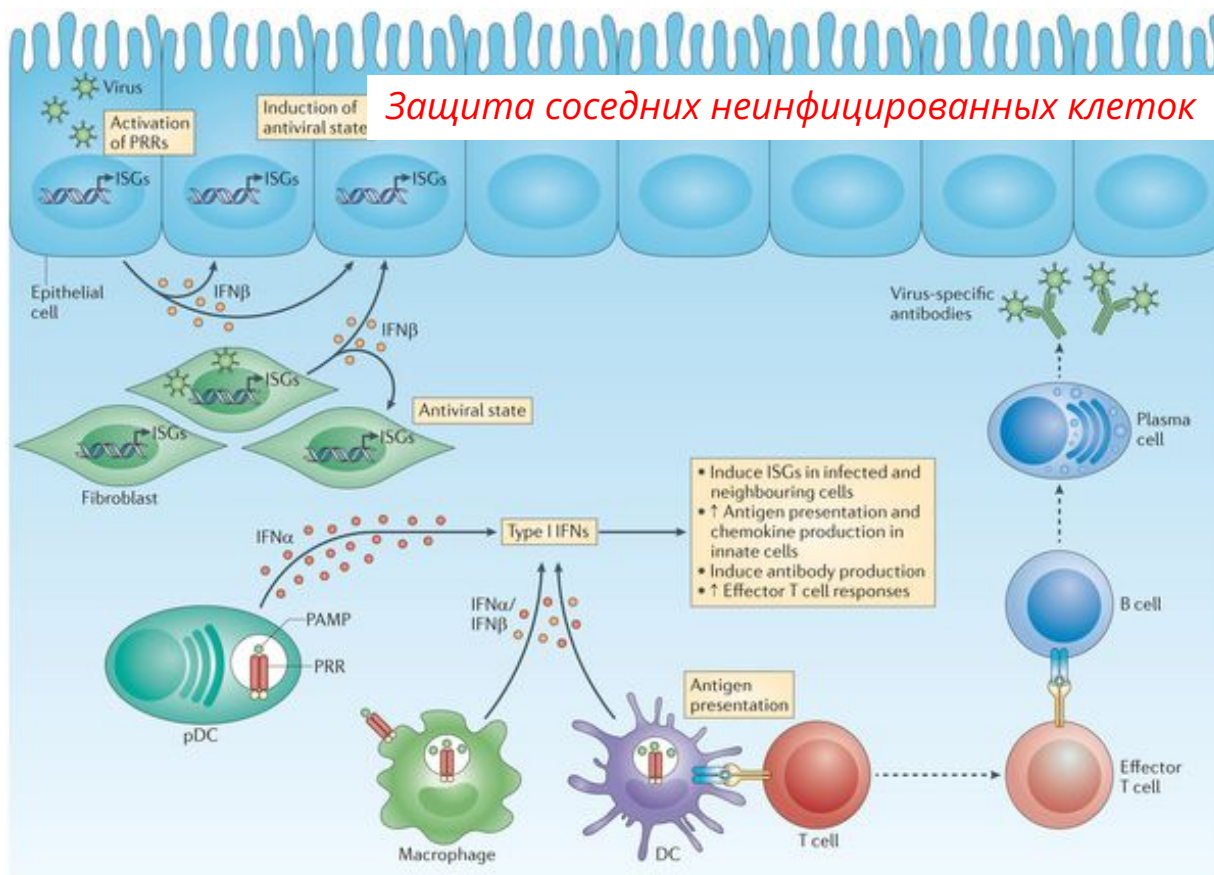
Иммунотропное  
действие

# Противовирусное действие ИФН $\alpha/\beta$

- Прямое противовирусное действие за счет блокирования транскрипции
- Подавление пролиферации клеток
- Активация функции NK клеток, лизирующих пораженные вирусом клетки
- Активация распознавания инфицированных вирусом клеток Т-лимфоцитами



# Роль ИФН $\alpha/\beta$ в противовирусной защите



Усиливают презентацию антигена и продукцию цитокинов в клетках иммунной системы

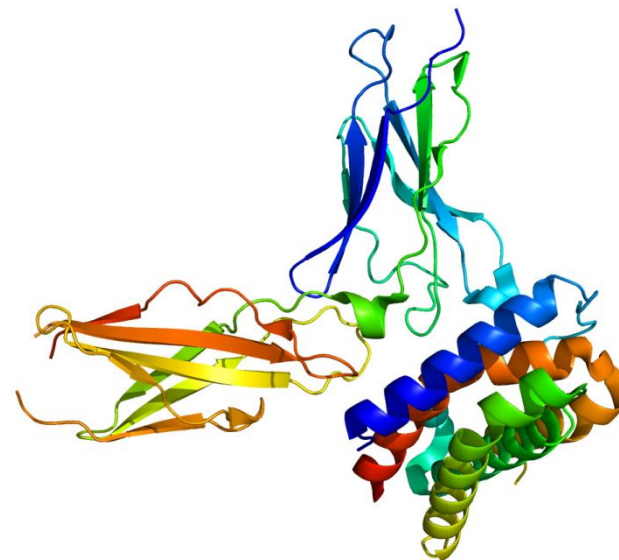
Усиление продукции антител

Усиление клеточной цитотоксичности Т-лимфоцитов и NK клеток

Ускоряют дифференцировку Т-лимфоцитов

# Роль ИФН λ (лямбда) в противовирусной защите

- ИФН-λ может продуцироваться **эпителиоцитами респираторного тракта**, дендритными клетками, моноцитами и макрофагами, в ответ на появление вирусных или бактериальных антигенов
- Рецепторы к ИФН-λ в большом количестве экспрессированы на гепатоцитах и В-лимфоцитах, **а также на клетках эпителиального происхождения**



# Роль ИФН λ (лямбда) в противовирусной защите

- При инфицировании РС-вирусом, ИФН-λ является «первой линией защиты» и вырабатывается в большем количестве, чем другие типы ИФН
- Инфицирование риновирусом приводит к максимальной продукции ИФН-λ относительно других типов ИФН
- При инфицировании вирусом гриппа А отмечалось усиление экспрессии генов ИФН-λ, а добавление в культуру клеток ИФН-λ резко снижало репликацию вируса



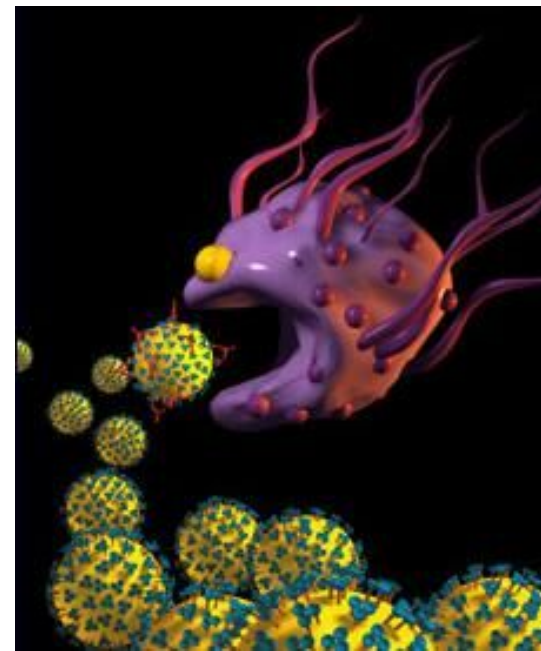
# Роль ИФН $\gamma$ (гамма)

## Интерферон гамма – иммунный интерферон

Синтезируется активированными Т-лимфоцитами и НК- клетками

Функции:

1. Активация клеточного иммунитета (макрофагов, НК-клеток)
2. Стимуляция синтеза антител
3. Прямая противовирусная активность



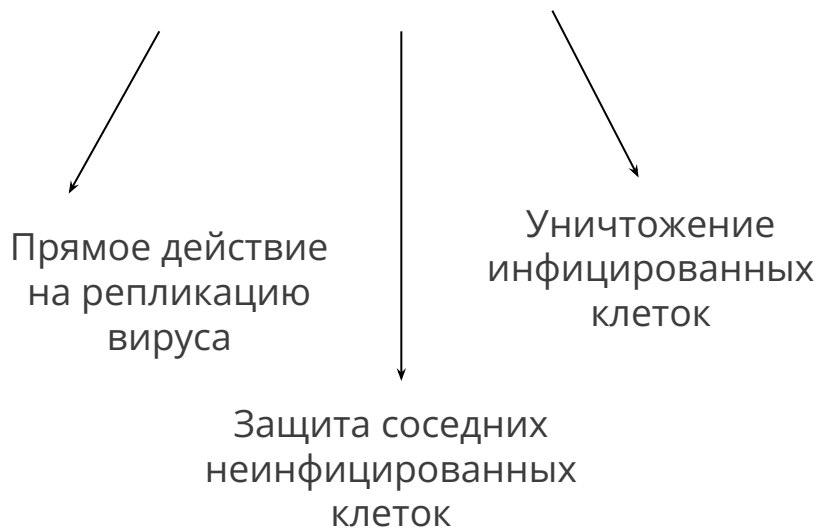
фагоцито  
з

# Роль ИФН в противовирусной защите организма

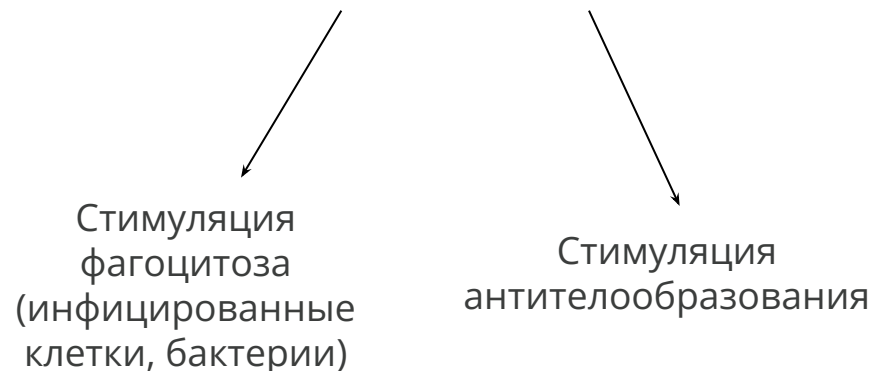
$\alpha$  (альфа),  $\beta$  (бета),  $\lambda$  (лямбда)

