

**6D110100- Медицина мамандығы бойынша
философия докторы (PhD) дәрежесін ізденуге ұсынылған
ЮСИФОВ ЗАМИГ АЛИЗАМИН ОГЛЫНЫҢ
«Антибиотиктерді хирургиялық жұқпа ошақтарына жасуша
тасымалдағыштарының көмегімен бағыттап жіберудің
фармакокинетикалық аспектілері (эксперименттік зерттеу)»
диссертациясына пікір**

Өзектілігі

Адам ағзасындағы дәрілік заттардың селективті, таңдамалы таралу идеясы әрқашан да өзекті болған, клиникалық практикаға бағдарланған тасымалдаушы әдіснамасын әзірлеу және енгізудің арқасында бүгінгі таңда осы мәселенің шешілуіне алып келді. Заманауи фармакологияда дәрілік заттарды бағытталған («мекенжайлық») тасымалдау әдісін қалыптастыру және прологирленген әсерді босату, алумен, препараттың терапиялық тиімділігін алу, сонымен қатар оның улағыштығын төмендетумен қадағаланатын нысанаға бағытталған тасымалдауды қамтамасыз етуге тағайындалған тасымалдау жүйелерін әзірлеу үрдісі айтарлықтай ашық көрініс тауып келеді [Kalia Y.N., Perozzo R., Scapozza L. - 2012. Allémann E., Delie F., Lange N. - 2012]. Осы тапсырмаларды шешудегі басты рольге дәрілік заттарды тасымалдағыштар ие. Олар енгізілген қосылыстың депонирленген формасын қалыптастырып қана қоймайды, сонымен қатар дәрілік затты ағзаның алдын ала бұзылысы мен ретикулоэндотелиалды жүйемен әсерсіздендіруден қорғауға; енгізілген препаратқа ағзаның иммундық және аллергиялық реакцияларын болдырмауға немесе азайтуға; мүшелер мен нысаналы тіндерге бағытталған тасымалдауды орындауға мүмкіндік жасайды [Jeong K.J., Kohane D.S. - 2011; Rodriguez-Devora J.I., Ambure S., Shi Z.D., Yuan Y., Sun W., Xui T. – 2012; Whittam A.J., Maan Z.N., Duscher D., Wong V.W., Barrera J.A., Januszyk M., Gurtner G.C. - 2016]. Нысанаға дәрілік заттарды жеткізуді жүзеге асыратын микроконтейнерлер ретінде қанның аутологиялық жасушалары шығуы мүмкін. Дәрілік заттарды бағдарланған тасымалдау жүйесін қалыптастыру мақсаты, шын мәнінде, логикалық нақтыланған және осы проблеманы шешуде клиника үшін айтарлықтай қарапайым, қолжетімді болып көрінеді. Дәрілік заттарды бағытталған тасымалдау идеясын жүзеге асыру дәрілік заттарды жеткізу үшін контейнерлер ретінде эритроциттер, лейкоциттер, тромбоциттерді пайдалану жағынан келеді [Gutiérrez M.C., Colino Gandarillas C.I., Sayalero Marinero M.L., Lanao J.M. – 2012; Kirtane A.R., Langer R., Traverso G. - 2016]. Дәрілік заттар үшін тасымалдаушылар ретінде пайдалану үшін қан эритроциттері кеңінен таралған. Олар көп көлемде болған жерлерінен қаннан жеңіл шығарыла алады, өмір сүруі айтарлықтай ұзақ және ескіруіне қарай ағзада биодеградацияның табиғи үдерісіне тап болады [Millán C.G., Marinero M.L., Castañeda A.Z., Lanao J.M. Drug, - 2004; Magnani M, Pierigè F, Rossi L. - 2012]. Аутологиялық эритроциттер негізінде қалыптастырылған дәрілік заттарға арналған жасушалық контейнерлер «фармакоциттер» деген атауға ие болды [Генинг Т.П., Колкер И.И., Жумадилов Ж.Ш. – 1988; Provotorov V.M., Ivanova G.A. – 2009; - Мовшев Б.Е., Витвицкий В.М., Лисовская И.Л., Атауллаханов Ф.И. - 2006]. Антибиотиктерге арналған кемірек әзірленген транспорттық жүйе болып жасушалық лейкоцитарлық жүйені атауға болады, ол отандық әзірлемелер негізінде

