ANALYSIS OF ANTITUMOR AND IMMUNOTOXIC EFFECTS OF THE COMPLEX OF CARBOPLATIN AND CUCURBIT[7]URIL

© 2018 A. A. Aktanova[1]*, A. A. Ermakov[1], E. A. Pashkina[1,2]

**E-mail: reqiw_zar@mail.ru*
[1]FSBSI Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia;
[2]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Cucurbituril is a nanoscale cavitand used as a delivery system for various drug compounds, including platinum compounds. The effect of complexation with cucurbit[7]uril on the cytotoxic effect of carboplatin was investigated. Complexation of cucurbit[7]uril with platinum compounds leads to an increase in the cytotoxic effect on the B16 tumor line and does not affect the viability of peripheral blood mononuclear cells.

Key words: Cucurbit[n]uril, carboplatin, anticancer drugs, cytotoxicity, tumour cell lines

Authors:
Aktanova A. A., ✉ fifth-year student of the Faculty of Medicine and Prevention of the specialty of Medical Biophysics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;
630099, Novosibirsk, Yadrintsevskaya street, 14. **E-mail:** reqiw_zar@mail.ru;
Ermakov A. A., fifth-year student of the Faculty of Medicine and Prevention of the specialty of Medical Biophysics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;
Pashkina E. A., PhD, Researcher, Experimental and Clinical Immunology Laboratory of FSBSI Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia, ORCID: https://orcid.org/0000–0002–4912–5512, SPIN: 2279–9539.

РАЗРАБОТКА ДНК-ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИЧ-1

© 2018 г. Е. Б. Акулова[1]*, Б. В. Мурашев[2], С. В. Веревочкин[1], А. Э. Машарский[1], Р. И. Аль-Шехадат[1], В. А. Поддубный[3], О. В. Зозуля[3], Н. В. Востокова[3], А. П. Козлов[1,2]

**Email: akulova@hpb-spb.com*
[1]ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;
[2]Частное научно-исследовательское учреждение «Биомедицинский центр», Санкт-Петербург, Россия;
[3]ООО «Инновационная Фармацевтика» (Компания ИФАРМА), Москва, Россия

Получены результаты клинических испытаний I и II фазы, свидетельствующие, что ДНК-вакцина против ВИЧ/СПИД «ДНК-4» безопасна и хорошо переносится здоровыми добровольцами и пациентами с ВИЧ, получающими стабильную антиретровирусную терапию первой линии. Вакцина вызывает развитие ВИЧ-специфического Т-клеточного иммунного ответа у 100% вакцинированных. Терапевтическая ДНК-вакцинация, осуществляемая на фоне кАРТ, у ряда пациентов может приводить к разрушению латентных вирусных резервуаров, что сопровождается реактивацией провирусных геномов и/или освобождением латентных вирусных РНК.

Ключевые слова: ВИЧ, СПИД, ДНК-вакцина, клинические исследования, латентные вирусные резервуары, антиретровирусная терапия

DOI: 10.31857/S102872210002607-2

Авторы:
Акулова Е. Б., заместитель начальника лаборатории молекулярной биологии ВИЧ ФГУП «Гос.НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;
Email: akulova@hpb-spb.com;
Мурашев Б. В., к.б.н., с.н.с. ЧНИУ «Биомедицинский центр», Санкт-Петербург, Россия;
Веревочкин С. В., с.н.с. лаборатории молекулярной биологии ВИЧ ФГУП «Гос.НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

Машарский А. Э., к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной биологии ВИЧ ФГУП «Гос.НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

Аль-Шехадат Р. И., к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной биологии ВИЧ ФГУП «Гос.НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

Поддубный В. А., менеджер проектов ООО «Инновационная Фармацевтика» (Компания ИФАРМА), Москва, Россия;

Зозуля О. В., д.м.н., медицинский советник ООО «Инновационная Фармацевтика» (Компания ИФАРМА), Москва, Россия;

Востокова Н. В., к.м.н., исполнительный директор ООО «Инновационная Фармацевтика» (Компания ИФАРМА), Москва, Россия;

Козлов А. П., д.б.н., проф., начальник лаборатории молекулярной биологии ВИЧ ФГУП «Гос.НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России; директор ЧНИУ «Биомедицинский центр», Санкт-Петербург, Россия.

Введение. Со времени выделения СПИДа как самостоятельного заболевания в 1981 г. в мире, по оценкам ВОЗ, официально зарегистрировано около 60 миллионов ВИЧ-инфицированных человек, из них около 30 миллионов умерли от СПИДа.

Несмотря на огромные усилия мирового сообщества, пандемию ВИЧ-инфекции остановить не удается. Единственным доступным и эффективным способом терапии ВИЧ/СПИД является антиретровирусная терапия. Однако она не приводит к излечиванию, требует пожизненного применения и обладает рядом серьезных побочных эффектов. Разработка эффективных вакцин против ВИЧ/СПИД (как профилактических, так и терапевтических) является необходимым шагом для контроля эпидемии.

ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России совместно с Биомедицинским центром разработана ДНК-вакцина «ДНК-4», которая представляет собой смесь четырех плазмидных ДНК в изотоническом растворе хлорида натрия, которые, попадая в клетки вакцинируемого организма, синтезируют в них вирусные белки Nef, Gag, Pol (rt) и gp140 (Murashev et al., 2007).

В 2011 году вакцина «ДНК-4» успешно прошла I фазу клинических испытаний, в ходе которых были показаны ее безопасность и иммуногенность. Специфический Т-клеточный иммунный ответ развивался у всех иммунизированных людей. Среди участников испытаний была выявлена повышенная экспрессия цитокина TNFα в ответ на специфическую пептидную стимуляцию (Akulova et al., 2017). Аналогичные результаты были получены нами ранее на людях, в течение длительного времени имеющих высокий риск заражения, но остающихся неинфицированными (Murashev et al., 2012). В настоящее время вакцина «ДНК-4» завершила II фазу клинических испытаний, которые проводились в рамках протокола «Многоцентровое, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование безопасности, иммуногенности и подбора оптимальной дозировки вакцины ДНК-4 у пациентов с ВИЧ-1, получающих стабильную антиретровирусную терапию (АРТ) первой линии».

Цель. Оценка безопасности и иммуногенности различных режимов дозирования вакцины «ДНК-4» у пациентов с ВИЧ-1, получающих стабильную антиретровирусную терапию первой линии, оценка влияния вакцины «ДНК-4» на динамику вирусной нагрузки и уровень цитотоксических и хелперных Т-клеток.

Материалы и методы. В ходе исследования оценивалась безопасность различных режимов дозирования вакцины «ДНК-4» у пациентов с ВИЧ-1, получающих стабильную антиретровирусную терапию первой линии, на основании частоты и степени тяжести нежелательных явлений, зарегистрированных в течение всего периода исследуемой терапии и последующего наблюдения, по данным субъективных жалоб, физикального обследования, оценке жизненных показателей и лабораторных анализов. Для оценки иммуногенности изучался уровень цитотоксических ($CD3^+CD8^+$) и хелперных ($CD3^+CD4^+$) Т-клеток, динамика вирусной нагрузки, в том числе частота повышения вирусной нагрузки выше 50 копий/мл, так называемые «blips», которые связывают с формированием возвратной виремии и лекарственной устойчивости.

Результаты. В исследование были рандомизированы 54 пациента (17 пациентов в группу «ДНК-4» 0,25 мг, 17 пациентов в группу «ДНК-4» 0,5 мг и 20 пациентов в группу Плацебо). Пациенты каждой группы прошли четырехкратную иммунизацию в дни 0, 7, 11, 15, после которых наступал период наблюдения продолжительностью 22 недели.

Было показано, что вакцина «ДНК-4» безопасна и хорошо переносится ВИЧ-инфицированными пациентами, получающими стабильную АРТ. В ходе исследования не было зарегистрировано смертей или серьезных побочных эффектов. У четырех вакцинированных пациентов была обнаружена нейтропения и лейкопения. Местные реакции встречались у вакцинированных групп и группы плацебо с одинаковой частотой.

Мы обнаружили, что три участника исследования (в группах 0,25 мг и 0,5 мг) имели повышенную амплитуду “blips” (18000 копий/мл и 2800 копий/мл в группе 0,25 мг; 709 копий/мл в группе 0,5 мг), в то время как частота “blips” была одинаковой у вакцинированных и невакцинированных пациентов. Это может быть связано с реактивацией провирусных геномов и/или освобождением латентных вирусных РНК. Разрушение латентных вирусных резервуаров может являться следствием индукции клеточного иммунитета и экспрессии TNFα у вакцинированных пациентов (показано ранее).

Обсуждение/выводы. ДНК-вакцина против ВИЧ/СПИД «ДНК-4» безопасна и хорошо переносится здоровыми добровольцами и пациентами с ВИЧ, получающими стабильную антиретровирусную терапию первой линии. Вакцина вызывает развитие ВИЧ-специфического Т-клеточного иммунного ответа у 100% вакцинированных. Терапевтическая ДНК-вакцинация, осуществляемая на фоне АРТ, у ряда пациентов может приводить к разрушению латентных вирусных резервуаров. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, приводит ли ДНК-вакцинация (или повторная ДНК-вакцинация) на фоне АРТ к полному освобождению от ВИЧ-1 (eradication) и уничтожению латентных вирусных резервуаров у некоторых пациентов.