$\gamma$  (гамма)

**противовирусное  
действие**



**иммуотропное  
действие**

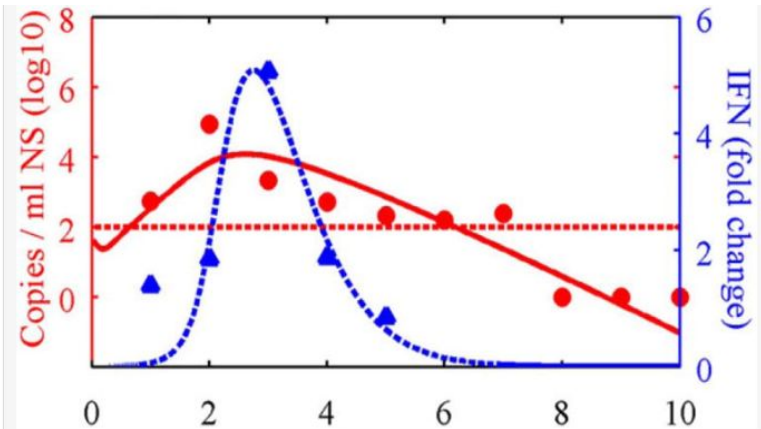


# Особенности интерфероногенеза при вирусных инфекциях

Форма инфекционного процесса	Сывороточный ИФН, МЕ/мл	Продукция ИФН in vitro		Терапия индукторами ИФН
		ИФН $\alpha/\beta$ , МЕ	ИФН $\gamma$ , МЕ	
Здоровые люди	0-10	250-520	110-250	-
Острая инфекция	25	110	55	В период реконвалесценции
Острая инфекция, тяжелое течение	Более 35	Менее 60	Менее 30	Не показана
Хроническая инфекция (персистирующая), иммунодефицитные состояния	12-25	85-250	45-110	Показана в комплексной терапии

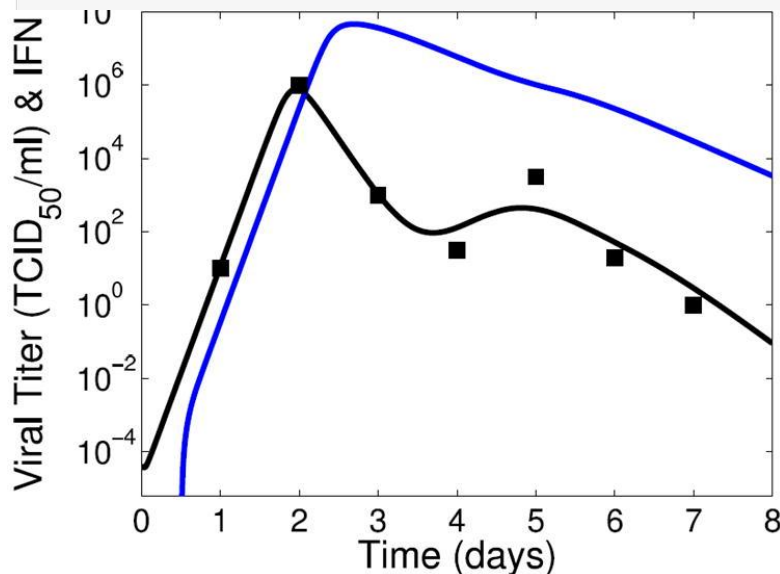


# Инфекционный процесс при ОРВИ



Simultaneously fitting Eq. 5 to viral loads (RNA copies/ml nasal secretion (NS)) and interferon concentrations in the nasal washes of a Welsh pony experimentally infected with influenza [82]. Reprinted from Saenz et al. [82]. Used with permission from the American Society of Microbiology.

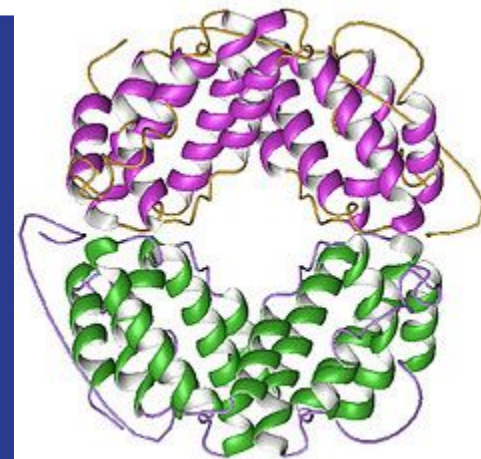
Во время гриппа **концентрации и активность интерферонов обычно определяются в течение 24 ч. от начала инфекции**



Титры интерферонов **достигают максимума в назальных смывах во время или спустя 1 день после пика вирусной нагрузки**

# Иммунотропные препараты

*Иммуномодуляторы, индукторы  
интерферонов*



# Иммуотропная терапия

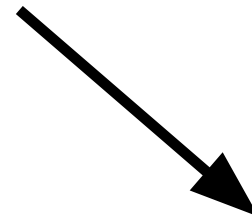
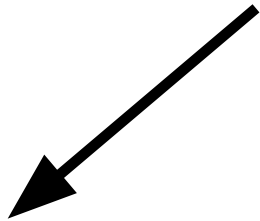
*Применяется для воздействия на иммунную систему при профилактике и лечении различных инфекционных и неинфекционных заболеваний*

1. Иммуностимуляторы
2. Иммунодепрессанты
3. Иммунокорректоры
4. **Иммуномодуляторы**  
*- обладающие разнонаправленным действием и приводящие иммунный статус к исходному, сбалансированному состоянию*

# Иммуномодуляторы (ИМ)

- Эндогенные ИМ и их синтетические аналоги
  - Иммуноглобулины (Ig)
  - Пептиды, полученные из центральных органов иммунитета - тимуса и костного мозга и их синтетические аналоги (интерфероны, ИЛ-1b и пр.)
- Синтетические ИМ
  - Индукторы интерферона (ИИФН)
- ИМ экзогенного происхождения
  - Бактериальные
  - Растительного происхождения
- Препараты на основе моноклональных антител

# Способы коррекции недостаточности интерферона



Применение  
индукторов ИФН  
для активации  
выработки  
собственных ИФН

Введение  
готовых ИФН -  
пассивная  
заместительная  
терапия

# Преимущества индукторов интерферонов перед интерферонами

- **не оказывают антигенного действия** (в отличие от рекомбинантных интерферонов)
- способствуют синтезу **сбалансированного количества** эндогенных интерферонов
- их однократное введение приводит к длительной продукции эндогенных интерферонов в терапевтических дозах
- некоторые индукторы интерферона обладают уникальной способностью стимулировать синтез эндогенных интерферонов в определенных органах и популяциях клеток, что имеет определенные преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов экзогенными интерферонами

# АМИКСИН®

Описание препарата

# АМИКСИН®

Средство лечения и профилактики инфекционных заболеваний у взрослых и детей

- МНН (действующее вещество) – тилорон
- Фармакотерапевтическая группа – противовирусное иммуностимулирующее средство
- Код АТС – J05AX



# Форма выпуска

## **Таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

- Дозировка – 125 мг и 60 мг (детская форма, по рецепту)
- Упаковка – По 6 или 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 6, 10 или 20 таблеток в банке полимерной.

## **Показания к применению у взрослых**

- **Лечение и профилактика гриппа и ОРВИ**
- **Лечение герпетической и ЦМВ – инфекции**
- **Лечение хламидиоза (в составе комплексной терапии)**
- **Лечение вирусных гепатитов А, В, С, профилактика вирусного гепатита А**
- **Лечение туберкулёза (в составе комплексной терапии)**
- **Лечение инфекционно–аллергических энцефаломиелитов (в составе комплексной терапии)**

Схема применения Амиксина для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ у взрослых

**Достаточно всего 1-й упаковки № 6 на полный курс!**

Профилактика гриппа и ОРВИ- на курс 6 таблеток

НЕДЕЛИ	1	2	3	4	5	6
Амиксин® 125 мг	○	○	○	○	○	○

Лечение гриппа и ОРВИ- на курс 6 таблеток

ДНИ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Амиксин® 125 мг	○	○		○		○		○		○

# Противопоказания

- **Повышенная чувствительность к препарату**
- **Период беременности и лактации у женщин**
- **Детский возраст до 7-ми лет**
  - детям с 7-ми до 18 лет назначается в дозировке 60 мг (по рецепту)

## Побочное действие

- ▣ *Аллергические реакции*
- ▣ *Диспепсические явления*
- ▣ *Кратковременный озноб*



# Действие

**Амиксин – индуктор синтеза эндогенных интерферонов, оказывает противовирусное, иммуномодулирующее действие**

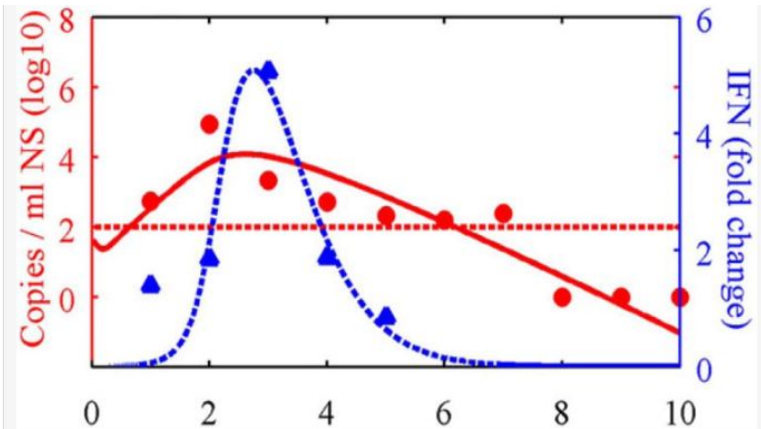
## Противовирусное

- активирует быстродействующее звено естественного иммунитета, – систему интерферонов
- обладает прямым противовирусным действием

