МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

**РЕФЕРАТ**

до дипломної магістерсьокої роботи

на тему

 «Розробка комбінованого антинеопластичного лікарського засобу, що має імуномодулюючу дію та забезпечує протективний імунітет при лікуванні онкологічних захворювань»

Виконала: студентка II курсу групи

МгЗХФ-19

спеціальності

226-«Фармація,промислова фармація»

Івасенко Є.М.

Керівник к.б.н., доц. Любченко Г.А.

 (ініціали , прізвище)

Рецензент д.б.н., проф. Колибо Д.В.

 (ініціали , прізвище)

Київ 2020

**ВСТУП**

**Актуальність теми:** Онкологічна захворюваність є однією з найбільш актуальних проблем сучасності; щороку у світі виявляється 2 млн. нових випадків раку та більше 7 млн. чоловік гине від нього, що складає близько 20 тис. померлих щоденно .

В Україні щорічно реєструється близько 160 тис. нових випадків захворювання на рак. При цьому щорічно вмирає близько 90 тис. чоловік, 35% з яких працездатного віку. Саме тому дуже важливо досліджувати механізми протективного імунітету та шляхів впливу на його формування.

Онкологічна захворюваність є однією з найбільш актуальних проблем сучасності. В літературі обговорюється питання про можливість регуляції врожденних імунних механізмів за допомогою препаратів, які містять у своєму складі патоген-асоційовані молекулярні структури (PAMPs) мікроорганізмів. Надзвичайно актуальним є питання вивчення впливу даних препаратів на імунну систему. Особливо це стосується іммуномодурів, що містять в своєму складі дані мікробні компоненти, які розпізнаються паттерн-розпізнавальними рецепторами (PRR) ефекторів вродженого імунітету.

Зменшення імуносупресії, викликану цитостатиками та імунодепресантами є важливою властивістю деяких іммуномодулюючих препаратів. Серед багатьох імуномодуляторів, пропонованих вітчизняними і зарубіжними виробниками, перспективними є бактеріальні препарати з антигенів або лізатів умовно патогенних мікроорганізмів, а також їх синтетичні аналоги. Вивчення властивостей даних препаратів становить великий інтерес, оскільки вони містять ліганди до Toll-like рецепторів, що активує ефекторні механізми вродженого імунітету. Такі препарати зарекомендували себе як ефективні засоби корекції вторинних іммунодефіцитів. Клініко-імунологічні дослідження показують, що імуномодулятори мікробного походження роблять позитивний вплив при хронічних запальних і алергічних захворюваннях різної локалізації .

Однак відчувається недостатність інформації та розуміння молекулярних механізмів дії різних бактеріальних препаратів на систему протипухлинного нагляду. Це відноситься і до визначення впливу іммуномодуляторів мікробного походження на функціональну активність ефекторів вродженого імунітету, що забезпечують первинну лінію захисту. Ефективним фактором у протипухлинному захисті розглядається саме система вродженого імунітету і функція природних кілерів (ПК) .

Ад’ювантна терапія це терапія, яка призначається додатково до первинної або початкового лікування для досягнення її максимальної ефективності. Зараз термін «терапія раку» в основному використовується для опису ад’ювантних методів лікування раку. Прикладом такої ад’ювантної терапії є додаткове лікування, яке зазвичай призначають після операції, коли всі наявні утворення були видалені, але зберігається статистичний ризик рецидиву через наявність невиявлених пухлин. Якщо відомо, що пухлина залишилася після операції, то подальше лікування технічно не є ад’ювантним.

Неоад'ювантна терапія, на відміну від ад’ювантної, призначається в початку основного лікування. Наприклад, системна терапія раку молочної залози, яка проводиться перед видаленням органу, вважається неоад’ювантна хіміетерапіею. Найбільш поширеним показанням до неоад’ювантної терапії є зменшення розміру пухлини для підвищення ефективності майбутньої операції.

Антинеопластичні засоби мають як протипухлинну дію, так і здатність токсично діяти на нормальні тканини. Тому при призначенні певного засобу завжди приймають до уваги співвідношення можливої користі й ризику розвитку токсичних реакцій.

