



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

(19) KZ (13) A4 (11) 21541

(51) A61K 31/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

КОМИТЕТ ПО ПРАВАМ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
МИНИСТЕРСТВА ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ИННОВАЦИОННОМУ ПАТЕНТУ

(21) 2007/0962.1

(22) 11.07.2007

(45) 14.08.2009, бюл. № 8

(72) Адильбаев Галым Базенович; Шипилова Виктория Викторовна; Адильбай Даурен Галымович; Баишева Сауле Абдыхамитовна; Аубакирова Айгуль Токтасыновна

(73) Республиканское государственное казенное предприятие "Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии" Министерства здравоохранения Республики Казахстан (KZ)

(56) Предварительный патент РК № 16913, кл. A61K 38/00, A61K 35/14, A61K 31/727. A61P 37/02, 2004

(54) СПОСОБ СТИМУЛЯЦИИ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к онкоиммунологии и может найти использование в иммунотерапии больных РГ.

Способ включает введение Ронколейкина в дозе 500 000 МЕ в аутогемопрепарате. Введение осуществляют путем в/м реинфузии препарата содержащего 500 000 МЕ Ронколейкина в 15,0 мл аутовенозной гепаринизированной крови больного, предварительно инкубированного *in vitro* в термостате при температуре 37°C в течении 60 минут.

Способ обеспечивает повышение Т-лимфоцитов на 22,7%, иммунорегуляторного индекса на 48,4%.

Улучшение непосредственных результатов лечения. Полная и частичная регрессия опухоли наблюдается у 100% больных, что выше на 30% по сравнению с прототипом.

(19) KZ (13) A4 (11) 21541

Изобретение относится к медицине, в частности к онкоиммунологии и может найти использование в иммунотерапии больных раком гортани (РГ).

В настоящее время доказано, что у больных со злокачественными опухолями имеет место ассоциированная иммунодепрессия, проявляющаяся в угнетении Т - клеточного иммунитета.

Отмечается уменьшение в периферической крови Т-лимфоцитов и их субпопуляций. Снижается способность лимфоцитов в продукции интерлейкинов, отмечается угнетение реакции гиперчувствительности замедленного типа. В сыворотке крови наблюдаются иммуносупрессорные факторы, подавляющие нормальную активность лимфоцитов. То есть значительно снижается иммунный ответ организма, между тем, как - происходящие иммунные процессы играют важную роль в противоопухолевой резистентности.

Таким образом ликвидация иммунной депрессии и стимуляция механизмов иммунной системы, участвующих в иммунном ответе на развитие опухолевого процесса является важной задачей в иммунотерапии больных злокачественными опухолями, в частности РГ.

Известен способ стимуляции иммунитета, при РГ когда вводят Т-активин по 100 мкг в/м № 5 (В.П. Гадалов, Р.С. Попова, С.П. Свиридова и др. // Применение Т-активина в послеоперационной интенсивной терапии в онкологии // Вестник АННСССР, 1988, № 9, с.68-73). Способ повышает иммунореактивность организма, что подтверждается увеличением в крови Т-хелперов и повышение Т-иммунорегуляторной функции.

Недостаток способа незначительный или умеренный эффект стимуляции иммунитета.

Известен способ иммунотерапии РГ различными штаммами БЦЖ. Результаты иммунологических исследований показывают восстановление активности антител к опухолевому антигену (А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов //Клиническая онкопульмонология // Москва, 2000, с.451-455).

Недостаток способа в слабом иммуностимулирующем эффекте.

Прототипом заявленного решения является способ стимуляции иммунитета у больных РГ тималином.

Тималин - препарат полипептидной природы стимулирует клеточный иммунитет, процессы регенерации и кроветворения.

Тималин в дозе 20,0 мг в 15,0 мл гепаринизированной аутовенозной крови больных инкубируют *in vitro* в термостате при температуре 37°С в течение 60 минут. Полученный аутоиммуногемопрепарат (АИГП) вводят в/м через день № 5 двумя курсами. Перерыв между курсами 2-3 недели, при этом курсы в/м реинфузии АИГП осуществляют одновременно с курсами полихимио-терапии (ПХТ) (С.А. Баишева, Г.Б. Адильбаев, А.Н. Баймахашева, Д.Н. Ахметов и др. Способ иммунотерапии злокачественных опухолей «Предварительный патент РК № 16913 Заявка № 2004/1141.1 от Опубликовано 15.02. 2006 г., бюл. № 2).

Недостаток способа - недостаточно выраженный стимулирующий эффект. Полная и частичная регрессия опухоли составила 32% и 40%, соответственно.

Задача изобретения разработка эффективного способа стимуляции иммунитета у больных РГ.

Техническая задача - разработка способа стимуляции иммунитета путем использования иммуномодулятора - аналога эндогенных интерлейкинов.

Поставленная задача решается предложенным способом, включающим в/м реинфузию иммуномодулятора в аутоиммуногемопрепарате, предварительно инкубированного *in vitro* в термостате при температуре 37°С в течении 60 минут и согласно изобретению в качестве иммуномодулятора используют Ронколейкин в дозе 500 000 МЕ, который вводят в 1-ый, 4-ый, 6 -день двумя курсами внутримышечно, при этом курсы инфузии иммуномодулятора осуществляется одновременно с курсами полихимиотерапии, а перерыв между курсами составляет 2-3 недели

Ронколейкин - препарат рекомбинантного интерлейкина - 2 (ИЛ-2).

Утвержден приказом председателя Комитета Формации Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 27.02.07 № 16.