Информация об источниках финансирования. Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (государственный контракт).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Akulova E., Murashev B., Nazarenko O., Verevochkin S., Masharsky A., Krasnoselskih T., Lioznov D., Sokolovsky E. and Kozlov A. P.* Immune Responses Induced by Candidate Optimized HIV DNA Vaccine in Phase I Clinical Trial // Madridge Journal of Vaccines. 2017;1(1):35–44.
2. *Murashev B., Kazennova E., Kozlov A., Murasheva I., Dukhovlinova E., Galachyants Y., Dorofeeva E., Dukhovlinov I., Smirnova G., Masharsky A., Klimov N., Kozlov A. P.* Immunogenicity of candidate DNA vaccine based on subtype A of human immunodeficiency virus type 1 predominant in Russia // Biotechnol J. 2007 Jul;2(7):871–8.
3. *Murashev B. V., Nazarenko O. V., Akulova E. B., Artemyeva A. K., Verevochkin S. V., Shaboltas A. V., Skochilov R. V., Toussova O. V., Kozlov A. P.* The high frequency of HIV type 1-specific cellular immune responses in seronegative individuals with parenteral and/or heterosexual HIV type 1 exposure // AIDS Res Hum Retroviruses. 2012 Dec;28(12):1598–605. doi: 10.1089/AID.2011.0335.

DEVELOPMENT OF DNA VACCINE AGAINST HIV-1

© 2018 E. B. Akulova[1]*, B. V. Murashev[2], S. V. Verevochkin[1], A. E. Masharsky[1], R. I. Al-Shekhadat[1], V. A. Poddubny[3], O. V. Zozulya[3], N. V. Vostokova[3], A. P. Kozlov[1,2]

**Email: akulova@hpb-spb.com*

[1]State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia;

[2]The Biomedical Center, St. Petersburg, Russia;

[3]Limited Liability Company “Innovative Pharma”, Moscow, Russia

DNA vaccine against HIV/AIDS “DNA 4” is safe and well-tolerated for healthy volunteers and HIV-1 infected people receiving ART. The vaccine induced HIV-specific T cell immune responses in 100% of vaccinated people. The data suggest the possible influence of therapeutic DNA vaccination on viral reservoirs in some patients on HAART. This influence is associated with reactivation of proviral genomes and/or the release of latent viral RNAs.

Key words: HIV, AIDS, DNA-vaccine, clinical studies, latent viral reservoirs, antiretroviral therapy

Authors:
Akulova E. B., ✉ Deputy Head of the Laboratory of Molecular Biology of HIV, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia; **E-mail:** akulova@hpb-spb.com;
Murashev B. V., PhD, Senior researcher, the Biomedical Center, St. Petersburg, Russia;
Verevochkin S. V., Senior researcher of the Laboratory of Molecular Biology of HIV, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia;
Masharsky A. E., PhD, Leading researcher of the Laboratory of Molecular Biology of HIV, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia;
Al-Shekhadat R. I., PhD, Leading researcher of the Laboratory of Molecular Biology of HIV, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia;
Poddubnyy V. A., Project Manager, "Innovative Pharma" LLC, Moscow, Russia;
Zozulya O. V., MD, Medical Advisor, "Innovative Pharma" LLC, Moscow, Russia;
Vostokova N. V., MD, Executive Director, "Innovative Pharma" LLC, Moscow, Russia;
Kozlov A. P., Dr. Sc., prof., The Head of the Laboratory of Molecular Biology of HIV, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia; Director of The Biomedical Center, St. Petersburg, Russia.

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ КОНТАМИНАЦИИ БИОСРЕД МЕТАЛЛАМИ

© 2018 г. И. Н. Аликина*, К. Г. Старкова

**E-mail: oleg@fcrisk.ru*
ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, Россия

Исследование иммунной регуляции у детского населения с повышенным уровнем металлов в биосредах показало преимущественное изменение показателей гуморального иммунитета при снижении содержания сывороточных иммуноглобулинов IgG и IgM, возрастании уровня специфических антител IgE к марганцу, хрому, IgG к алюминию, свинцу, а также повышении продукции провоспалительного медиатора IL-1бета.

Ключевые слова: иммунная регуляция, специфические антитела, металлы

DOI: 10.31857/S102872210002608-3

Адрес: 614045, Пермь, ул. Монастырская, 82, Аликина Инга Николаевна.
Тел.: (342) 236–39–30, **E-mail:** oleg@fcrisk.ru;
Авторы:
Аликина И. Н., м. н. с. отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, Россия, ORCID: 0000–0002–2057–9828;
Старкова К. Г., к. б. н., заведующая лабораторией иммунологии и аллергологии ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», Пермь, Россия, ORCID: 0000–0002–5162–9234.

Введение. Система иммунной регуляции обеспечивает устойчивость организма к измененным условиям существования, определяя адаптационные резервы и поддерживая постоянство внутренней среды. При этом нарушения функциональных показателей иммунной реактивности, вызванные супрессией или чрезмерной активацией под воздействием контаминантной нагрузки, способны приводить к развитию патологических состояний, мониторинг которых необходим на ранних стадиях на основе индикаторных иммунологических критериев [1–4].

Цель работы – исследовать особенности системы иммунной регуляции у детского населения, проживающего в условиях химического загрязнения металлами с повышенным уровнем контаминации биосред.

Материалы и методы. Обследовано детское население в возрасте 4–7 лет, постоянно проживающее в крупном промышленном центре Красноярского края в условиях техногенного загрязнения воздушной среды города, 60 детей составили группу наблюдения. Группа сравнения была представлена 30 детьми из «условно чистого» района Красноярского края. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, соматической заболеваемости.