РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

(19) **KZ** (13) **A4** (11) **23909**
(51) ***A61K 38/20*** (2009.01)
A61P 37/02 (2009.01)

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ӘДІЛЕТ МИНИСТРЛІГІ
ЗИЯТКЕРЛІК МЕНШІК ҚҰҚЫҒЫ КОМИТЕТІ

ӨНЕРТАБЫСҚА ИННОВАЦИЯЛЫҚ ПАТЕНТ СИПАТТАМАСЫ

(21) 2008/0486.1
(22) 22.04.2008
(45) 15.04.2011,.№ 4 бюл.
(72) Жетпісбаев Бекболат Адамұлы; Ілдербаев Оралбек Зайнолдаұлы; Базарбаев Нұрлан Ануарбекұлы; Ерменбай Өнербек Тәңірбердіұлы
(73) Ілдербаев Оралбек Зайнолдаұлы
(56) Дудченко Т.М. Проблемы радиационной медицины. Киев, 1989, с. 173-178

(54) **ТӘЖІРИБЕ ТҮРІНДЕ ҚОСАРЛЫ ШАҢРАДИАЦИЯЛЫҚ ӘСЕРЛЕРДЕН ТУЫНДАЙТЫН ИММУНИТЕТ ТАПШЫЛЫҒЫН ЕМДЕУДЕГІ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ӘДІСІ**

(57) Өнертабыс медицинаға, оның ішінде сәулелік және пневмокониоз ауруларының қосарлана келудегі иммундық өзгерістің алдын алу және емдеу мәселесіне қатысты.

Біздің ұсынып отырған жұмысымыз шаңды-радиациялық фактордың супрааддитивизмдік әсерінен болған патологиялық жағдайдағы иммунтапшылығын жою жолында Ронколейкин®-ді алғаш ретінде қолдану болып табылады. Ронколейкин® қабылдаған жануарларда лейкоциттердің және лимфоциттердің түзілу қарқыны белсенді болғаны анықталды, әсіресе CD 3+ жасушаларына және оның субпопуляцияларына иммунмодуляторлық әсері және гематологиялық белсенділігі болған.

CD 3+ шамасы 4 аптадан кейін 23,45±1,26%-ға, 8 аптадан кейін 30,75 ± 2,07%-ға дейін артқан. CD 4+ жасушалары 4 аптадан кейін 19,54 ± 1,56%-ға, 8 аптадан кейін 21,65 ± 1,24%-ға дейін, CD 8+ жасушалары 4 аптадан кейін 9,11±0,38%-ға, 8 аптадан кейін 10,31 ± 0,78%-ға дейін жоғарлаған. Т-лимфоцит белсенділігі ЛМТР реакциясында миграция индексінің төмендей түскені анықталды, яғни иммунитеттің Т-жүйесінің функционалдық және фагоцитарлық белсенділігі жоғарлаған. Ронколейкин® дәрісін қабылдаған жануарлардың 4 аптадан кейінгі көрсеткіші 7,75±0,56 дейін, 8 аптадан кейін 7,88±0,63 шамасына дейін түзелген. НКТ көрсеткішінің жоғарлауы нейтрофилдердің функционалдық белсенділігін көрсетсе, ронколейкиннің әсерінен қалыпты дәрежеге ұмтылған. Жоғарыда алынған мәліметтер Ронколейкин® қабылдаған жануарлардың иммундытапшылығының қалпына келуі байқалғандығы, оны шаңрадиациялық генезді иммундық тапшылық және иммундық ауытқуды қалпына келтіру үшін қолдануға болатындығын тұжырымдайды.

Қосымша зерттеуге алынған тәжірибелік жануарлардағы иммундық көрсеткіштердің нәтижелері бастапқыдағы тұжырымдамалардың орынды болғанын дәлелдеді.

(19) KZ (13) A 4 (11) 23909

Өнертабыс медицинаға, оның ішінде сәулелік және пневмокониоз ауруларыньң қосарлана келудегі иммундық өзгерістің алдын алу және емдеу мәселесіне қатысты.

