

Научная статья

УДК 616.5-006.3.04-632.934.3: 612.08

DOI: 10.17816/pmj403146-151

## ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТВОРА ПРИРОДНОГО ВЕЩЕСТВА G-01 НА ПРИМЕРЕ САРКОМЫ М-1 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АДЬЮВАНТА

**Ф.З. Мирсаева<sup>1</sup>, Р.М. Гарайшин<sup>1\*</sup>, Ш.Р. Кзыргалин<sup>1</sup>, Р.Р. Китапова<sup>1</sup>,  
Д.А. Костромина<sup>2</sup>, Д.Р. Гарайшина<sup>1</sup>, Т.Р. Залеев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Бакирский государственный медицинский университет, г. Уфа,

<sup>2</sup>Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Россия

## ANTITUMOR ACTIVITY OF SOLUTION OF NATURAL SUBSTANCE G-01 AT THE EXAMPLE OF SARCOMA M-1 WHEN USING ADJUVANT

**F.Z. Mirsaeva<sup>1</sup>, R.M. Garaishin<sup>1\*</sup>, Sh.R. Kzyrgalin<sup>1</sup>, R.R. Kitapova<sup>1</sup>,  
D.A. Kostromina<sup>2</sup>, D.R. Garaishina<sup>1</sup>, T.R. Zaleev<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa,

<sup>2</sup>Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

---

**Цель.** Изучить свойства раствора G-01 с адьювантом на основе гидроксида алюминия при однократном введении, изменяя концентрацию раствора.

**Материалы и методы.** На модели перевивной опухоли (саркома М-1) показана противоопухолевая активность различных концентраций раствора природного происхождения G-01 с наличием адьюванта.

---

© Мирсаева Ф.З., Гарайшин Р.М., Кзыргалин Ш.Р., Китапова Р.Р., Костромина Д.А., Гарайшина Д.Р., Залеев Т.Р., 2023  
тел. +7 917 794 52 79

e-mail: garaishin@list.ru

[Мирсаева Ф.З. – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии; Гарайшин Р.М. (\*контактное лицо) – ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, кандидат медицинских наук, ORCID: 0000-0001-6690-4086; Кзыргалин Ш.Р. – ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, кандидат медицинских наук, ORCID: 0000-0001-9721-108X; Китапова Р.Р. – доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, кандидат фармакологических наук, ORCID: 0000-0001-9911-5665; Костромина Д.А. – врач-онколог, ORCID: 0000-0002-3076-850X; Гарайшина Д.Р. – студентка IV курса педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-9971-071x; Залеев Т.Р. – студент IV курса лечебного факультета].

© Mirsaeva F.Z., Garaishin R.M., Kzyrgalin Sh.R., Kitapova R.R., Kostromina D.A., Garaishina D.R., Zaleev T.R., 2023  
tel. +7 917 794 52 79

e-mail: garaishin@list.ru

[Mirsaeva F.Z. – MD, PhD, Professor of the Department of Surgical Dentistry; Garaishin R.M. (\*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy, ORCID: 0000-0001-6690-4086; Kzyrgalin Sh.R. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy, ORCID: 0000-0001-9721-108X; Kitapova R.R. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology with Course of Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0001-9911-5665; Kostromina D.A. – oncologist, ORCID: 0000-0002-3076-850X; Garaishina D.R. – fourth-year student, Pediatric Faculty, ORCID: 0000-0002-9971-071x; Zaleev T.R. – fourth-year student, Medical Faculty].

**Результаты.** Установленная перспектива использования раствора G-01 в медицине как профилактическое средство. С целью исследования свойств раствора G-01 с адьювантом на основе гидроксида алюминия при однократном введении, изменяя концентрацию раствора, нами выявлено, что на один и тот же антиген можно индуцировать иммунный ответ разной интенсивности в зависимости от дозы и кратности вводимого антигена.

**Выводы.** В нашем исследовании, изучившим воздействие раствора G-01 на организм беспородных белых крыс-альбиносов линии Wistar в разных концентрациях выявлена оптимальная 15%-ная концентрация раствора G-01 обладающая выраженным влиянием на иммунную систему, вызывающая наибольшую противоопухолевую активность.

**Ключевые слова.** G-01, перевивная опухоль, Саркома М-1, адьювант.

**Objective.** To study the properties of the G-01 solution with an aluminum hydroxide-based adjuvant singly injected, while changing the concentration of the solution.