## Иммуномодулирующее

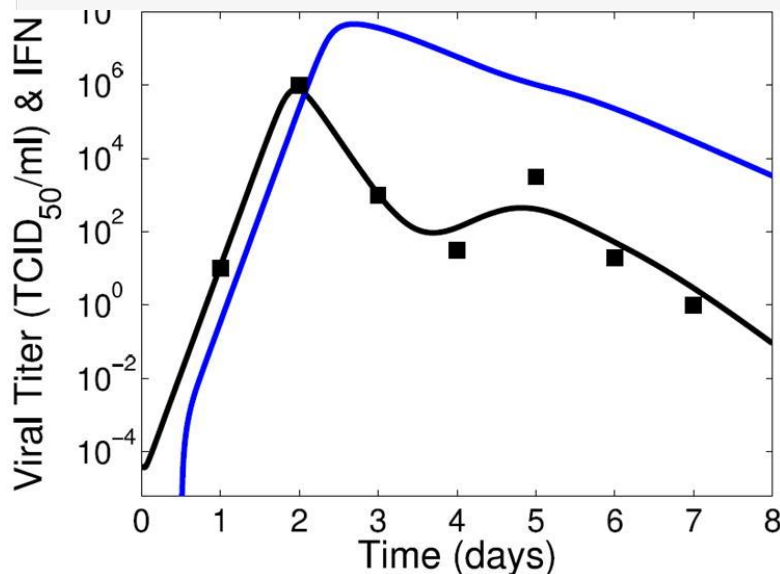
- запускает клеточные иммунные механизмы, направленные на предотвращение распространения и персистенции возбудителя в организме

# Инфекционный процесс при ОРВИ



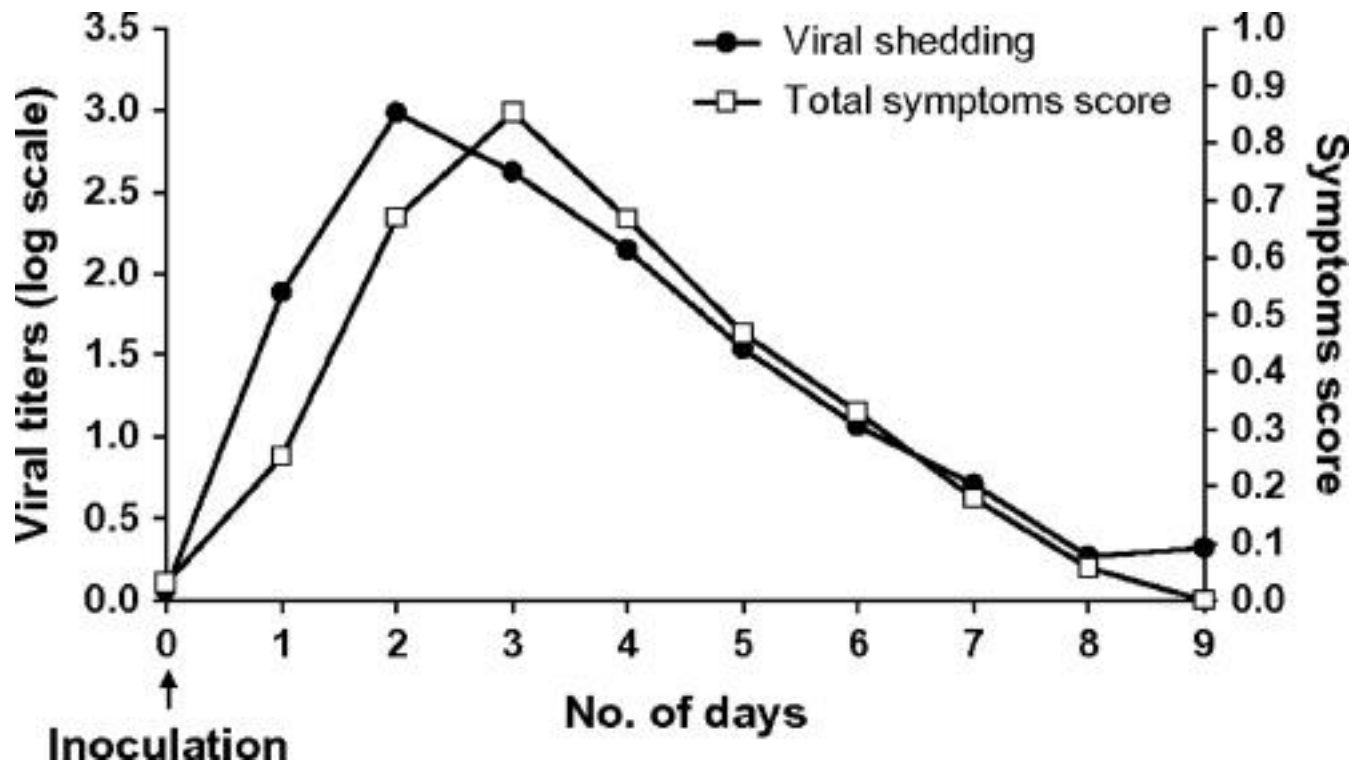
Simultaneously fitting Eq. 5 to viral loads (RNA copies/ml nasal secretion (NS)) and interferon concentrations in the nasal washes of a Welsh pony experimentally infected with influenza [82]. Reprinted from Saenz et al. [82]. Used with permission from the American Society of Microbiology.

Во время гриппа **концентрации и активность интерферонов** обычно определяются в течение 24 ч. от начала инфекции



Титры интерферонов достигают максимума в назальных смывах во время или спустя 1 день после пика вирусной нагрузки

# Инфекционный процесс при ОРВИ



1. Suess T, Remschmidt C, Schink SB, et al. Comparison of shedding characteristics of seasonal influenza virus (sub)types and influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007-2011. PLoS One. 2012;7(12):e51653.
2. Carrat, F., Vergu, E., Ferguson, N., Lemaître, M., Cauchemez, S., Leach, S., & Valleron, A. (2008). Time Lines of Infection and Disease in Human Influenza: A Review of Volunteer Challenge Studies American Journal of Epidemiology, 167 (7), 775-785.

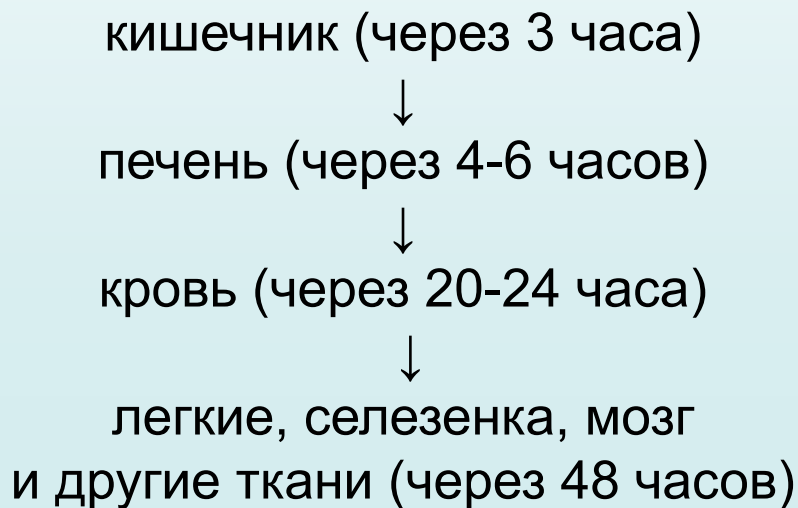
# Особенности Амиксина как индуктора интерферонов

- Разработан более 30 лет тому назад, является **наиболее изученным** препаратом среди индукторов интерферонов, **более 450 публикаций** (по МНН тилорон)
- Является **первым пероральным отечественным индуктором эндогенных ИФН всех 3-х типов ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\lambda$ )**
- Вызывает **быструю выработку** в крови высоких доз ИФН (в крови через 24 часа)
- Вызывает **длительную циркуляцию** (до 8-и недель) в крови терапевтических доз ИФН



# Динамика продукции интерферонов

В доклинических исследованиях установлено, что после перорального приема Амиксина продукция интерферонов распределяется в органах и тканях по схеме:



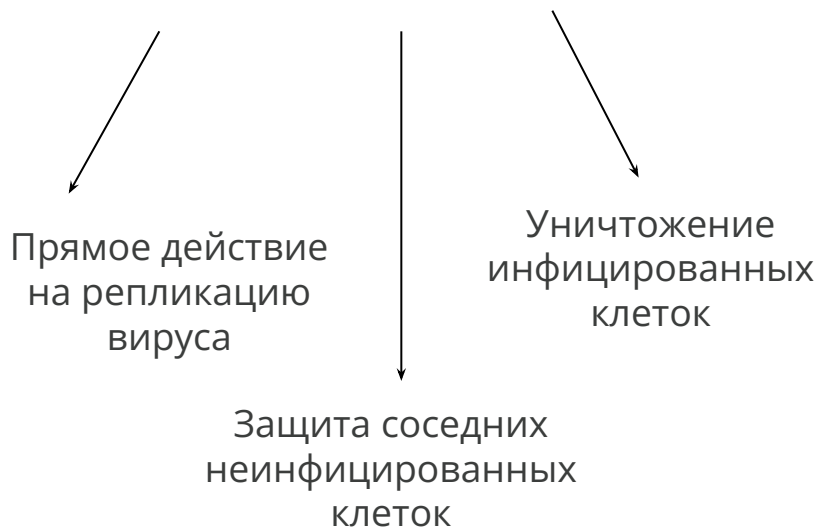
Основные продуценты интерферонов при введении Амиксина - клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы

# Роль ИФН в противовирусной защите организма

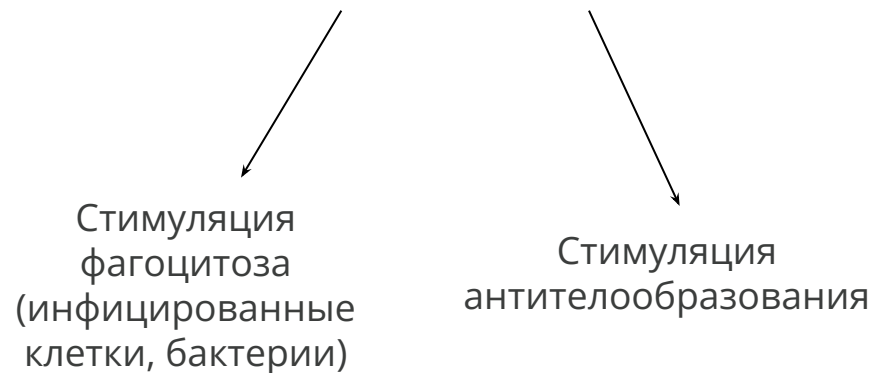
$\alpha$  (альфа),  $\beta$  (бета),  $\lambda$  (лямбда)

$\gamma$  (гамма)

**противовирусное  
действие**



**иммуотропное  
действие**

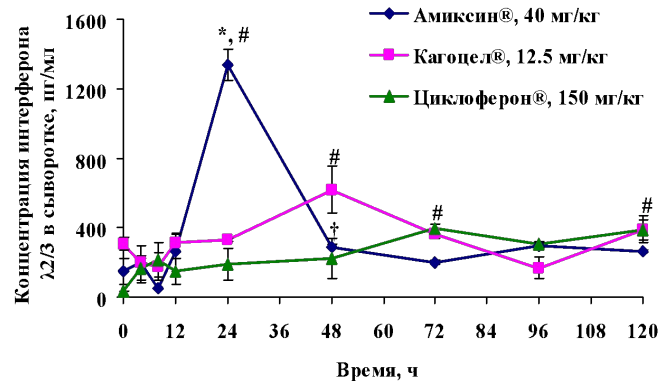
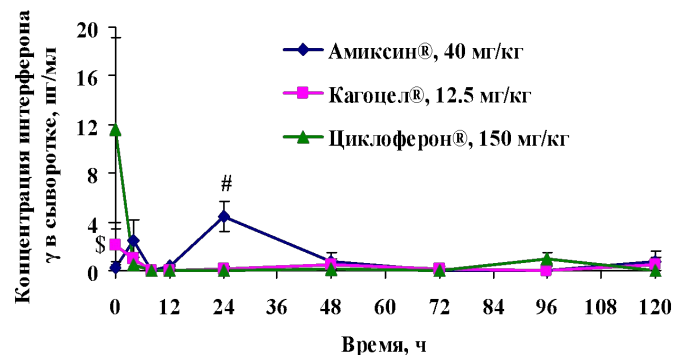
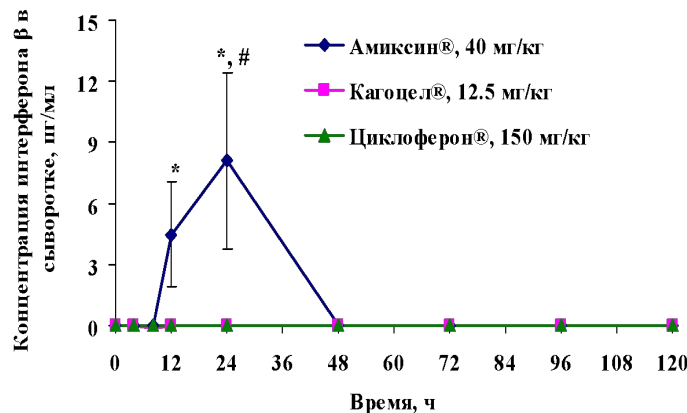
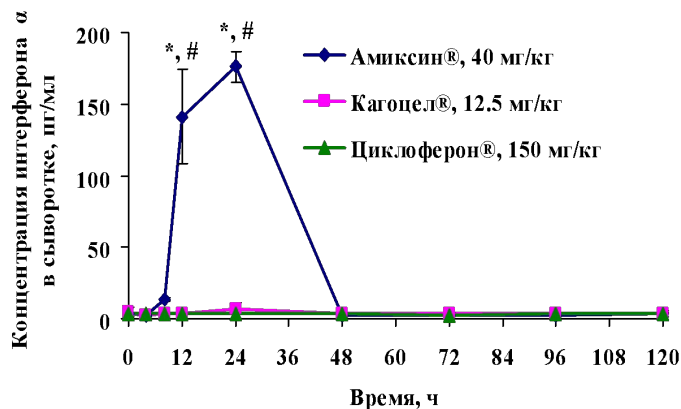


Исследование\* в независимой лаборатории показало, что один из ИИ\*\* способен активизировать все 4 типа интерферона...

Амиксин	Активирует все 4 типа интерферона
Кагоцел	Согласно инструкции – альфа и бета, по результатам исследования* – только лямбда
Циклоферон	В инструкции данные отсутствуют, по результатам исследования* – только лямбда

\* Латвийский институт органического синтеза, Рига, Латвия, 2013

\*\*ИИ - лекарственные средства группы Индукторов Интерферона



**Подтверждено:** Сравнительное доклиническое изучение интерферон-индуцирующих свойств препарата Амиксин® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 125 мг (ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия) на мышах. Отчет. Латвийский Институт органического синтеза, Рига, 2013 г., 35 с.

\*  $p < 0.05$ , по сравнению с группами Кагоцел® и Циклоферон®.

#  $p < 0.05$ , по сравнению с контрольной точкой 0 ч.

# Антиоксидантное действие

- Амиксин умеренно увеличивает супероксиддисмутазную (СОД) активность крови (на 16,1%), что сопровождается снижением концентрации (на 12,1%) первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови
- Поскольку СОД является ключевым ферментом, катализирующим обезвреживание супероксидного аниона, то **Амиксин следует признать препаратом, обладающим антиоксидантным действием**



# Клиническое изучение

*Грипп и ОРВИ*

# Изучение на здоровых добровольцах

- 1) Установлена<sup>1</sup> чувствительность 75% практически здоровых людей к индукции ИФН Амиксином.
- 2) У лиц нечувствительных или слабо чувствительных к действию препарата после первого приема, интерфероновый ответ развивается и усиливается при последующих его приемах.
- 3) Установлена совместимость Амиксина с традиционными противовирусными химиопрепаратами и антибиотиками, а также с иммуномодуляторами и вакцинотерапией.

## Интерферониндуцирующая активность Амиксина

Изучена на 25 здоровых добровольцах<sup>2</sup>. Режим приема препарата Амиксин - 125 мг (одна таблетка) один раз в неделю.

**Результаты:** повышение уровня интерферонов в сыворотке в **три раза** через сутки после приема первой таблетки и в **десять раз** после трех приемов препарата.

1. Ершов Ф.И., Григорян С.С. Рекомендации по применению препарата Амиксин в клинической практике. Пособие для врачей // Москва, 2007. - 48 С.

2. Интерферониндуцирующая активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус / С. С. Григорян, А. М. Иванова, Ш. Х. Ходжаев, Ф. И. Ершов // *Вопр. вирусологии.* — 1990. — Т. 35, № 1. — С. 61-64.

# Профилактическая эффективность при гриппе и ОРВИ у взрослых (1998-1999гг)

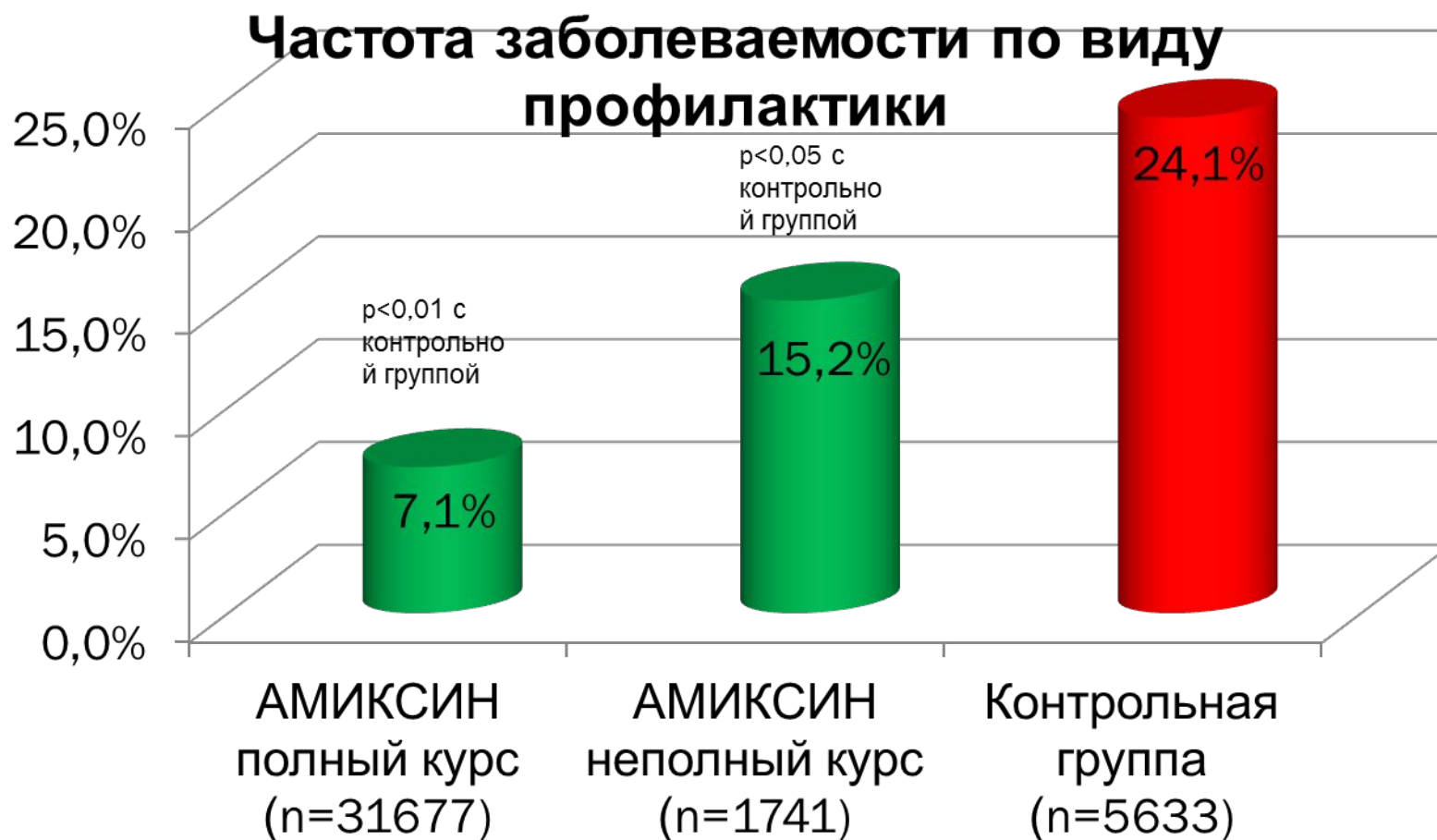
- Осенне-зимний период 1998-1999 гг.
- Приказ Комитета здравоохранения г. Москвы от 03.09.98 № 497 «О проведении профилактики гриппа и ОРВИ Амиксином»
- Проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (**n=39051**)
  - Группа Амиксина (n=33418)
    - полный курс (n=31677) по 1 таблетке (125 мг) в неделю, 6 таб. на курс
    - неполный курс (n=1741) по 1 таблетке (125 мг) в неделю, 4 таб. на курс
  - Группа контроля (n=5633)