Өнертабыстың мақсаты - Ронколейкин®-ді емге қолдану арқылы радиациядағы және пневмокониоздағы бірлесе туындаған көпфакторлы патологиялық үрдістің зардабын және реабилитация уақытын азайту.

Сәулелік зақымданудың зардаптарын реабилитациялауда Т-активинді қолдану әдісі белгілі (Дудченко Т.М. Проблемы-радиационной медицины. Киев, 1989, с.173-178.). Бірақ, Т-активин иммунокомпетентті жасушалардың қалпына келу уақытына тиесілі әсері болмаған. Т-активин тек олардың функционалдық белсенділігін арттырады.

Қазіргі заманда қоршаған ортадағы физикалық және өндірістік факторлардың зиянды фрагменттерінің қосарлана әсер етуі өзекті мәселелердің бірі. Сыртқы ортада зиянды факторлардың қосарлана әсер ету кезіндегі өзгерістердің қауіптілігі, иммундық жауаптың, яғни ағзаның қарсы тұру кабілеттілігінің тежелуі (иммундық тапшылық) едәуір болғандықтан, бірден-бір шешуді керек ететін мәселе.

Біздің ұсынып отырған жұмысымыз шаңды-радиациялық фактордың әсерінен болған иммундытапшылығын жою жолында Ронколейкин®-ді алғаш ретінде пайдалану болып табылады. Қосарлы шаңдырадиациялық зақымдауынан болған иммундытапшылығын түзеу мәселесі туралы әдебиеттерге шолу жасағанда бұл бағытта цитокинтерапиясын ұсынғаны және жүргізілгені туралы мәлімет табылмады.

Жаңа тәсіл арқылы Ронколейкин®-рекомбинатты интерлейкин-2 препаратын тәулігіне 2 реттен 0,25 мг таңертең және кешке 8 апта бойы тері асты арқылы ағзаға енгізу арқылы алға қойылған мақсатқа жеттік. Қосарлы шаңды-радиациялық зақымдалудағы патологияларда радиациялық және радиациялық емес зақымдаушы факторлардың ағзаға бір мезетте, болмаса бірінен соң бірінің әсер етуінен туындайды. Олардың ағзаға қосарлы әсер етуі осы факторлардың жеке әсер етулерінен өзгеше болып, яғни супрааддитивизм құбылысы жүреді: екеуінің әсері қосарлана жүргенде түпкілікті әсері тереңдей түсетіндігі.

Ронколейкин®- рекомбинатты интерлейкин-2-нің радиациядағы және пневмокониоздағы бірлесе туындаған көпфакторлы патологиялық үрдістегі иммундытапшылығына әсерін көрсету.

Қойылған мақсатты шешу үшін салмағы 180±20 гр аталық егеуқұйрықтар зерттеуге алынды. Егеуқұйрықтардың саны - 60 дана, 3 топқа бөлінген: I топ сау жануарлар (бақылау топ) (n =15), II топ цемент шаңымен уланған және иондағыш сәуленің 6 Гр дозасымен сәулелендірілген топ (n =15), III топ цемент шаңымен уланған және иондағыш сәуленің 6 Гр дозасымен сәулелендірілген және Ронколейкин® қабылдаған топ (n =30). Цемент шаңын арнайы құрылғы арқылы кеңірдек ішіне енгіздік. Тәжірибелік жануарларды 6 гр ^{60}Co гамма сәулесімен сәулелендіру арнайы жасалған клеткаларда Семей онкологиялық диспансеріндегі Агат-РМ және Терагам радиотерапевтік қондырғыларымен жүргізілді. Тәжірибелер «Эксперименттік жануарлармен жұмыс істеу туралы ережелерге сай жүргізілді».

Ронколейкин® препараты тәулігіне 2 реттен 0,25 мг таңертең және кешке 8 апта бойы тері асты арқылы ағзаға енгізілді.