Протипухлинні засоби поділяють на кілька груп, кожна з яких характеризується специфічною протипухлинною активністю, місцем дії та токсичністю. Знання їх метаболізму та шляхів екскреції дуже важливе, оскільки при онкологічному захворюванні може порушуватися фармакокінетика препарату й збільшуватися його токсичність.

В теперішній час засоби для лікування злоякісних новоутворень застосовують переважно в комбінації – у вигляді поліхіміотерапії за спеціальними схемами, рідко у вигляді монотерапії. Зазвичай комбінації токсичніші, аніж окремі препарати, але мають переваги через збільшення протипухлинного ефекту, зниження розвитку резистентності до лікарських засобів та збільшення тривалості життя при лікуванні певних пухлин. Проте в деяких клінічних ситуаціях лікування лише одним препаратом залишається методом вибору.

Цисплатин – один з найбільш широко застосовуваних і добре вивчених препаратів в сучасній онкологічній практиці. В даний час опубліковано багато досліджень, які підтвердили широкий спектр дії і високу ефективність препарату.

Це дозволило свого часу успішно впровадити і застосовувати препарат для лікування таких захворювань, як злоякісні пухлини яєчка, рак яєчників, пухлини голови і шиї, рак шийки матки, остеогенна саркома і саркома м’яких тканин, рак легені, карцинома передміхурової залози, лімфосаркома, меланома, а також багатьох інших. В даний час, зважаючи на свою високу ефективність, Цисплатин не втратив актуальності. На основі даного препарату продовжують проводяться дослідження з вивчення нових схем.

**Мета дослідження:** дослідити механізми впливу цисплатину на формування протективного імунітету у людей зі злоякісними новоутвореннями. Дослідити імунобіологічну активність та механізми дії білка-адгезину клітинної стінки *Staphylococcus aureus* (ЕАР) комбінованого з цисплатином на протипухлинний імунітет, їх вплив на розвиток метастазів у мишей з карциномою легенів Льюїса, а також на проліферативну і цитотоксичну активність мононуклеарних лейкоцитів і спленоцитов мишей за імуносупресії, викликаної цисплатином з метою створення комбінованих препаратів.

**Об’єкт дослідження:**

Препарат Цисплатин, який має антинеопластичну дію, фармакологічні впливи Цисплатину, комбінованого з біополімером клітинної стінки стафілокока, цитотоксична активність мононуклеарних лейкоцитів і спленоцитов мишей за імуносупресії, викликаної цисплатином.

**Предмет дослідження:**

Фармакологічні впливи цисплатину, закономірності технології розробки антинеопластичних препаратів для лікування онкологічних захворювань, вивчення імунобіологічної активності розробленого комбінованого препарату, технологія виробництва комбінованого лікарського засобу, розробка складу, технологія та стандартизація, вибір показників та критеріїв їх стандартизації, розробка та валідація методик контролю якості, дослідження стабільності противопухлиного засобу.

**Методи дослідження:** мікробіологічні (вирощування культур мікроорганізмів), імунологічні (імуномодyлюючa дiя, визначення фагоцитарної активності нейтрофілів та макрофагів), біохімічні, статистичні, спектрофотометричний та хроматографічний методи дослідження (для кількісного визначення вмісту діючих речовин цисплатину та білок-адгезин клітинної стінки *Staphylococcus aerus* та допоміжних речовин у препараті), технологічні аспекти виробництва фармацевтичного препарату Цисплатин.

**Основні показники:**

* Отримані результати дослідження можуть бути використані для поєднаного застосування з метою оптимізації процесу розробки біофармацевтичних препаратів, що мають цитотоксичні, бактерецидні та мутагенні, що володіють імунопотенціюючою та імунокорегуючою дією для забезпечення протективного імунітету.
* Сумісна дія цисплатину з додаванням біополімера ЕАР достовірно збільшувало противопухлину дію платини по відношенню до*Staphylococcus aureus.*
* Існуюча технологічна схема виробництва досліджуваного цисплатину може бути використана для виробництва фармацевтичного препарату, та оптимізована додаванням біополімеру ЕАР стафілокока як біофармацевтичного інгредієнту, оскільки дозволяє використати вже існуючі потужності виробництва та обладнання.
* Запропонований склад комбінованого лікарського засобу для лікування ракових захворювань є перспективним для подальшого дослідження фармакологічних, біофармацевтичних властивостей та розробки лікарських форм препаратів.

