

ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-7 ЧЕЛОВЕКА

Петров А.В.¹, Александров Г.В.¹, Пигарева Н.В.¹,
Витовская М.Л.², Заболотных Н.В.², Виноградова
Т.И.², Ищенко А.М.¹, Симбирцев А.С.¹

¹ ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Интерлейкин (ИЛ)-7 — цитокин, в норме стимулирующий созревание предшественников лимфоцитов, прежде всего — Т-клеток, а также антиген-независимую («гомеостатическую») пролиферацию наивных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти. Введение экзогенного ИЛ-7 приводит к увеличению числа Т-лимфоцитов и стимулирует их эффекторные функции. В качестве лекарственного препарата ИЛ-7 может быть применен для лечения различных, прежде всего, Т-клеточных иммунодефицитов, включая CD4-лимфопению у пациентов с ВИЧ-инфекцией, лимфопению после лучевой, химиотерапии и трансплантации костного мозга, а также возрастных иммунодефицитов. Кроме того, ИЛ-7 может использоваться как адъювант для повышения эффективности вакцинации.

В ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России была разработана оригинальная технология получения лекарственного препарата на основе рекомбинантного ИЛ-7 человека, основанная на культивировании штамма-продуцента на основе клеток СНО, последующей хроматографической очистке целевого белка из супернатанта и приготовления готовой лекарственной формы в виде раствора для подкожного введения.

Полученный белок представляет собой гликопротеин с кажущейся молекулярной массой около 25 кДа и удельной активностью $2,8-3,0 \times 10^8$ ед/мг белка. In vitro препарат дозозависимо стимулирует пролиферацию тимоцитов, спленоцитов и клеток красного костного мозга мышей. При курсовом подкожном введении мышам в диапазоне доз от 12,5 до 50 мг/кг и с частотой введения от ежедневного до 2 раз в неделю ИЛ-7 вызывал достоверное увеличение спонтанной пролиферации спленоцитов и клеток костного мозга, увеличение веса и клеточности селезенки, а также увеличение количества лимфоцитов в периферической крови. После окончания курса снижение клеточности селезенки до исходного уровня происходило в течение 7-10 суток, повышенные уровни лимфоцитов периферической крови сохранялись более 10-14 суток.

Адъювантный эффект ИЛ-7 человека был изучен на модели иммунизации мышей БЦЖ с последующим внутривенным заражением *M. tuberculosis Erdman*. Тяжесть экспериментального туберкулезного процесса оценивали через 6 недель после заражения. Курсовое введение ИЛ-7 мышам в дозе 50 мкг/кг перед вакцинацией достоверно повысило протективный эффект БЦЖ, что было отмечено по достоверно меньшему при сравнении с вакцинированными БЦЖ мышами, не получавшими ИЛ-7, индексу поражения легких ($2,5 \pm 0,03$ усл.ед. против $2,74 \pm 0,04$ усл.ед., $p < 0,001$, табл. 1), тенденцией к снижению коэффициента массы селезенки и значимо меньшей высеваемостью микобактерий из легочной ткани животных.

Полученные данные подтверждают перспективность использования разрабатываемого препарата для лечения

разнообразных иммунодефицитов и стимуляции поствакцинального иммунного ответа.

ИММУНОТЕРАПИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ ГЕПАТОМЫ МЫШЕЙ 22-ЗВЕННОЙ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ РНК (ИСРНК)

Попова Н.А.

Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет, Новосибирск, Россия
Институт цитологии и генетики СО РАН,
Новосибирск, Россия

Гепатоцеллюлярная карцинома является одной из наиболее злокачественных форм рака. Поскольку эта форма опухоли является иммуногенной, перспективным представляется в отношении нее применение иммунотерапии. Малые интерферирующие РНК определенной последовательности нуклеотидов могут активировать систему врожденного иммунитета, что в свою очередь может повысить адаптивную противоопухольевую реакцию организма. В наших экспериментах 10-14 дневным мышам самцам линии СВА с трансплантированной в мышцу правого бедра опухоли Г29 внутривенно вводили по 200 мкл исРНК в комплексе с липофектамином. Контрольные группы мышей получали соответственно одну исРНК, липофектамин или питательную среду Opti-MEM. Эффект препаратов оценивали, определяя периодически размер солидного опухолевого узла, продолжительность жизни животных-опухоленосителей и на гистологических препаратах площадь метастазов в печени, почках и сердце. Показано, что исРНК в комплексе с липофектамином существенно увеличивала уровень ИНФ у мышей (в 14 раз выше, чем у мышей с одним липофектамином), в незначительной степени ингибировала рост первичной опухоли и вызывала выраженный антиметастатический эффект. В результате было получено достоверное увеличение продолжительности жизни животных. Таким образом, иммуностимулирующие свойства олигонуклеотидов РНК могут быть использованы в качестве компонентов адъювантной терапии опухолей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИННОВАЦИОННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПОЛИПРЕНИЛФОСФАТОВ

Седов А.М.¹, Пронин А.В.¹, Шульженко А.Е.²,
Наровлянский А.Н.¹, Зуйкова И.Н.², Измествьева
А.В.¹, Парфенова Т.М.¹, Зубашев И.К.¹, Санин А.В.¹

¹ ФГБУ «ФНИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи» Министерства
здравоохранения России, Москва, Россия

² ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России,
Москва, Россия

Введение. На основе высокоочищенных фосфорилированных полипrenoлов хвои пихты разработан инновационный противовирусный препарат Фортепреп®, обладающий иммунокорректирующим действием, выражающимся в усилении естественной резистентности организма к вирусным инфекциям различной этиологии. В условиях in vitro препарат на 80-96% подавляет симпластообразование в культуре клеток Vero, инфицированных вирусом простого герпеса 1-го типа. In vivo у мышей с менингоэнцефалитом, вызванным вирусом простого герпеса 1-го типа, препарат снижает летальность на 47-