Зерттеме нәтижесінің мәліметтері төмендегі кестеде 1 көрсетілген.

Тәжірибе нәтижелеріне келетін болсақ, қосарлана шаңға уланған және сәулеленуге ұшыраған жануарларда лейкоцитопения, лимфоцитопения болса, В-лимфоциттердің (CD 20+) мөлшері сәл жоғарлаған, ал Т-лимфоциттің және оның субпопуляцияларының мөлшерлері анық күйде азайған. Т-лимфоциттердің лимфокинтүзу белсенділіктері иммунитеттің Т-жүйесінің функционалдық белсенділігінің айнасы ретінде функционалдық белсенділігін фитогемагглютинин (ФГА) әсеріне лейкоциттер миграциясының тежелу реакциясы (ЛМТР) арқылы тексерілді, ондағы ФГА әсеріне байланысты лейкоциттердің миграция индексінің жоғарлағаны анықталды. Бұл көрсеткіш иммунитеттің Т-жүйесінің функционалдық белсенділігінің төмендегенін ашты. В-лимфоциттерін мөлшерінің сәл артуымен қатар, қандағы иммунды комплекстердің саны, фагоцитарлық белсенділігі азайған.

Ронколейкин® қабылдаған жануарлардың иммундық жүйесінде лейкоциттердің шамасы 4 және 8 аптадан кейін жоғарлай түскені анықталды, лимфоциттердің саны қалыптағы мөлшерге жуықтай түскен. Ронколейкин®-нің әсері әсіресе CD 3+ жасушаларына және оның субпопуляцияларына жағымды әсері болғаны мәлім болды. CD3+ шамасы 4 аптадан кейін 23,45±1,26%-ға, 8 аптадан кейін 30,75±2,07%-ға жоғарлаған. CD 4+ жасушалары 4 аптадан кейін 19,54±1,56%-ға, 8 аптадан кейін 21,65±1,24 %-ға дейін, CD 8+ жасушалары 4 аптадан кейін 9,11±0,38%-ға, 8 аптадан кейін 10,31±0,78%-ға дейін жоғарлаған.

Алынған мәліметтер Ронколейкин®-нің шаңды-радиациялық фактордың әсеріне ұшыраған жануарлардың Т-лимфоциттеріне және оның субпопуляцияларына иммунмодуляторлық әсері және гематологиялық белсенділігі болғанын дәлелдейді.

Т-лимфоциттердің белсенділігі ЛМТР реакциясы арқылы тексерілген кезде ондағы ФГА әсеріне байланысты лейкоциттердің миграциясы индексі төмендей түскен: 4 аптадан кейін 0,92 ± 0,04-ке дейін, 8 аптадан кейін 0,84 ± 0,05-ке дейін төмендегені анықталды. Бұл топтағы жануарларда бұл көрсеткіштердің төмендеуі лейкоцитгердің МИФ түзу қабілеттілігінің артқанын көрсетті, яғни иммуниттің Т-жүйесінің функционалдық белсенділігінің жоғарлағанын ашты. Ағзаның фагоцитарлық белсенділігі де Ронколейкин®-нің әсерінен жоғарлағаны белгілі болды.

Нитрокөк тетразолий (НКТ) тотықсыздану тесті бойьшша оттекке тәуелді фагоцитарлық киллингті есептеу - нейтрофилді гранулоциттердің

фагоцитарлық және зат алмасулық белсенділігінің көрсеткіші. НКТ-тесті фагоциттердің эффекторлық қабілетіне жауапты маңызды ферменттер жүйесінің соңғы реакциясын көрсетеді. Зерттеу мәліметі бойынша цемент және радиация сәулесін алған жануарларда НКТ көрсеткіші 8,87 ± 1,55-тен 3,42 ± 0,20-ға дейін төмендеген (p<0,05), ронколейкин дәрісін қабылдаған жануарлардың 4 аптадан кейінгі көрсеткіші 7,75 ± 0,56 дейін, ал 8 аптадан кейін 7,88 ± 0,63 шамасына дейін жоғарлағаны анықталды. Жалпы НКТ көрсеткішінің жоғарлауы нейтрофилдердің функционалдық белсенділігін көрсетсе, Ронколейкин®-нің әсерінен бұл көрсеткіш қалыпты дәрежеге ұмтылғаны байқалды.