**Наукова новизна роботи :** вперше проведене дослідження вивченняфармакологічної та імунобіологічної активності комбінованого препарату, впершезапропоновано поєднання в одному лікарському засобі кількох препаратів для забезпечення противопухлиної та протективної дії, і створення нового лікарського засобу для лікування онкологічних захворювань**.** Науково та експериментально обгрунтовано склад, технологію та методики стандартизації комбінованого антинеопластичного засобу, основними діючими речовинами якого є цисплатин та білок-адгезин клітинної стінки стафілокока ЕАР.

**Висновки:**

Запропоновано склад нового лікарського комбінованого хіміотерапетичного препарату, що має імуномодулюючу дію та забезпечуєпротективний імунітет при лікуванні онкологічних захворювань.

В якості АФІ, використано комбінацію цисплатину та білку-адгезинустафілококу ЕАР. Досліджуваний біополімер мікробного походження можебути використаним для поєднаного застосування з метою оптимізації процесурозробки біофармацевтичних препаратів, що володіють імуномодулюючимивластивостями для забезпечення протективного імунітету при лікуванніонкопатологій.

В роботі досліджувалась імунобіологічна активность та механізми діїбілка-адгезину клітинної стінки Staphylococcus aureus (ЕАР) напротипухлинний імунітет, його вплив на розвиток метастазів у мишей зкарциномою легенів Льюїса, а також на проліферативну і цитотоксичнуактивність мононуклеарних лейкоцитів і спленоцитов мишей за імуносупресії,викликаної цисплатином.

Отримані результати свідчать про те, що білок-адгезин (ЕАР) надаєдозозалежний стимулюючий ефект in vitro забезпечуючи відновленняпроліферації лімфоцитів інтактних тварин і мононуклеарних лейкоцитівмишей, імунізованих даним білком-адгезином в присутності Цисплатину invivo. Також досліджуваний біополімер стафілокока (ЕАР) підсилюєцитотоксичність лімфоцитів крові та мононуклеарних лейкоцитів імунізованихмишей по відношенню до NK-чутливим клітин К562 та К-46 відповідно іпосилює цитотоксичну дію Цисплатину.

Розроблений ескізний GMP-проект та створена технологічна схемавиробництва комбінованого лікарського засобу на основі цисплатину та білка-адгезину (ЕАР) може бути використана в умовах реального фармацевтичноговиробництва та впроваджена на потужностях вітчизняних виробництв.

**Рекомендації щодо використання одержаних результатів**:

Результатом досліджованої роботи є розроблений GMP проект виробництва комбінованого лікарського засобу, що є перспективними при лікуванні онокопатологій та може бути впроваджений на вітчизняних фармацевтичних підприємствах.

 Дипломна магістерська робота складається за вступу, трьох розділів, висновків, списком використанних джерел ( 96 найменувань) та додатків. Загальний обсяг магістерської роботи 134 сторінок комп’ютерного тексту (без додатків). Додаток 1 на 8 стор., мал. 6, табл. 16.

**Апробації результатів дослідження:**

Участь у роботі V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції

« Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії», що була 26 листопада 2020 року в місті Харків.

**Публкації:**

Основні результати дипломної магістерської роботи:

* Опублікованні у статті: Івасенко Є.М., Любченко Г.А. Вплив білка-адгузину (ЕАР) стафілокока на противопухлинний імунітет та функціональну активність лімфоцитів за дії антинеоаластичного лікарського засобу/ Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лп різної направленої дії: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції- Х.Вид-во НФаУ,2020.- С.203-209

**Ключові слова:** *онкологічні захворювання, білок-адгезин, імуннітет, антинеопластичні засоби , Цисплатин, імуномодулююча дія.*