50%. У самцов морских свинок, инфицированных вирусом герпеса 2-го типа, суммарный индекс выраженности симптоматики снижался на 13 баллов, продолжительность заболевания — на 4,3 суток, а максимальный терапевтический эффект составил 39,4% на 5-й день после заражения. Препарат обладает способностью связываться с остатками маннозы, галактозы, N-ацетилглюкозамина, присутствующими в оболочке вируса и блокирует связывание вируса с рецепторами. Кроме того, Фортепреп® подавляет синтез ранних вирусных белков и образование дефектных интерферирующих вирусных частиц. Также показано, что после взаимодействия препарата с TLR2/TLR4 и подачи кальциевого сигнала происходит индукция синтеза интерферонов 1-го и 2-типа. Предполагается, что продуцируемый в результате интерферон вызывает подавление экспрессии транскрипционного фактора SREBP-2, в результате чего блокируется путь мевалоновой кислоты и образование ранних предшественников полипептидов, которые необходимы для пренилирования вирусных белков и образования зрелых вирулентных вирусных частиц.

Цель и задачи. Подбор оптимального режима дозирования, продолжительности курса лечения, оценка безопасности, переносимости и клинической эффективности препарата «Фортепреп®» у пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией генитальной локализации.

Материалы и методы. Инновационный лекарственный препарат «Фортепреп®» (натрия полипиренилфосфат), раствор для инъекций 4 мг/мл. Производство Фортепрепа® осуществляет Филиал «Медгамал» «ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России.

В клинических исследованиях в качестве базового препарата был использован противовирусный препарат Ацикловир-Акри®, таблетки по 400 мг производства ОАО «АКРИХИН».

На 1-м этапе клинических исследований на 40 пациентах, удовлетворяющим критериям включения, прошедших 10-ти дневный курс лечения для снятия острой фазы заболевания противовирусным препаратом ацикловир в дозе 400 мг три раза в день, произведен подбор режима дозирования и кратности введения препарата.

Основные результаты. Оценка результатов 1-го этапа многоцентрового плацебо-контролируемого простого слепого исследования по подбору режима дозирования и продолжительности курса лечения, оценке безопасности, переносимости и клинической эффективности препарата Фортепреп® при лечении пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией генитальной локализации показала, что оптимальной схемой применения препарата Фортепреп®, при которой наблюдалось снижение выраженности рецидивов, улучшение иммунологических показателей на основе оценки уровня лейкоцитарного вирус-индуцированного интерферона (ЛВИ-ИФН) в сыворотке крови, является его внутримышечное введение в дозе 2 мл, на стадии ремиссии трехкратно с интервалом в 21 день после окончания базового курса лечения острой фазы заболевания с применением препарата ацикловир.

Данная схема лечения легла в основу 2-го этапа клинического исследования на 80 пациентах, удовлетворяющим критериям включения.

Согласно всем результатам проведенного исследования препарат Фортепреп® показал допустимый профиль безопасности и хороший уровень переносимости.

Заключение. Полученные результаты показали, что частота обострений за 3 месяца наблюдения значительно снизилась в группе пациентов, получавших лечение препаратом Фортепреп®. Отмечено также сокращение продолжительности местных симптомов рецидива (выраженности зуда и болезненности) и повышение интерферон-продуцирующей способности лейкоцитов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства промышленности и торговли Российской Федерации в соответствии с Федеральной Целевой Программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 гг. по Государственному контракту от 06 июня 2012 г. № 12411.1008799.13.120.

ВЛИЯНИЕ ФЕРРОВИРА НА ЭКСПРЕССИЮ МАРКЕРОВ АКТИВАЦИИ CD4+ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Селимова Л.М.¹, Калнина Л.Б.¹, Каплина Э.Н.², Носик Н.Н.¹, Носик Д.Н.¹

¹ Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

² Техномедсервис, Москва, Россия

Введение: Репродукция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в организме сопряжена с изменением активности Т-клеток, что приводит к снижению эффективного функционирования всех звеньев иммунитета и созданию благоприятных условий для репликации вируса. Особый интерес для лечения ВИЧ-инфекции представляют препараты, фармакологическая эффективность которых, сочетает в себе, как ингибирующее воздействие на вирусы, так и благоприятное воздействие на иммунную систему организма. Ферровир (натриевая соль ДНК природного происхождения, модифицированная ионами железа) обладает с одной стороны, антиретровирусной активностью (Д.Н.Носик, Э.Н.Каплина, 2005), а с другой - иммуномодулирующими свойствами. Важная роль в персистенции ВИЧ принадлежит CD4+ Т-лимфоцитам памяти, способным накапливаться и персистировать в организме длительное время. Представляет интерес исследовать возможность ферровира воздействовать на активность клеток памяти.

Цель и задачи: Цель исследования — изучение влияния ферровира на экспрессию маркеров активации CD4+ Т-лимфоцитов.

Материалы и методы: Исследования проведены на модели неопластической линии клеток МТ-4, имею-

ТАБЛИЦА (К ТЕЗИСАМ СЕЛИМОВОЙ Л.М. И ДР.)

Маркёр активации	Т4-клетки, несущие маркер активации, %	
	Контроль	Опыт
CD25	99,9	100,0
CD28	97,2	41,8
CD38	14,8	9,40
CD62L	1,28	1,05
CD95	97,6	98,0
CD69	79,6	71,5
HLA-DR	97,9	99,6