дайындалған [Гуляев А.Е., Жаугашева С.К., Ермекбаева Б.А., Пивень Л.И., Юсифов З.А. - 2015]. Алайда, осындай тасымалдау жүйесінің келешегі, айтарлықтай терапиялық әсерге ие болуы микробқа қарсы және ісікке қарсы препараттар үшін соңғы кездері әдебиеттерде бұрынғыдан да жиірек талқыланып жүр [Huang W.C., Lu I.L., Chiang W.H., Lin Y.W., Tsai Y.C., Chen H.H., Chang C.W., Chiang C.S., Chiu H.C. – 2017; Pang L., Zhang C., Qin J., Han L., Li R., Hong C., He H., Wang J. A - 2017].

Гипотикалық жасушалық тасымалдау жүйелері инкапсулденген дәрілік заттар үшін фармакокинетикалық ерекшеліктерін өзгертіп отыруы және ретикуло-эндотелиалды жүйе тіндерінде немесе фагоцитоздың (абсцестер, іріңді көздер және т.б.) болуы мүмкін жасушалар жиналған жерлерде басымды толтырылуымен дәрілік заттарды селективті таралуын қамтамасыз етуі (RES) керек [Bax B.E., Bain M.D., Talbot P.J. – 1999; Briones E., Colino C.I., Millán C.G., Lanao J.M. - 2009].

Жасушалық тасымалдау жүйесінен дәрілік заттардың шығарылуы эндоцитоз-фагоцитоздың уақытында бұзылуы кезінде өтуі керек деп қарастырылады [Rossi L., Serafini S., Pierigé F., Antonelli A., Cerasi A., Fraternale A., Chiarantini L., Magnani M. – 2005].

Осыдан келіп, фагоцитирленген жасушалардың жинақталуының аумағында антибиотиктердің шоғырлануының арту мүмкіндігі туындайды, мысалы іріңді-қабынған ошақ аумағында [Gutiérrez Millán C., Zarzuelo Castañeda A., González López F., Sayalero Marinero M.L., Lanao J.M. – 2008]. Бұл болжамдар антибиотиктерді жасушалық тасымалдау жүйелеріне енгізу үшін нысандар ретінде баса назар аудартады. Алайда, қанның аутологиялық жасушаларының негізінде антибиотиктер үшін тасымалдау жүйелерін пайдалану стратегиясын әзірлеу фармакокинетиканың ерекшеліктерін сипаттаудың жеткіліксіз деңгейімен және осының нәтижесінде дозалық режимді болжаудың мүмкін болмауымен шектеледі. Клиникаға дейінгі нәтижелердің жеткілікті көлемінің болмауы клиникаға бағытталған идеяларды енгізуге кедергілер жасайды. Жоғарыда көрсетілген мәліметтердің барлығын қанның аутологиялық жасушаларының негізінде антибиотиктердің жаңа дәрілік тасымалдаушы формаларының әзірлеу өзектілігін негіздейтін аргументтер деп санауға болады.

Зерттеу мақсаты

Антибиотиктердің қанның аутологиялық жасушалары негізінде фармакокинетикалық параметрлері бойынша бағытталып тасымалдану жүйелерінің перспективасын айқындау.

Зерттеу міндеттері

1. Антибиотиктер үшін қанның аутологиялық жасушалары, олардың *in vitro* биофармацевтикалық сипаттамалары негізінде контейнерлерін (тасымалдау жүйелерін) алу.

2. Үй қояндарына бір рет күре тамырдың ішіне бүлінбей салғанда қанның аутологиялық жасушаларына антибиотик-центриаксонның фармакокинетикасын зерттеу.

3. Ошақты хирургиялық жұқпаның үлгісімен үй қоянының күре тамыр ішіне бір рет салғанда қанның аутологиялық жасушаларына антибиотик-цефтриаксонның фармакокинетикасын зерттеу.

4. Қанның аутологиялық жасушаларына салынған үлгілі антибиотиктің фармакокинетикалық параметрлерін салыстыру, оңтайлы нұсқаны таңдау.