1) Селькова Е. П., Никитина Г. Ю. Неспецифическая профилактика гриппа и ОРВИ отечественным препаратом Амиксин // Лечащий врач. - 2000. - N 1. - С. 49-51.

2) Селькова Е.П. Применение Амиксина для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций: Методические рекомендации // М., 2000. – 32 С.



# Профилактическая эффективность при гриппе и ОРВИ у взрослых (1998-1999гг)



## Профилактическая эффективность при гриппе и ОРВИ у взрослых (1998-1999гг)

### Наблюдения за больными, принимавшими Амиксин, но заболевшими гриппом:

- **продолжительность лихорадки** была короче на 1 сут, чем в контрольной группе, получавшей плацебо
- **продолжительность головной боли** – короче на 2,1 сут, чем в контрольной группе
- **длительность катаральных явлений** – короче на 3 сут, чем в контрольной группе
- **частота осложнений** ниже, чем в контрольной группе (пневмонии - в 3,4 раза, бронхита — в 1,8 раза, пиелонефрита — в 1,5 раза)

# Профилактическая эффективность при гриппе и ОРВИ у взрослых (1998-1999гг)

## ВЫВОДЫ

- Профилактическое применение Амиксина снижает заболеваемость ОРВИ в 3,4 раза
- Индекс профилактической эффективности Амиксина составил 3,4 при курсовой дозе 0,75 г – 6 таб. и 1,6 при неполном курсе (0,5 г, всего - 4 таб на курс)
- Амиксин - **высокоэффективный** препарат для профилактики ОРВИ **независимо от вида респираторного вируса**
- У получавших Амиксин, но заболевших ОРВИ, заболевание протекало в более легкой форме с **меньшим числом осложнений**
- Амиксин рекомендован как для плановой, так и для экстренной профилактики

## Применение Амиксина для профилактики ОРВИ среди медицинского персонала СМП г. Москвы (2008г)

- Контролируемое эпидемиологическое наблюдение среди медицинских работников (возраста 23-60 лет) Центральной подстанции скорой медицинской помощи г. Москвы
- Опытная группа - 100 человек (Амиксин перорально по 0,125 г 1 раз в неделю в течение 6 недель); контрольная группа - 100 человек

### Результаты:

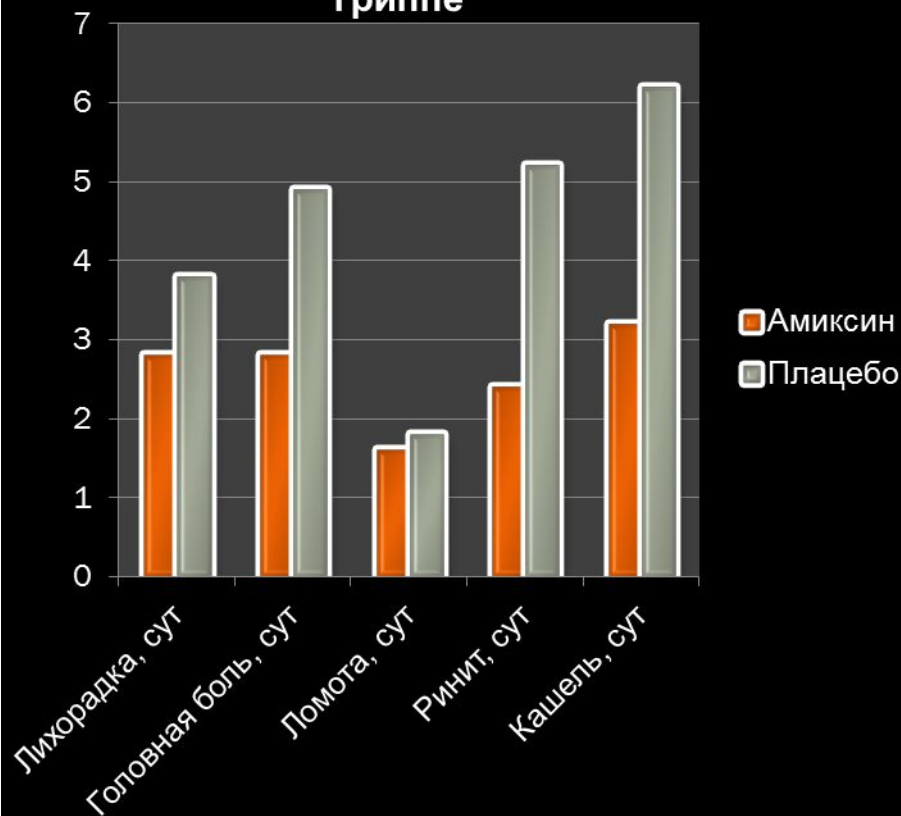
- профилактический курс приема Амиксина в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ **снизил заболеваемость ОРВИ в 6 раз**
- Положительный эффект Амиксина наблюдался и в **15 дней после окончания** курса приема препарата
- **Индекс эффективности** в отношении вирусов ОРВИ составил **5,5** при коэффициенте эффективности **87,2%**
- **Сократилась длительность** течения ОРВИ в опытной группе по сравнению с контрольной **в 2 раза**

# Лечебная эффективность при гриппе и ОРВИ у взрослых (2003г)

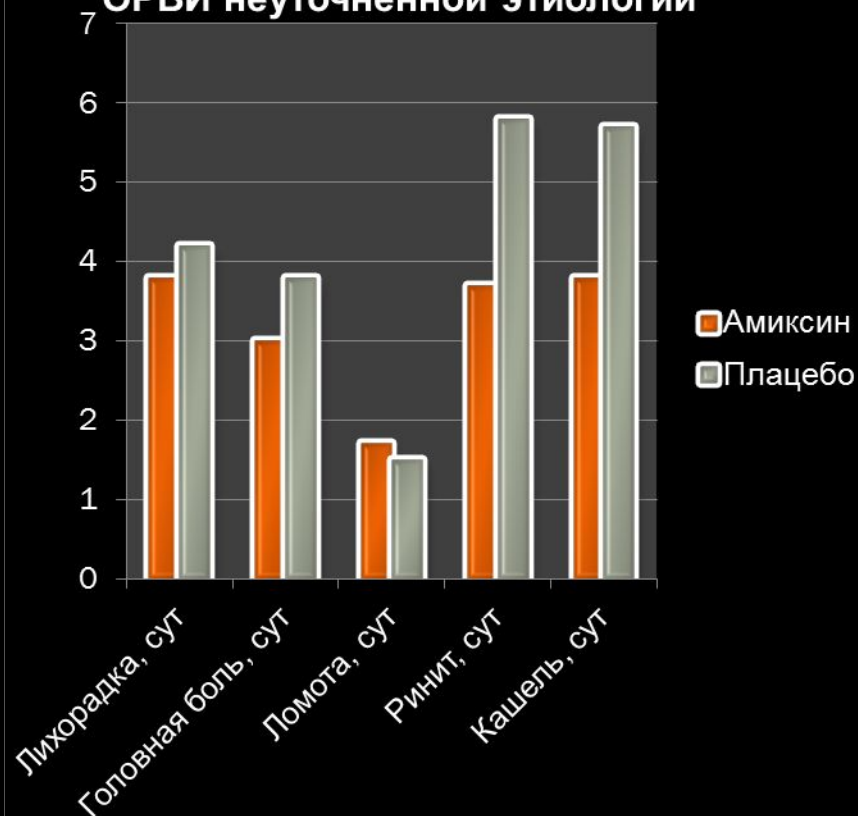
- 140 пациентов в 17-76 лет с сопутствующими соматическими заболеваниями и аллергическими реакциями на различные медикаментозные препараты
- Две группы по 70 человек: базисная терапия с включением Амиксина или Плацебо
- Этиология: грипп – 16%, аденовирус – 6%, парагрипп – 6%, не уточнена – 50%

# Лечебная эффективность при гриппе и ОРВИ у взрослых (2003г)

Основные клинические показатели эффективности Амиксина при гриппе



Основные клинические показатели эффективности Амиксина при ОРВИ неуточненной этиологии



# Лечебная эффективность при гриппе и ОРВИ у взрослых (2003г)

## ВЫВОДЫ

- Терапия Амиксином приводила к более быстрому исчезновению симптомов заболевания
- Этиология процесса не влияла на эффективность препарата
- Амиксин значительно сокращал количество осложненных случаев

