

УДК 615.21/.26

РЕКОМБІНАНТНІ ІНТЕРЛЕЙКІНИ У МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Боднар О.В., Скроцька О.І.

Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

Вступ. Розробка нових лікарських препаратів з використанням методів генної інженерії є одним з перспективних напрямків в області створення лікарських засобів, які впливають на патогенні значущі ланки в розвитку захворювання, в зв'язку з чим їх терапевтична ефективність вище в порівнянні з традиційно застосовуваними хімічними лікарськими засобами. Діючою речовиною в біотехнологічних лікарських препаратах є рекомбінантні біологічно активні речовини білкового походження. До вказаних препаратів відносять засоби основі рекомбінантних інтерлейкінів.

Мета дослідження: на основі огляду літературних джерел

проаналізувати сучасні препарати на основі рекомбінантних інтерлейкінів для їх використання у медицині.

Викладення основних результатів. За молекулярною масою та біологічними властивостями інтерлейкіни (ІЛ) відносять до родини цитокінів. Більшість з них є поліфункціональними та продукуються клітинами різних типів: Т-клітинами, моноцитами, макрофагами, В-лімфоцитами. Важливу роль в реалізації імунної відповіді відіграють інтерлейкіни, що утворюються макрофагами (ІЛ-1) та Т-хелперами (ІЛ-2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 13).

Нині застосовують ряд клінічних лікарських препаратів на основі рекомбінантних інтерлейкінів. Проте повністю досліджених препаратів на основі рекомбінантних інтерлейкінів, які пройшли всі стадії клінічного дослідження і застосовуються в лікарській практиці, відносно небагато (табл. 1).

Таблиця 1

Препарати рекомбінантних інтерлейкінів

Назва препарату	Діюча речовина	Застосування
Беталейкін®	Інтерлейкін-1β	Стимуляція лейкопоезу при токсичній лейкопенії II-IV ступеня; протекція лейкопоезу при необхідності проведення хіміотерапії; вторинний імунодефіцит; лікування хронічного вірусного гепатиту С.
Ронколейкін®	Рекомбінантний інтерлейкін-2	Профілактика та компенсація імунодефіцитних станів; ряд вірусних захворювань (ВІЛ-інфекція, гепатит С, герпетична інфекція); при онкологічних захворюваннях.
Пролейкін (Альдеслейкін)®	Рекомбінантний інтерлейкін-2	Метастатичний нирково-клітинний рак, метастатична меланома

Широкого розповсюдження набув Ронколейкін®, на його основі досі проводять клінічні дослідження з виявлення його дії при ішемічній хворобі серця, туберкульозі легень у підлітків, гострому гематогенному остеомієліті у дітей та інші. Так, було встановлено, що Ронколейкін® у хворих дітей з гострим гематогенним остеомієлітом довгих кортикальних кісток призводить до поліпшення гуморальної імунної системи та нормалізує протизапальний вміст цитокінів [1-3].

Окрім лікарських засобів на основі інтерлейкінів, які використовуються у медицині, нині ряд виробників випускають рекомбінантні препарати інтерлейкінів для наукових досліджень (табл. 2). Варто звернути увагу на те, що рекомбінантні інтерлейкіни отримують завдяки культивуванню генетично модифікованих клітин – *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris* [4-6].

Для покращення біологічних властивостей інтерлейкінів та підвищення їх активності досліджують ті чи інші модифікації даного цитокіну. Зокрема, було

досліджено можливість упаковування свинячого ІЛ-2 (pIL-2) в тверді ліпідні наночастишки (SLN). Модифікований інтерлейкін pIL-2-SLN був отриманий з використанням гідрогенізованої касторової олії і полілактид-ко-гліколід подвійних емульсійних розчинників методом випаровування. Даний інтерлейкін значно підвищував виділення специфічних до вірусу ящуру антитіл в порівнянні з не модифікованим ІЛ-2. Крім того, pIL-2-SLN істотно підвищував проліферативні реакції антиген-специфічних клітин селезінки та підвищував рівень секреції гамма інтерферону [7].