Ғылыми жаңалығы

1. Қанның аутологиялық жасушалары негізінде антибиотиктерді бағытты тасымалдаудың екі негізгі жүйесінің фармакокинетикасына салыстыру жүргізу – лейкоцитті тасымалдау жүйесі мен эритроцитарлы жасушалар негізіндегі бағытты тасымалдау, «концентрация-уақыт» (AUC) фармакокинетикалық қисық алаңы мен жартылай шығару кезеңінің параметрлері бойынша ($T_{1/2}$) лейкоцитарлы тасымалдау жүйесінің артықшылығы белгіленді.

2. Лейкоцитарлы тасымалдау жүйесінің құрамында антибиотиктерді енгізгенде бактериалды іріңдік ошағында антибиотик концентрациясы деңгейін арттыру мүмкіндігі дәлелденген.

3. Фармакокинетикалық сараптама нәтижелерімен бұрын болған болжам пікір дәлелденген, ол антибиотикті жасушалы тасымалдау жүйелеріне қосылғанда қанның аутологиялық жасушаларының негізінде фармакокинетика бір түрде өзгереді.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер

1. *In vitro* эритроциттердің көлеңкесі мен қанның жасушаларының лейкоцитарлы сламағы жасушадан тыс аяда енгізілген антибиотиктерден цефтриаксонды байланыстырып, тәулік ішінде оның біраз бөлігін біртіндеп шығаруға қабілетті. Мұндай байланысу түрін антибиотиктің депонирленуі деп белгілеуге болады, ал түзілетін антибиотик кешені мен қанның аутологиялық жасушасы, тасымалдаушы жасушалы жүйелер ретінде белгілеуге болады.

2. Эритроцитарлы және лейкоцитарлы тасымалдау жүйелері антибиотикқа қосылған фармакокинетикадағы бір түрлі өзгерістерді болдырады. Күре тамыр ішіне енгізгенде цефтриаксонның фармакокинетика ерекшеліктері эритроцитарлы тасымалдау жүйесінің құрамында, не болмаса лейкоцитарлы тасымалдау жүйесінің құрамында, антибиотикті күре тамыр ішіне кірумен салыстырғанда таралудың жартылай шығуының артуы болып табылады, элиминация константасы мен цефтриаксон клиренса азаюы.

3. Фармакокинетикалық параметрлері бойынша антибиотиктер үшін лейкоцитарлы тасымалдау жүйесі эритроцитарлы жасушалы тасымалдау жүйесімен салыстырғанды біршама перспективалы.

Жұмысты санамалау

Диссертацияның негізгі ережелері баяндалды және талқыланды: профессор С.В.Лохвицкийдің 80 жылдығына арналған халықаралық қатысуымен Республикалық ғылыми-практикалық конференцияда (Қарағанды қ., 2015ж.); «Ғылым әлемі және жастар: дамудың жаңа жолдары» жас ғалымдардың халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (Қарағанды қ., 2016 ж.); «Медицинаның өзекті мәселелері» 5 жыл сайынғы халықаралық ғылыми-практикалық конференцияда (Баку қ., 2016 ж.); №2 хирургиялық аурулар

кафедрасының отырысында; ҚММУ хирургиялық пәндер ғылыми-сараптамалық комиссиясында.

Ғылыми-зерттеу жұмысының тақырыбы ҚММУ Этикалық комитетінде мақұлданды (21.11.2014ж. №21 хаттама).

Жарияланымдар

Диссертация материалдары бойынша 7 жұмыс жарияланды, олардың ішінде: ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитетімен ұсынылған 3 ғылыми басылымдарда, Scopus «GeorgianMedicalNews» компаниясының ақпараттандыру базасына енетін халықаралық ғылыми басылымда 1 жарияланым.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі

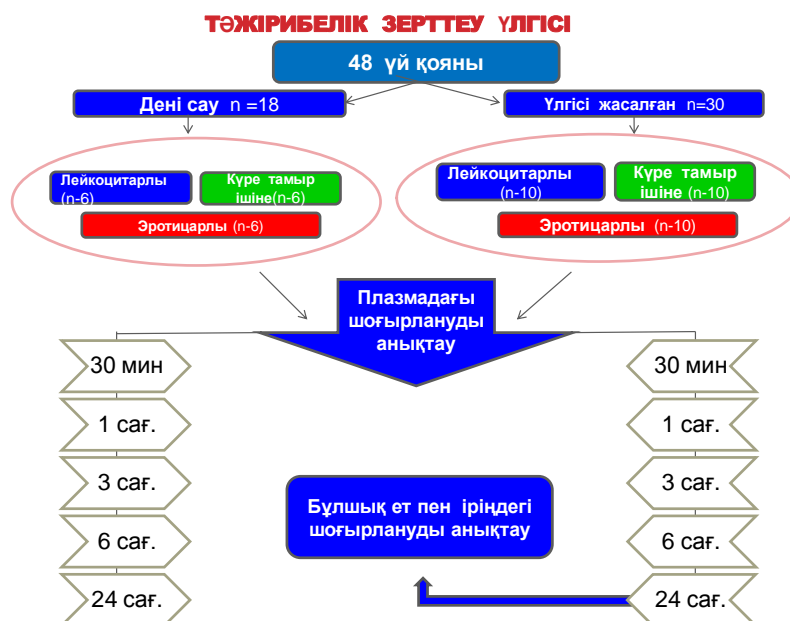
Диссертация кіріспе, негізгі бөлімнің 3 тарауы, тұжырымдары мен практикалық ұсыныстары бар қорытындылардан, 146 пайдаланылған әдебиеттер тізімінен. Мәтін компьютермен терілген 74 баспа беттен тұрады, 23 кестемен, 22 суретпен иллюстрацияланған.

Практикалық мәні

Фармакокинетиканың бағытталған өзгерістерінің мүмкіндігіне қатысты диссертациялық жұмыста алынған деректер қанның аутологиялық жасушаларының негізінде антибиотиктерді тасымалдау жүйесін әзірлеу перспективасын (эритроциттер, және көбінесе лейкоциттер) растайды. Жұмыста берілген қанның аутологиялық жасушаларына депонирленген антибиотиктің фармакокинетика параметрлері антибиотиктерді бағытты жеткізу жүйелерін клиникалық зерттеу жүргізу барысында бағдар болып табыла алады.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Тәжірибеде шиншилла зертханалық үй қояндарының 48 жыныс мүшелері жетілген аталықтары қолданылды. Тәжірибе басталар сәтте олардың орташа жасы $90 \pm 2,16$ күнді құрады. Үй қояндарының орташа салмағы $2,6 \pm 0,28$ кг және Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің үлгілік жануарханасының стандартты жағдайларында ұсталды.



Зерттеу әдістері:

Тәжірибелік зерттеулер ҚММУ ҒЗО базасында жүргізілді

- Цефтриаксон антибиотигі үшін лейкоцитарлы және эритроцитарлы тасымалдау жүйелерін алу NLA Назарбаев Университеті мен Ұлттық биотехнология орталығының (А. Гуляев, В. Тритэк, З. Шульгау) қызметкерлерінің кеңес беру көмегімен жүзеге асырылды.
- Жұмсақ тінінің хирургиялық бактериальды жұқпа ошақтарын анықтау Көпшілік мақұлдаған әдістеме бойынша шиншилла үй қояндарына жүргізілген.
- Цетриаксон антибиотигінің концентрациясын HPLC әдісімен анықтау ҚММУ ҒЗО ЛКП жүргізілді, директор 2013-2016 жж. – м.ғ.д., профессор Азизов И. С.
- Фармакокинетиканың математикалық модельдеу бір жиілікті, екі жиілікті үлгілерде сору шеңберінде Borgia 1.03.бағдарламасы бойынша жүзеге асырылды.
- Морфологиялық зерттеу ҚММУ ғылыми-зерттеу патоморфологиялық зертханасында профессор М.М.Тусупбекованың кеңес беруімен жүргізілген.
- Статистикалық зерттеу әдістері

Қорытынды

1. invitro антибиотик цефтриаксон инкубация кезінде эритроцит көлеңкесімен енгізілген дозаның 70% дейін байланысады және 24 сағат ішінде бұрын байланысқан препараттың 80% артығы тіннен тыс кеңістікте диссоциация өтеді. invitro антибиотик цефтриаксон инкубациясы кезінде лейкоцитарлы жасушалы массасымен енгізілген дозаның препаратының $15,6 \pm 4,1\%$ байланысады, 0.5 mM АТФ болғанда байланысу $28,5 \pm 2,7\%$ дейін артады және 24 сағат ішінде диссоциация көрсеткіші 60% артық құрайды.