## Заключение по результатам клинического изучения Амиксина при гриппе и ОРВИ

- Амиксин - эффективное средство профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций различной этиологии у детей и взрослых
- Прием Амиксина приводит к быстрому купированию симптомов заболевания и сокращает число осложненных случаев
- Амиксин положительно влияет на показатели интерферонового статуса больных ОРВИ
- Амиксин хорошо переносится всеми возрастными категориями пациентов

**Универсальный механизм действия Амиксина (противовирусный и иммуномодулирующий) обуславливает его эффективность в лечении и профилактике различных ОРВИ**



# АМИКСИН Конкуренты



# Ингавирин



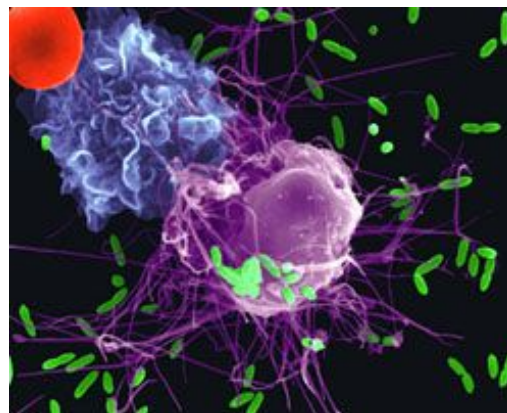
- ✓ Фармако-терапевтическая группа: Противовирусное средство. **Противовоспалительное средство!!!**
- ✓ Противовоспалительное действие обусловлено **подавлением продукции ключевых провоспалительных цитокинов** (фактор некроза опухоли — TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6)

# Цитокины и их роль в формировании иммунного ответа на вирусную инфекцию

**Цитокины служат межклеточными передатчиками информации**

**Цитокины выполняют несколько функций:**

1. регулируют рост лимфоцитов,
2. активируют механизмы врожденного иммунитета (например, воспаление)
3. регулируют гемопоэз в костном мозге



# BIObrief

TAKE-AWAY REFERENCE TOOL

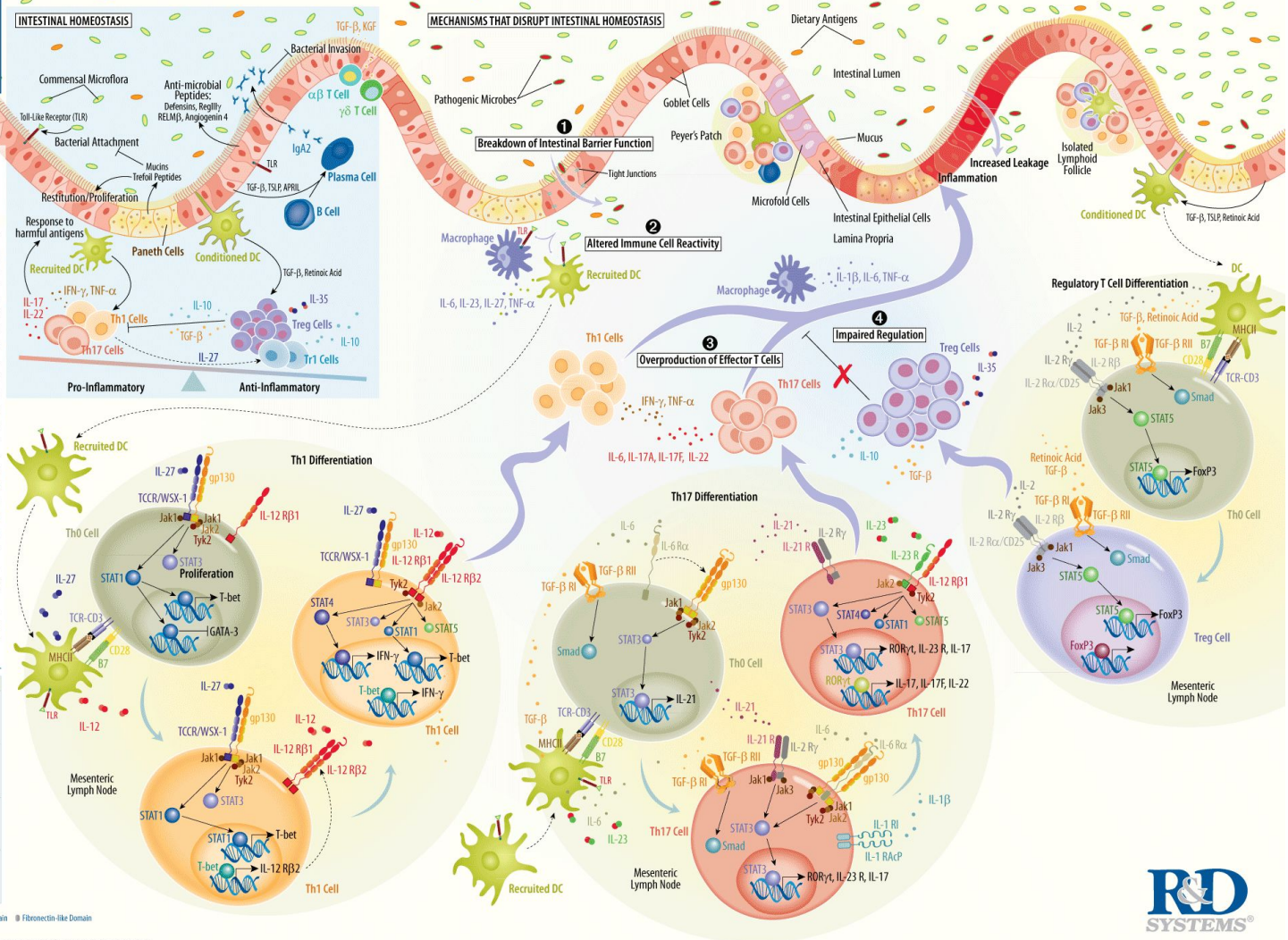
2010 | Issue 2 - RnDSystems.com

## The IL-12 Family of Cytokines Regulates T Cell-Mediated Pro- & Anti-Inflammatory Immune Responses

Intestinal homeostasis relies on the ability of the intestinal immune system to tolerate commensal microflora, while providing protective immunity against invasive microbes. Under normal physiological conditions, gut-associated dendritic cells (DCs) preferentially induce the differentiation of regulatory T (Treg) cells that secrete immunosuppressive cytokines to prevent aberrant immune responses. Pathogenic microorganisms, or those that are typically nonpathogenic but elicit a response in genetically susceptible individuals, trigger immune cell activation and inflammation. These microbes activate DCs that promote the differentiation of naive CD4<sup>+</sup> T cells to a Th1, Th2, or Th17 specific lineage. T helper cells, along with macrophages and DCs, secrete pro-inflammatory cytokines aimed at eliminating the causative pathogen. Breakdown of intestinal barrier function, altered immune cell reactivity to intestinal flora, or inappropriate or exaggerated T cell responses that Treg cells fail to suppress, are mechanisms that can lead to chronic inflammation and tissue destruction characteristic of inflammatory bowel disorders such as Crohn's disease and ulcerative colitis (1-4). While ulcerative colitis has been linked with increased levels of IL-13 and an excessive Th2 response, Crohn's disease is associated with an up-regulation of IL-12 family cytokines including IL-12 and IL-23, and increased Th1 and Th17 activities. IL-12 and IL-23 regulate the differentiation of Th1 and Th17 cells, and along with IL-27 and IL-35, play a crucial role in the balance of pro- and anti-inflammatory immune responses. For these reasons, they have become potential targets for inhibiting the pathogenesis of inflammatory bowel disorders.

Cytokine	Subunits	Receptors	Effect on T Cell Function
IL-12	p35/p40	IL-12Rβ1, IL-12Rβ2	Promotes Th1 Differentiation
IL-23	p19/p40	IL-23R, IL-12Rβ1	Promotes Th17 Differentiation
IL-27	p28/EB3	gp130, TCCR/WSX-1	Promotes Early Th1 Commitment Inhibits Th17 Differentiation Stimulates a Th1-like Phenotype in Effector T Cells
IL-35	p12/EB3	Unknown	Promotes Treg Proliferation Enhances Treg Suppressive Capacity

KEY: ■ Four α Helix Bundle □ Ig-like Domain ● Cytokine Receptor Homology Domain ▣ Fibronectin-like Domain



This illustration represents general processes suggested in the scientific literature and is not to be considered comprehensive nor definitive.  
CB100\_10002\_0407

# Цитокины и их роль в формировании иммунного ответа на вирусную инфекцию

ФНО-  
альфа

- Индуцирует секрецию цитокинов
- Активирует макрофаги
- Оказывает прямое противовирусное действие
- Вызывает лихорадку

ИЛ - 1 $\beta$

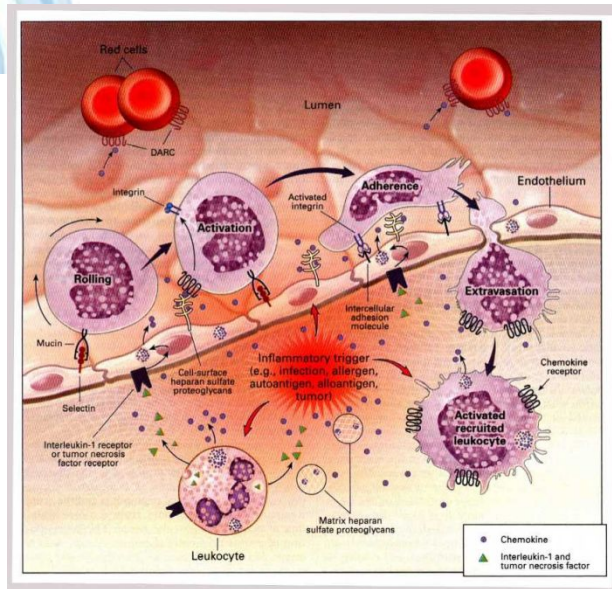
- Активация Т-лимфоцитов
- Стимуляция пролиферации и созревания В-лимфоцитов
- Стимуляция цитотоксической активности НК-клеток
- Стимуляция синтеза ИЛ
- Вызывает лихорадку

