Отчет Института иммунологии и геномики человека АН РУз по препарату Рутан

У Т В Е Р Ж Д А Ю
ДИРЕКТОР ИНСТИТУТА ИММУНОЛОГИИ
И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА АН РУЗ,
АКАДЕМИК АРИПОВА Т.У.

_____
«___» _____ _____

ОТЧЕТ
ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «РУТАН»

Справка представлена о проделанной научно-исследовательской работе по изучению иммунотропных свойств лекарственного препарата «Рутан» ин витро (доклинические исследования).
Цель исследования. Изучить влияние лекарственного препарата «Рутан» в эксперименте ин витро на клеточные и гуморальные факторы иммунитета.

Задачи исследования.

1. Изучить иммуностимулирующую активность (экспрессия CD38+) лекарственного препарата Рутан в различных дозах ин витро;
2. Исследовать влияние Рутана в различных дозах на продукцию ИФН-альфа и ИФН-гамма ин витро;
3. Изучить влияние Рутана в различных дозах на явление цитокинового шторма (гиперактивность иммунной системы) путем стимуляции продукции ИЛ-1β и ИЛ-6 ин витро.

Материал и методы исследования. Для реализации выше-поставленных задач использовали моноклональные антитела CD38+ производства ООО «Сорбент», Москва. Также для изучения продукции интерферонов-альфа и -гамма, ИЛ-1β и ИЛ-6 использовали иммуноферментные тест-системы производства «Вектор-Бест», Новосибирск, 2020г.
Рутан использован в дозах 25 мг, 100 мг и 250 мг на 20 мл физ раствора. Для исследований использована периферическая кровь 10 практически здоровых лиц и 25 пациентов с COVID-19.

Полученные результаты исследований. Для изучения клеточных факторов иммунитета ин витро изучали параметры экспрессии CD38+ раннего маркера активации на лимфоцитах, выделенных из венозной крови исследуемых лиц (практически здоровые лица, и лица с COVID-19).

- исследований показали, Рутан не обладает иммуностимулирующими свойствами, то есть не вызывает активацию клеток иммунной системы. Полученные данные согласуются с данными литературы в том, что полифенолы растительного происхождения не обладают выраженными иммуностимулирующими свойствами. Так, экспрессия CD38+ на лимфоцитах после воздействия Рутана ин витро оставалась в пределах средних значений до инкубации. Согласно результатам ин витро, все три дозы Рутана не обладают иммуностимулирующими свойствами. Более того, известно, что активация клеток иммунной системы из вне в период острого инфекционного процесса противопоказана, так как излишняя стимуляция может привести к возникновению цитокинового взрыва.

Далее изучены гуморальные факторы иммунитета ин витро под влиянием Рутана в различных дозах. Исследование продукции Интерферона - альфа и Интерферона - гамма в различных дозах не

выявило достоверных изменений, что свидетельствует о том, что препарат не оказывает эффекта индукции интерферонов клетками иммунной системы, тем самым не раздражая их и не вызывая их активацию в группах как здоровых лиц, так и лиц с COVID-19. Показано, что коронавирусная инфекция, как и другие респираторные вирусные инфекции провоцирует физиологическую продукцию интерферонов, что объясняет острое течение вирусного процесса. В таблице 1 представлены результаты влияния ин витро Рутана на продукцию основных интерферонов. Так, ИФН-альфа не повышается ни при какой дозе Рутана, что также согласуется с данные литературы. Изучение уровня ИФН-гамма также не выявило достоверного повышения продукции под влиянием различных доз Рутана, что также характерно для полифенолов, которые обладают выраженными противовирусными свойствами. Имеется тенденция незначительной недостоверной продукции ИФН-гамма под влиянием 250 мг Рутана, что может наблюдаться у лиц с низкой продукцией ИФН-гамма в ответ на вирусную инфекцию. Известно, что дополнительная активация выработки эндогенных интерферонов может способствовать дополнительной продукции медиаторов специфического воспаления. Далее, изучена продукция ИЛ-6 и ИЛ-1бетта, это цитокины, которые по своей природе являются провоспалительными, ИЛ-10 – противовоспалительный. Изучение цитокинов в балансе про- и противовоспалительного характера является наиболее объективной оценкой воспалительного потенциала.

Таблица 1. Влияние Рутана в различных дозах на гуморальные факторы иммунитета (интерфероны, цитокины), M±m

Значения	Внутренний контроль (спонтанная продукция)	Индукция Рутан 100 мг	Индукция Рутан 250 мг	Индукция Рутан 25 мг
ИФН-альфа, пг/мл	17,45±7,3	8,5±0,19	9,3±1,52	7,8±1,42
ИФН-гамма, пг/мл	14,8±3,3	16,82±1,42	18,83±1,70	4,83±1,5
ИЛ-1 бетта, пг/мл	23,45±4,3	18,5±0,19*	12,3±1,52*	12,93±1,5
ИЛ-6, пг/мл	14,8±3,1	6,82±1,42*	7,3±1,80*	8,69±1,25
ИЛ-10, пг/мл	35,9±2,72	46,82±1,50	59,8±3,62*	16,55±1,47

Как видно из таблицы 1, значения ИЛ-1 бетта и ИЛ-6 были достоверно ниже значений контроля, что свидетельствует об отсутствии иммуностимулирующих свойств Рутана в различных дозах и невозможности вызвать гиперактивность иммунной системы, как цитокиновый шторм. Индукция ИЛ-10 была незначительно повышена по сравнению с данными нормы. Так как, ИЛ-10 является выраженным иммуносупрессивным белком, продукция ИЛ-10 ин витро в эксперименте указывает на выраженный противовоспалительный эффект, который очевидно может подавлять другие медиаторы воспаления.

Таким образом, можно сделать следующие выводы по изучению влияния Рутана в различных дозах на иммунные факторы защиты:

1. Рутан не обладают иммуностимулирующим действием в эксперименте ин витро на общем пуле Т-лимфоцитов и субпопуляций CD4+ и CD8+, а также не стимулирует маркер ранней активации CD38+.
2. Исследование ин витро интерферон-индуцирующих свойств Рутана показало, что Рутан не является индуктором основных интерферонов альфа и гамма.
3. Исследование ин витро цитокин-индуцирующих свойств Рутана, показало, что Рутан не стимулирует продукцию ИЛ-1 бетта и ИЛ-6, тем самым не вызывает гиперактивацию иммунной системы и впоследствии цитокиновый шторм. ИЛ-10 под влиянием Рутана оказывает противовоспалительный эффект.

Зав. лаборатории Фундаментальной иммунологии
Института иммунологии и
геномики человека АН РУз,
ведущий научный сотрудник ИСМАИЛОВА А.А.