Жоғарыда келтірілген мәліметтер Ронколейкин® қабылдаған жануарлардың иммундық ташпыпығының қалпына келу үрдісі анық байқалғандығы, оны шаңды-радиациялық фактордың әсерінен туындаған патологиялық жағдайдың иммундық тапшылық және иммундық ауытқуды қалпына келтіруді дәлелдеді.

Алынған нәтижелердің нақтылығын анықтау үшін III топ сияқты тағы 1 серия жүргізілді, жануарлар саны - 30 дана. Шаңға уланған және радиация алған жануарларды жоғарыда келтірілген доза бойынша Ронколейкин® енгізілді. Ронколейкин®-нің әсері 4 және 8 аптадан кейін зерттелді. Қосымша сериядағы зерттеуге алынған тәжірибелік жануарлардағы иммундық көрсеткіштердің нәтижелері бастапқыдағы тұжырымдамаларды қайта көрсетті.

Кесте 1

Цемент шаңымен уланған және иондағыш сәуленің 6 Гр дозасымен сәулелендірілген топтардың иммундық тапшылығына Ронколейкин ® -нің әсері

Көрсеткіштер	1 топ Бақылау жануарлары	2 топ Цемент шаңымен уланған және иондағыш сәуленің 6 Гр дозасымен сәулеленген топ	3 топ Цемент шаңымен уланған және иондағыш сәуленің 6 Гр дозасымен сәулелендірілген + ронколейкин егілген топ	
			4аптадан кейін	8 аптадан кейін
Лейкоцитгер ($\times 10^9$/л)	6,49±0,17	5,15±0,31 *	5,23±0,45*	6,18±0,52
Лимфоциттер %	39,01±3,24	35,83±2,29	56,12±4,65 *	45,54±3,56
В-лимфоцит (CD20+) %	7,21±1,19	7,78± 0,67	7,52± 0,59	7,33±0,61
Т-лимфоцит (CD3+) %	31,81±2,41	19,40±1,81 **	23,45±1,26 *	30,75±2,07
Т-хелпер (CD4+) %	20,92±1,41	16,67±1,34*	19,54±1,56	21,65±1,24
Т-супрессор (CD8+) %	11,24±0,42	6,01±0,49 ***	9,11±0,38*	10,31±0,78
ИРИ (CD4+/ CD8+)	1,72±0,22	2,65±0,27 *	2,02±0,16	1,94±0,13
ЛТМР (индекс)	0,79±0,04	1,11±0,05**	0,92±0,04 *	0,84±0,05
ҚИК (г/л)	1,27±0,02	0,40±0,01 ***	0,93±0,08 **	0,84±0,08 ***
Фагоцитоз %	36,17±2,52	29,8±2,64	30,74±2,42	35,66±2,73
Фагоцитарлық сан	1,59±0,24	4,18±0,12 ***	3,45±0,21 ***	2,28±0,32
НКТ %	8,87±1,55	3,42±1,20 *	7,75±0,56	7,88±0,63

Ескерту: 1-ші топқа сәйкес айырмашылық *-p<0,05, **-p< 0,0 1,***-p< 0,00

ӨНЕРТАБЫСТЫҢ ФОРМУЛАСЫ

Тәжірибе түрінде қосарлы шаңрадиациялық әсерлерден туындайтын иммунитет тапшылығын цитокинотерапиялық емдеу әдісі, иммуномодулятор препаратын енгізуден тұрады, ерекшелігі, иммуномодулятор ретінде тері астына Ронколейкин ерітіндісін тәулігіне 2 реттен 0,25 мг танертең және кешке 8 апта бойы енгізеді.

Орындаушы Косалиева Б.
Корректор Мадеева П.А.