ИЛ-6

- Стимулирует дифференцировку Т-и В- лимфоцитов
- Вызывает лихорадку

# Воспаление

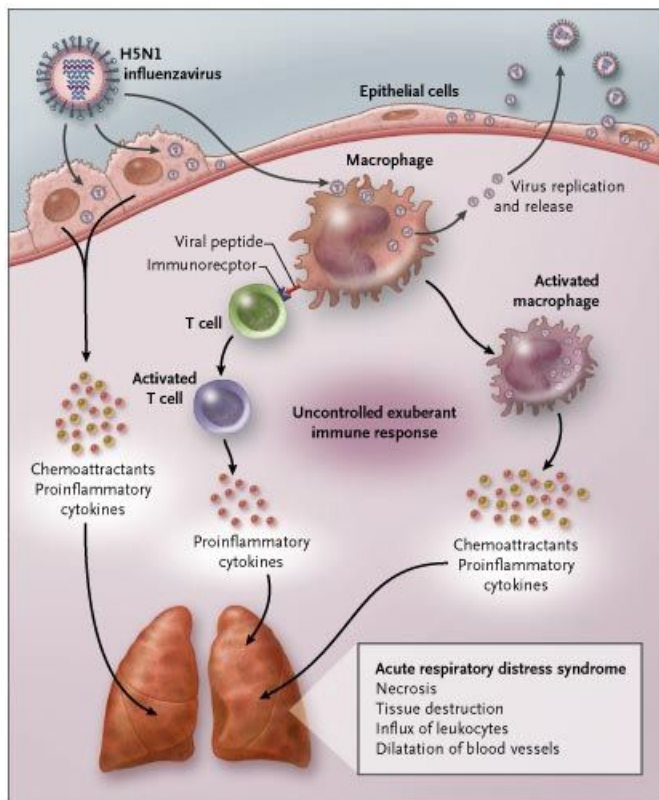
## Физиологическая роль



Воспаление (inflammatio, от лат. in-flammare - воспалять)

- ✓ сформировавшаяся в процессе эволюции реакция организма на местное повреждение,
- ✓ характеризующаяся явлениями альтерации, расстройств микроциркуляции (с экссудацией и эмиграцией) и пролиферации,
- ✓ **направленными на локализацию, уничтожение и удаление повреждающего агента, а также на восстановление (или замещение) поврежденных им тканей**

# «Цитокиновый шторм»



## Гиперцитокинемия (цитокиновый шторм, цитокиновый каскад)

— это потенциально летальная реакция иммунной системы, суть которой состоит в неконтролируемой и не несущей защитной функции активации цитокинами иммунных клеток в очаге воспаления и высвобождении последними новой порции цитокинов, вследствие наличия прямой связи между этими процессами

# «Цитокиновый шторм» и грипп

NCBI Resources How To

PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed influenza

RSS Save search Advanced

Show additional filters

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

Send to:

Article types  
Clinical Trial

Results: 1 to 20 of 78248

<< First < Prev Page 1 of 3913 Next > Last >>

NCBI Resources How To

PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed influenza cytokine storm

RSS Save search Advanced

Show additional filters

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

Send to:

Article types  
Clinical Trial

Results: 1 to 20 of 73 **0.09%**

<< First < Prev Page 1 of 4 Next > Last >>

H5N1

H7N9

H1N1 09



# «Цитокиновый шторм» и ОРВИ



NCBI Resources How To

PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed cytokine storm coronavirus

RSS Save search Advanced

Show additional filters Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

Article types

Review

More ...

Results: 6

MERS  
SARS

NCBI Resources How To

PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed cytokine storm adenovirus

RSS Save search Advanced

Show additional filters

Display Settings: Summary, Sorted by Recently Added

Article types

More ...

Results: 4

NCBI Resources How To

PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed cytokine storm rhinovirus

Save search Advanced

No items found.

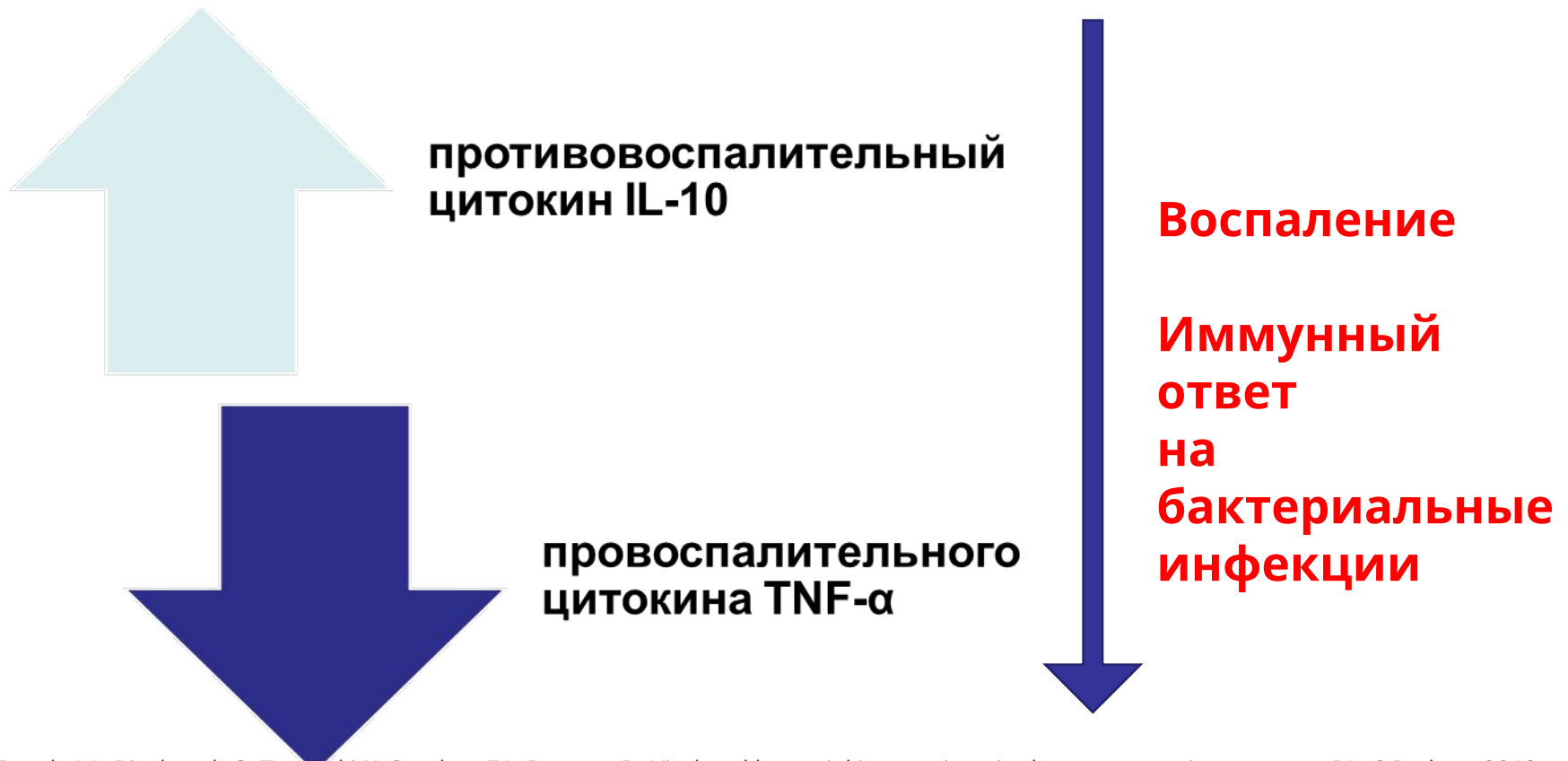
## Особенности вирусной инфекции, предрасполагающие к бактериальным осложнениям



- ✓ Вирусы, изменяя поверхность слизистой оболочки, делают эпителий более восприимчивым к бактериальной колонизации
- ✓ Ворсинки могут быть повреждены, что приводит к снижению мукоцилиарной функции респираторного эпителия
- ✓ Инфицированные вирусом клетки могут уменьшить экспрессию антибактериальных пептидов
- ✓ Вирусы могут вызывать сверхрегуляцию различных рецепторов, требуемых для бактериальной адгезии, включая PAFr, CAECAM-1, P5F, ICAM-1 и G-белок

# Особенности вирусной инфекции

**Вирусы могут также вызвать изменения в иммунной функции, благоприятные для бактериального вторжения**



# Противовоспалительное действие препаратов и тяжесть течения гриппа

В модели коинфекции вируса гриппа и *S. pneumoniae* у мышей наблюдалось **чрезмерное производство противовоспалительного интерлейкина-10**, которое было связано с расширенной бактериальной колонизацией и увеличенной смертностью



RESEARCH

Open Access

## Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis

Sheng-Yuan Ruan<sup>1,2</sup>, Hsien-Ho Lin<sup>1\*</sup>, Chun-Ta Huang<sup>2</sup>, Ping-Hung Kuo<sup>2</sup>, Huey-Dong Wu<sup>2</sup> and Chong-Jen Yu<sup>2</sup>

**Table 2 Effects of corticosteroids on mortality in different etiologies of ARDS**

Etiology of ARDS <sup>a</sup>	Number of studies	Number of patients	Relative risk (95% CI)	
<b>Unselected ARDS</b>				
Randomized controlled trials	3	370	0.88 (0.65 to 1.18)	
Cohort studies	4	238	1.12 (0.78 to 1.60)	
<b>Influenza-related ARDS<sup>b</sup></b>				
Cohort studies	3	283	2.45 (1.40 to 4.27) **	0%

Стероиды достоверно повышали смертность при тяжелом гриппе у пациентов с острым респираторным дистресс синдромом

Display Settings:  Abstract

Send to:

[Influenza Other Respir Viruses](#), 2013 Nov;7 Suppl 3:52-9. doi: 10.1111/irv.12171.

### Adjunctive therapies and immunomodulating agents for severe influenza.

Hui DS<sup>1</sup>, Lee N.