**Materials and methods.** The model of a transfused tumor (Sarcoma M-1) shows the antitumor activity of various concentrations of a solution of natural origin G-01 with the presence of an adjuvant.

**Results.** The prospect of using G-01 solution in medicine as a preventive agent was established. To study the properties of a solution of G-01 with an adjuvant based on aluminum hydroxide singly injected, we found while changing the concentration of the solution that an immune response of different intensity can be induced to the same antigen, depending on the dose and multiplicity of the administered antigen.

**Conclusions.** In our study, which investigated the effect of G-01 solution on the body of mongrel albino white rats of the "Wistar" line in different concentrations, an optimal 15 % concentration of G-01 solution was found to have a pronounced effect on the immune system, causing the greatest antitumor activity.

**Keywords.** G-01, transfused tumor, sarcoma M-1, adjuvant.

## ВВЕДЕНИЕ

Адьюванты в иммунологии часто используются для модификации или усиления действия вакцины путем стимулирования иммунной системы к более энергичному реагированию на вакцину и, таким образом, обеспечения повышенного иммунитета к определенному заболеванию. Адьюванты выполняют эту задачу, имитируя специфические наборы эволюционно консервативных молекул, так называемые ассоциированные с патогеном молекулярные структуры [1; 2]. Основное свойство большинства адьювантов – это способность адсорбировать антиген на своей поверхности и длительное время сохранять в организме, что увеличивает продолжительность его влияния на иммунную систему, а также неспецифически усиливает фагоцитоз [3; 4].

Потребность в специфически направленной регуляции защитных функций иммунной системы имеется в различных

областях медицины. Актуальным является поиск биологически активных веществ и создание на их основе лекарственных препаратов, оказывающих свое воздействие как через стимуляцию, так и через подавление иммунных реакций организма [5; 6].

Большой интерес представляет использование гаптенов, как правило, не обладающих антигенными свойствами, с адьювантами, изучение их совместного влияния на иммунный ответ организма. Исходя из вышеперечисленного, мы предположили, что вещество природного происхождения G-01с адьювантом может усилить адаптивный иммунитет для профилактики развития опухолевого процесса [7–9] и позволит использовать раствор G-01 в меньшем объеме.

*Цель исследования* – изучить свойства раствора G-01 с адьювантом на основе гидроксида алюминия при однократном введении, изменяя концентрацию раствора.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование выполнено на базе Научно-исследовательского института онкологии Башкирского государственного медицинского университета. Опыты проведены на разнополых беспородных белых крысах-альбиносах линии Wistar. Вес животных составил от 200 до 250 г, без разделения по полу. Саркома М-1 является удобной моделью для изучения влияния различных веществ на рост опухоли (солидная структура, относительно медленный рост, высокая частота перевиваемости). Штамм опухоли саркомы М-1 приобретен в лаборатории комбинированной терапии опухолей, Банке опухолевых штаммов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Животных содержали в стандартных условиях на естественном питании в соответствии с действующими нормами содержания экспериментальных животных. Все манипуляции на животных проводили согласно международным этическим и научным стандартам планирования и выполнения исследований на животных [10; 11].

Как средство воздействия на животных использовались 5%- и 15%-ные растворы моносахарида – гексозы. Рабочий шифр: G-01. В качестве адъюванта нами использовался гидроксид алюминия.

Адъювант и средство воздействия разводились в пропорциях 1:1 и вводились подкожно в количестве 0,3 мл. По внешнему виду растворы представляют собой слегка помутневшую жидкость из-за мелких частиц алюминия, частично выпадающих в осадок.

Животных разделили на три группы: 1-я группа – 10 крыс (получивших 15%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 2-я группа – 9 крыс (получивших 5%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 3-я группа – 10 крыс (контрольная – не получившая терапии раствором G-01с адъювантом в различных концен-

трациях). Опухоль в группе контроля прививалась в 100 % случаев.

Полученные в ходе исследования медико-биологические данные обрабатывались с применением программы Statistica 7 (Stat Soft) версии 6.0 Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов – точного критерия Фишера (для малых групп).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование иммунного ответа – сложный физиологический процесс, требующий включения в работу многих систем организма на клеточном и органном уровне.