Ронколейкин (R) - рекомбинантный интерлейкин - 2 (рИЛ-2), структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина- 2 (ИЛ-2), выделен из клеток непатогенных пекарских дрожжей *Saccharomyses cerevisial*, в генетический аппарат которых встроены ген ИЛ-2 человека.

Фармакологические свойства - иммуномодулятор.

Биологические свойства:

восстанавливает синтез эндогенного ИЛ-2, компенсирует дефицит эндогенного ИЛ-2

- воздействует на клетки - мишени, НК - клетки, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты, влияет как на клеточное, так и на гуморальные звенья иммунитета.

Способ осуществляется следующим образом у больного производят забор 15,0 мл венозной крови в герметическую емкость, например, шприц, содержащий 1,0 мл гепарина в разведении 200 ед/мл. Далее 500 000 МЕ (2,0 мл) Ронколейкина смешивают с аутовенозной кровью больного путем легкого покачивания емкости. Емкость со смесью, (т.е. аутоиммуногемопрепарат), герметично закрывают и помещают в термостат на 60 минут при температуре 37°С.

Лечение проводят двумя курсами одновременно с полихимиотерапией, перерыв между курсами 2-3 недели.

Ронколейкин в аутоиммуногемопрепарате вводят в 1-ый, 4-ый и 6-ой дни каждого курса.

Введение иммунотерапии в состав базисной противоопухолевой терапии повышает непосредственные результаты, а именно, полная регрессия опухоли отмечена у 40% больных, частичная у 60%.

Под наблюдением находились 25 больных РГ III - IV стадии. Все больные получали базисную противоопухолевую терапию.

В испытываемой группе (10 больных) - проведена стимуляция иммунитета предлагаемым способом,

контрольная группа (15 больных) иммуностимуляция предлагаемым способом не проводилась (табл.1).

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета больных РГ

Группы больных	Показатели клеточного иммунитета					
	Лейкоциты		Т-лимфоциты		Индекс Тх/Тс	
	до	после	до	после	до	после
Испытуемая -10	6379±231	4995±153	1579,1±13,7	961,1±20,5	0,98±0,03	1,44±0,04
Контрольная -15	6158±217,1	3620±98,0	1671,5±14,5	637,1-17,0	1,06±0,01	-0,95-0,02

Как видно из таблицы количество лейкоцитов после лечения в испытываемой группе снизилось на 21,6%, в контроле снижение показателя составило 41,2%. Уровень Т-лимфоцитов в испытываемой группе уменьшился на 39,2%, а в контрольной на 61,8%.

Иммунорегуляторный индекс Тх/Тс в испытываемой группе повысился на 32%, а в контрольной этот показатель снизился на 10,3%. Показатели иммунитета были выше на 19,6%, 22,7%, 42,4% в испытываемой группе по сравнению с контрольной.

Таблица 2

Результаты лечения больных РГ.

Группы больных	Показатели регрессии опухоли			
	Полный эффект	Частичный эффект	Без эффекта	Прогрессирование
Испытуемая - 10	4	6	-	-
Контрольная- 15	-	10	4	1

Как видно из таблицы полная регрессия опухоли в испытываемой группе наступила у 40% больных, частичная у 60%, прогрессирования опухолевого процесса не отмечено ни у одного больного. В контрольной - полной регрессии новообразования не было ни у одного больного, частичная регрессия установлена у 10 пациентов (66,6%), у одного больного - прогрессирование опухолевого роста.

Таким образом, предлагаемый способ стимуляции иммунитета у больных РГ повышает иммунологическую реактивность больных раком гортани, по показателям Т-лимфоцитов на 22,7% и по значениям иммунорегуляторного индекса на 42,4%, полная и частичная регрессии опухоли составил 100%, что на 30% больше по сравнению с прототипом.

Пример осуществления способа.

Больной К. 54 лет, поступил в КазНИИОиР отделение опухолей головы и шеи) 08.06.2006.

Диагноз - Сг гортани Т3N0M0, ст. III Status localis, при ларингоскопии - определяется экзофитная опухоль правой нижней голосовой связки (истинная голосовая связка ИГС) с распространением на подсвязочное пространство и переходом по передней комиссуре на левую (ИГС). При фонации правая половина ограничена в подвижности. Регионарные узлы не пальпируются.

Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак гортани.

Лечение: больному с июня 2006г проведено: 2 курса химиотерапии по схеме: цисплатин 120 мг, таксотер 120 мг, Ронколейкин по 500 000 МЕ в аутоиммуногемопрепарате № 3 - в 1-ый, 4-ый и 6-ой день каждого курса ПХТ.

После лечения:

При малой ларингоскопии определяется инфильтрация правой нижней голосовой связки и передней комиссуры. При фонации правая половина слегка ограничена в подвижности. Регионарные узлы не пальпируются.

Эффект лечения оценен - 80% регрессии опухоли, что позволило произвести больному органосохраняющую операцию в объеме «переднебоковая резекция гортани справа».

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ стимуляции иммунитета у больных раком гортани, включающий внутримышечную реинфузию иммуномодулятора в аутоиммуногемопрепарате, предварительно инкубированного *in vitro* в термостате при температуре 37°C в течение 60 минут, **отличающийся** тем, что в качестве иммуномодулятора используют Ронколейкин в дозе 500 000 МЕ, а реинфузию осуществляют в 1-ый, 4-ый и 6-ой дни двумя курсами с перерывом между курсами 2-3 недели.