2. Цефтриаксондардың фармакокинетикасының ерекшеліктері бүлінбеген үй қояндарына күре тамыры ішіне жібергенде бос препараттың

фармакокинетикасымен салыстырғанда эритроцитарлы тасымалдау жүйесінің құрамында болып табылатындар: элиминация константа сандық мәнінің азаюы (K_{el}) және тотал клиренс азаю тенденциясында (Cl) көрінетін таралу көлемінің артуы (V), жартылай шығару аралығы ($T_{1/2}$) мен фармакокинетикалық қисық (AUC) сызығында алаңның артуы.

3. Бүлінбеген үй қояндарына күре тамыры ішіне фармакокинетикалық бос препаратпен салыстырғанда лейкоцитарлы тасымалдау жүйесінің құрамында цефтриаксон фармакокинетикасының ерекшеліктері болып табылатындар: элиминация константа мәнінің азаюы (K_{el}), тотал клиренс (Cl), көрінетін таралу көлемінің артуы (V), жартылай шығару аралығының артуы ($T_{1/2}$ 1,9 есеге артуы) және фармакокинетикалық қисық алаңының артуы (AUC 1,5 есеге артуы).

4. Хирургиялық жұқпа ошағы бар үлгідегі үй қояндарында эритроцитарлы тасымалдау жүйесінің құрамында цефтриаксон фармакокинетикасы сипаттамалады: қанның сарысуында шектің азаюымен, орталық камерада перифериялы камераға біршама аз таралуымен, ұлғаюымен $T_{1/2}$ (2 есеге), AUC және MRT (27-30%-ке), Cl K_{el} төмен болғанда және V өзгермегенде. Цефтриаксон қабыну ошағында енгізген кезде эритроцитарлы тасымалдау жүйесінің құрамында жиналады, қабынған бұлшық ет тінінің концентрациясында бос препаратты енгізу нұсқасымен салыстырғанда біршама жоғары мәнін беру. Қабыну ошағында цефтриаксонның жиналуы (іріңдеу мен қоршаған бұлшық ет тіні) бос препараттың енгізілу нұсқасымен салыстырғанда артады (F бұлшық ет тіні үшін 0,03 бастап 0,09 дейін артады және F арту тенденциясы ірің үшін - 0,04 бастап 0,05 дейін).

5. Ошақты хирургиялық жұқпасы бар үлгідегі үй қояндарында лейкоцитарлы тасымалдау жүйесінің құрамында цефтриаксон фармакокинетика сипаттамалады: қанда сарысудың азаю шегімен, орталық камерада перифериялы камераға біршама аз таралуымен, ұлғаюымен $T_{1/2}$, AUC және MRT (3-5 есеге), Cl және K_{el} төмен болғанда (3 есеге) және V өзгермегенде. Қабыну ошағында цефтриаксонның жиналуы (ірің мен бұлшық ет тіні) артады (F 0,03 бастап 0,13 дейін ұлғаяды, бұлшық ет үшін 0,04 бастап 0,08 дейін ірің үшін) бос препаратты енгізу нұсқасымен салыстырғанда.

6. Цефтриаксон антибиотигін эритроцитарлы тасымалдау жүйесіне де, лейкоцитарлы тасымалдау жүйесіне қосқанда фармакокинетикалық көрсеткіштердің бір түрлі өзгерістері шығады: препараттың ағзада болуының жалғасуы ($T_{1/2}$, AUC және MRT артуы мен Cl және K_{el} азаюы), сондай-ақ іріңді қабыну ошағындағы тым көп жиналуы. Фармакокинетиканың бір бағыттылығын өзгерткенде тінді тасымалдау жүйелерінің арасындағы айырмашылық біршама жоғары мәндерінде $T_{1/2}$, AUC (1,9 және 2,2 есеге тиісінше) және лейкоцитарлы тасымалдау жүйесі үшін F (1,5 есеге) міндерінде байқалады.

7. Фармакокинетика параметрлері бойынша антибиотиктер үшін лейкоцитарлы тасымалдау жүйесі эритроцитарлы тін жасушалы жүйесімен салыстырғанда біршама перспективалы болып саналады, себебі лейкоцитарлы тасымалдау жүйесінің құрамына цефтриаксонды енгізу қабыну ошағында антибиотиктердің жоғары шоғырлану жүйесін біршама және ұзақ уақыт бойы ұстап тұруды қамтамасыз етеді.