Таблиця 2

Препарати рекомбінантних інтерлейкінів для наукових досліджень

Комерційна назва препарату	Виробник/країна	Продуцент / чистота, %
Interleukin-1 alpha Human Recombinant	ProSpec Bio / Germany	<i>E. coli</i> / 97%
Recombinant human Interleukin-2 (IL-2)	GenScript / USA	<i>E. coli</i> / 95%
Interleukin-2 Human Recombinant, <i>Yeast</i>	ProSpec Bio / Germany	<i>P. pastoris</i> / 98%
Recombinant human interleukin-4	BioVision Incorporated / USA	<i>E. coli</i> / >98%
Interleukin-7 (IL-7), Human	GenScript/ USA	<i>E. coli</i> / >97%
Interleukin-8 human recombinant	Sigma-Aldrich/ Germany	<i>E. coli</i> / >95%
Interleukin-11 Human Recombinant, <i>Pichia</i>	ProSpec Bio / Germany	<i>P. pastoris</i> / >95%
Recombinant Human Interleukin-15 (IL-15)	BioWORLD / USA	<i>E. coli</i> / >98%
Recombinant human interleukin-28	BioVision Incorporated / USA	<i>E. coli</i> / >85%

Також було досліджено можливість поєднання рекомбінантного ІЛ-2 з доксорубіцином з використанням гідрофільного катіонного полімеру N, N, N-триметил хітозану. При цьому доксорубіцин був ковалентно кон'югований з N, N, N-триметил хітозаном за допомогою цисаконітового ангідриду, а ІЛ-2 був введений у комплекс за допомогою електростатичні адсорбції. Такий комплексний препарат може бути використаний в протипухлинній терапії для зменшення токсичності доксорубіцину [8].

Висновки. Нові технології отримання препаратів на основі рекомбінантних інтерлейкінів є основною для розробки нових методів лікування вірусних, онкологічних, ревматичних та інших захворювань. Розробка і впровадження цих препаратів є актуальним завдання сучасної біотехнології та фармації.

Список літератури

1. Egembayeva Zh.M., Imantayeva G.M. Immune correcting effect of

roncoleukin on patients with coronary heart disease // *EurAsian Journal of BioMedicine*. – 2008. – Vol. 1, № 5. – P. 17-19.

2. Barmina N.A., Burukhina L.V., Shurygin A.A. et al. Roncoleukin in enhancing the efficiency of complex therapy for infiltrative pulmonary tuberculosis in adolescents // *Problem of tuberculosis*. – 2009. – Vol. 5. – P. 27-31.

3. Zhgenti G.R., Valishili G.D., Diasamidze E.V. Interleukin 2 (Ronkoleukin) and its effect on immune state in children with acute hematogenous osteomyelitis // *Georgian Med News*. – 2009. – Vol. 171. – P. 56-59.

4. Jianyong L., Zuoying D., Yun Ch. et al. Expression, purification and characterization of recombinant human IL-2-serum albumin (rhIL-2-HSA) fusion protein in *Pichia pastoris* // *Protein Expression and Purification*. – 2012. – Vol. 84, № 2. – P. 154-160.

5. Антипова Т.О., Антропова Г.Ф., Ищенко А.М. и др. Пат. № 2234513 RU Способ получения препарата интерлейкина-1-бета. – Оpubл. 20.08.2004.

6. Ищенко А. М., Кудлинг Т.В., Петров А.В. и др. Пат. № 2015148904 RU Синтетическая ДНК, кодирующая интерлейкин-7 человека, содержащий ее экспрессионный вектор (варианты), штамм-продуцент интерлейкина-7 человека и способ получения интерлейкина-7 человека. – Оpubл. 13.11.2015.

7. Chen G., Zeng S., Jia H. et al. Adjuvant effect enhancement of porcine interleukin-2 packaged into solid lipid nanoparticles // *Research in Veterinary Science*. – 2014. – Vol. 96 (1). – P. 62-68.

8. Wu J., Tang C., Yin S. Co-delivery of doxorubicin and interleukin-2 via chitosan based nanoparticles for enhanced antitumor efficacy // *Acta Biomater*. – 2017. – Vol. 47 (1). – P. 81-90.