Спустя месяц после курса терапии 5%- и 15%-ными растворами G-01, взрослым особям произведена перевивка саркомы М-1. В группах контроля опухоль привилась в 100 % случаев (рис. 1, 2), гибель животных произошла в течение четырех месяцев (рис. 3).

Выраженным противоопухолевым эффектом обладал 15%-ный раствор G-01 с адъювантом, вводимый в количестве 0,3 мл п/к. В опытной группе, состоящей из 10 животных, через две недели рост опухоли обнаружен у одной особи, еще через неделю у данной особи произошла регрессия опухоли.

В опытной группе, получившей 5%-ный раствор G-01 с адъювантом в количестве 0,3 мл п/к, состоящей из 9 особей, обнаружен рост опухоли у 4 животных из 10. Через 1,5 месяца после прививки у всех 4 особей произошло отторжение привитой саркомы М-1 (рис. 4).

Полученные нами данные показывают возможность использования гаптенов в сочетании с адъювантами. В медицинской практике адъюванты используются в основном в составе вакцин [12; 13]. Проведенное нами исследование может помочь расширить диапазон изучения и применения адъювантов в практической медицине.



*Рис. 1. Животные в возрасте 2,5 месяца, перед прививкой саркомы М-1*



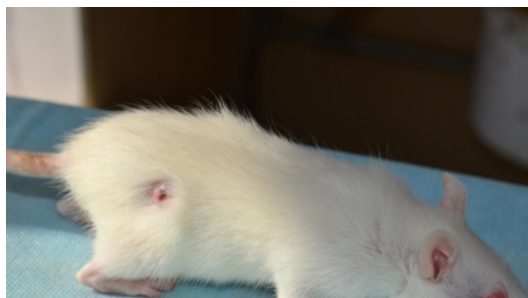
*Рис. 2. Контрольная группа животных через три недели после прививки саркомы М-1. Частота прививки опухоли равна 100 %*



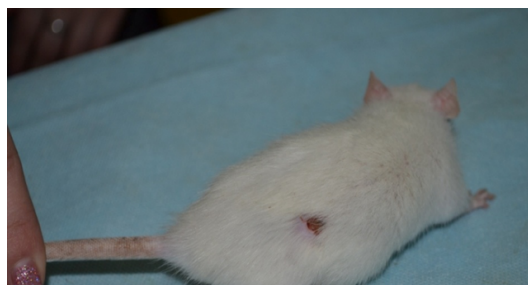
*Рис. 3. Контроль на 53-и сутки после прививки саркомы М-1*



*а*



*б*



*в*



*г*

*Рис. 4. 31–47-е сутки после трансплантации саркомы М-1 (а–г)*

Задача адъюванта – усилить иммунный ответ на заданный антиген. В нашем исследовании воздействия раствора G-01 на организм беспородных белых крыс-альбиносов линии Wistar в разных концентрациях выявлена оптимальная 15%-ная концентрация раствора G-01, обладающая выраженным влиянием на иммунную систему, вызывающая наибольшую противоопухолевую активность.

### ВЫВОДЫ

1. В данном эксперименте рост опухоли в 100 % случаев в группе контроля позволяет судить о воздействии раствора природного происхождения G-01 на рост и развитие опухоли в экспериментальных группах.

2. При однократном введении, изменяя концентрацию раствора, выявлено, что на один и тот же антиген можно индуцировать иммунный ответ разной интенсивности в зависимости от дозы и кратности вводимого антигена.

3. После введения 5%- и 15 %-ного растворов G-01 не наблюдались побочные эффекты в виде выпадения волос, изменения окраса волос, снижения аппетита или полового влечения, изменения поведения животных в виде депрессии или повышенной активности в течение всего лабораторного эксперимента.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Trisha Greenhalgh the basics EVIDENCE – BASED MEDICINE Translated from English. Edited by akad. RAS I.N. Denisova, K.I. Saitkulova, V.P. Leonova. 4th edition, revised and expanded 2018.

2. Черешнев В.А., Родионов С.Ю., Черкасов В.А., Малютина Н.Н., Орлов О.А. Альфа-фетопротеин. Екатеринбург: УрО РАН 2004; 376.

3. Кокорин И.Н., Пыцкий В.И. Адъюванты. Большая медицинская энциклопедия: в 30 т. Гл. ред. Б.В. Петровский. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия 1974; 1: А – Антибиотики: 576.

4. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина 2000; 432.

5. Ярилин А.А. Основы иммунологии: учебник. М.: Медицина 1999; 608.

6. Devita V., Lawrence T., Rosenberg S. Cancer: principles & practice of oncology: primer of the molecular biology of cancer. Medicine 2018; 30 December.

7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009; 352.

8. Мейл Д. Иммунология: пер. с англ. М.: Логосфера 2007; 568.

9. Трещалина Е.М. Противоопухолевая активность веществ природного происхождения. М.: Практическая медицина 2005; 270.

10. Kozlov V.G., Ozherelkov S.V., Sanin A.V., Kozhevnikova T.N. Adjuvants in modern medicine and veterinary. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2014; 1: 91–101.

11. Модели и методы экспериментальной онкологии. Под ред. А.Д. Тимофеевского. М.: Медгиз, 1960; 246.

12. Руководство по адъювантам в вакцинах для использования человеком.

13. Gavin A.L., Hube K., Duong B., Ota T., Martin S., Boytler B., Nemaży D. Adjuvant-enhanced antibody responses in the absence of toll-like receptor signaling. The science 2006; 314 (5807): 1936–1938.

### REFERENCES

1. Trisha Greenhalgh the basics EVIDENCE – BASED MEDICINE Translated from English. Edited by akad. RAS I.N. Denisova, K.I. Saitkulova, V.P. Leonova. 4th edition, revised and expanded 2018.

2. Chereshev V.A., Rodionov S.Yu., Cherkasov V.A., Malyutina N.N., Orlov O.A. Alpha-fetoprotein. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences 2004; 376 (in Russian).
  3. Kokorin I.N., Pytsky V.I. Adjuvants. Big medical encyclopedia: in 30 t. / ch. ed. B.V. Petrovsky. 3rd ed. Moscow: Soviet Encyclopedia, 1974; 1: A – Antibiosis: 576 (in Russian).
  4. Khaitov R.M., Ignatieva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. Moscow: Medicine 2000; 432 (in Russian).
  5. Yarilin A.A. Fundamentals of Immunology: Textbook. Moscow: Medicine 1999; 608 (in Russian).
  6. Devita V., Lawrence T., Rosenberg S. Cancer: principles & practice of oncology: primer of the molecular biology of cancer. Medicine 2018; 30 December.
  7. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Yarilin A.A. Guidelines for clinical immunology. Moscow: GEOTAR-Media 2009; 352 (in Russian).
  8. Mail D. Immunology. Translated from English. Moscow: Logosphere 2007; 568 (in Russian).
  9. Treshchalina E.M. Antitumor activity of substances of natural origin. Moscow: LLC Practical medicine 2005; 270 (in Russian).
  10. Kozlov V.G., Ozherelkov S.V., Sanin A.V., Kozhevnikova T.N. Adjuvants in modern medicine and veterinary. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2014; 1: 91–101 (in Russian).
  11. Models and methods of experimental oncology. Edited by A.D. Timofeevsky. Moscow, Medgiz 1960; 246 (in Russian).
  12. Guide to adjuvants in vaccines for human use (in Russian).
  13. Gavin A.L., Hube K., Duong B., Ota T., Martin S., Boytler B., Nemaży D. Adjuvant-enhanced antibody responses in the absence of toll-like receptor signaling. *The science* 2006; 314 (5807): 1936–1938.
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Вклад авторов** равноценен.
- Поступила: 24.03.2023  
Одобрена: 15.04.2023  
Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Противоопухолевая активность раствора природного вещества G-01 на примере саркомы M-1 с использованием адъюванта / Ф.З. Мирсаева, Р.М. Гарайшин, Ш.Р. Кзыргалин, Р.Р. Китапова, Д.А. Костромина, Д.Р. Гарайшина, Т.Р. Залеев // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 146–151. DOI: 10.17816/pmj403146-151

Please cite this article in English as: Mirsaeva F.Z., Garaishin R.M., Sh.R. Kzyrgalin, Kitapova R.R., Kostromina D.A., Garaishina D.R., Zaleev T.R. Antitumor activity of solution of natural substance G-01 at the example of Sarcoma M-1 when using adjuvant. Perm Medical Journal, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 146-151. DOI: 10.17816/pmj403146-151