#### Author information

#### Abstract

The value of adjunctive immunomodulatory therapies in treating severe influenza and other respiratory viral infections remains uncertain. Although often used, systemic corticosteroids may increase the risk of mortality and morbidity (e.g. secondary infections) in severe influenza and other viral infections, especially if there is delay or lack of effective antiviral therapy. Non-randomized studies suggest that convalescent plasma appears useful as add-on therapy for patients with severe acute respiratory syndrome, avian influenza A(H5N1), and influenza A (H1N1) 2009 pandemic [A(H1N1)pdm09], but it is limited by its availability. A recent randomized controlled trial (RCT) comparing hyperimmune globulin prepared from convalescent plasma against normal intravenous gammaglobulin (IVIg) manufactured before 2009 as control in patients with severe A(H1N1)pdm09 infection on standard antiviral treatment has shown that the hyperimmune globulin group who received treatment within 5 days of symptom onset had a lower viral load and reduced mortality compared with the controls. A number of agents with immunomodulatory effects (e.g. acute use of statins, N-acetylcysteine, macrolides, PPAR agonists, IVIG, celecoxib, mesalazine) have been proposed for influenza management. However, more animal and detailed human observational studies and preferably RCTs controlling for the effects of antiviral therapy and disease severity are needed for evaluating these agents. The role of plasmapheresis and hemoperfusion as rescue therapy also merits more investigation.

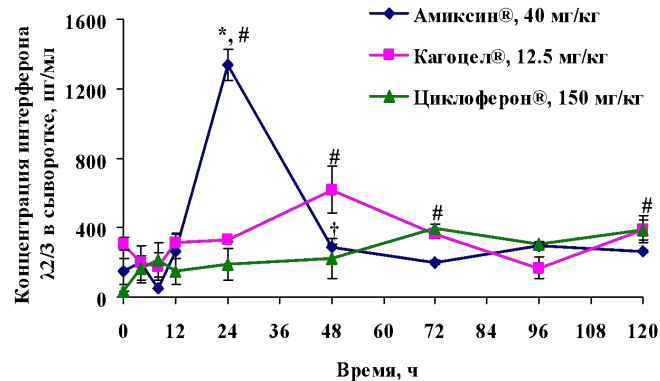
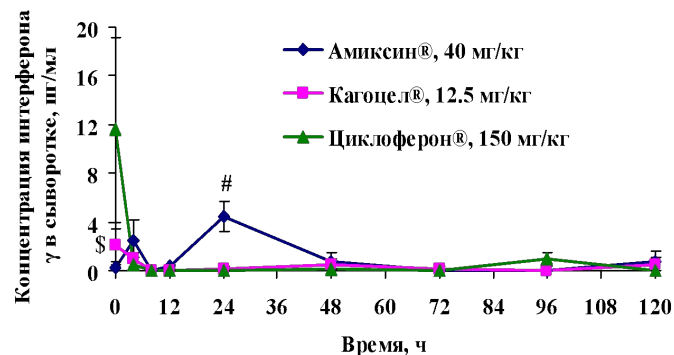
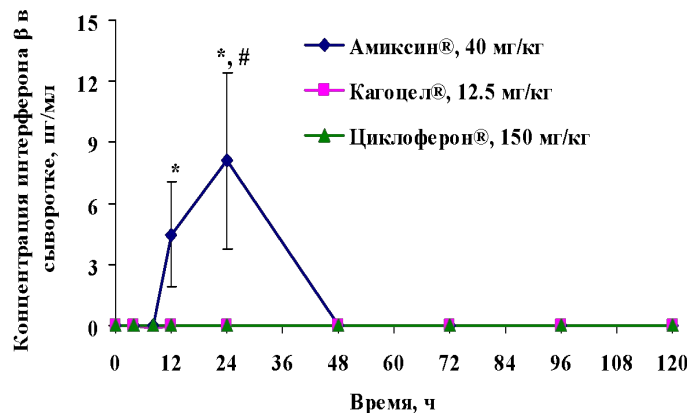
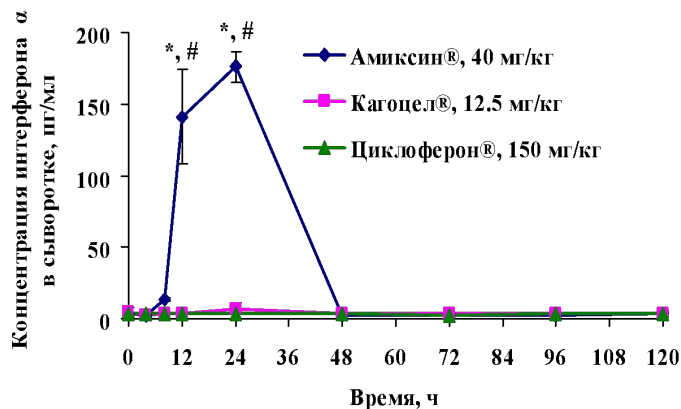
© 2013 Blackwell Publishing Ltd.

Системные ГКС могут повышать риск смертности и осложнений (в т.ч. вторичных инфекций) при тяжелом гриппе и других вирусных инфекциях...

# Кагоцел

- ✓ Кагоцел® вызывает образование в организме человека так называемого позднего интерферона, являющегося **смесью  $\alpha$  и  $\beta$  интерферонов**
- ✓ При приеме внутрь одной дозы Кагоцела® титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений **через 48 часов**





**Подтверждено:** Сравнительное доклиническое изучение интерферон-индуцирующих свойств препарата Амиксин® таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 125 мг (ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия) на мышах. Отчет. Латвийский Институт органического синтеза, Рига, 2013 г., 35 с.

\*  $p < 0.05$ , по сравнению с группами Кагоцел® и Циклоферон®.

#  $p < 0.05$ , по сравнению с контрольной точкой 0 ч.

## National Library of Medicine - Medical Subject Headings

Name of Substance	cagocel-1
Record Type	C
Registry Number	115774-57-7
Entry Term	kagocel-1
Heading Mapped to	<a href="#">Gossypol/analogs &amp; derivatives*</a>
Source	Tazulakhova EB, Saiitkulov AM, Barinskiĭ IF, Ershov FI. Effect of low-molecular interferon inducers in experimental hepatitis in mice. Vopr Virusol. 1988 Mar-Apr;33(2):179-81. Russian.
Frequency	6
Date of Entry (Дата появления)	03.10.1988
Revision Date (Дата пересмотра)	15.05.2001
Unique ID	C056991

A dimeric sesquiterpene found in cottonseed (GOSSYPIUM). The (-) isomer is active as a male contraceptive (CONTRACEPTIVE AGENTS, MALE) whereas toxic symptoms are associated with the (+) isomer

Госсипол в природе существует в 2-х изомерных формах:

- L- изомер (левовращающий (-)) активен как мужское противозачаточное средство
- R- изомер (правовращающий (+)) имеет токсические свойства



# Кагоцел и аутизм

Номер публикации	WO2012050483 A1
Тип публикации	Область применения
Номер заявки	PCT/RU2011/000785
Дата публикации	19 апр 2012
Заявлен	6 окт 2011
Дата приоритета	11 окт 2010
Другие номера патента	<a href="#">CA2811583A1</a> CA2811583A1, <a href="#">CN103189393A</a> CA2811583A1, CN103189393A, <a href="#">EP2628754A1</a> CA2811583A1, CN103189393A, EP2628754A1, <a href="#">EP2628754A4</a> CA2811583A1, CN103189393A, EP2628754A1, EP2628754A4, <a href="#">US20130266534</a> . Скрыть «Ещё 4 »
Номер публикации	PCT/2011/785, PCT/RU/11/000785, PCT/RU/11/00785, PCT/RU/2011/000785, PCT/RU/2011/00785, PCT/RU11/000785, PCT/RU11/000785, PCT/RU11/00785, PCT/RU11000785, PCT/RU1100785, PCT/RU2011/000785, PCT/RU2011/00785, PCT/RU2011000785, PCT/RU201100785, WO 2012/050483 A1, WO 2012050483 A1, WO 2012050483A1, WO-A1-2012050483, WO2012/050483A1, WO2012050483 A1, WO2012050483A1
	<a href="#">Natalya Uryevna Alekseeva</a> Natalya Uryevna Alekseeva, <a href="#">Felix Ivanovich Ershov</a> Natalya Uryevna Alekseeva, Felix Ivanovich Ershov, <a href="#">Vladimir Georgievich Nesterenko</a> Natalya Uryevna Alekseeva, Felix Ivanovich Ershov, Vladimir Georgievich Nesterenko, <a href="#">Abdushukur Abdukhalilovich Sarymsakov</a> Natalya Uryevna Alekseeva, Felix Ivanovich Ershov, Vladimir Georgievich Nesterenko, <a href="#">Abdushukur Abdukhalilovich Sarymsakov</a>

Авторы настоящего изобретения **неожиданно установили**, что известная натриевая соль сополимера карбоксиметилцеллюлозы со степенью замещения 0,35-0,80 и госсипола формулы, обладающая противовирусной активностью и применяемая для лечения различных вирусных инфекций, **может с успехом использоваться для лечения пациентов с аутистическими расстройствами и когнитивными нарушениями.**

# Кагоцел и аутизм

Лечение детей в возрасте от 6 лет с аутистическими расстройствами и выраженными когнитивными нарушениями

Дети принимали препарат на фоне базисной терапии нейрорептиками, антидепрессантами, противосудорожными препаратами.

- ✓ уменьшилась резистентность к терапии нейрорептиками, особенно у больных с крайне тяжелыми формами аутизма
- ✓ купировались проявления энкопреза, энуреза, уменьшились кататонические расстройства, улучшились когнитивные функции, появилась речь
- ✓ снимались поведенческие стереотипы, односторонние аутистические увлечения
- ✓ улучшается психическое состояние пациентов

**Таким образом, настоящее изобретение позволяет эффективно применять указанный продукт в комплексной терапии пациентов с аутистическими расстройствами и когнитивными нарушениями**