

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА, ПОЛУЧЕННОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ СЛИТЫХ БЕЛКОВ: ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ**

**С.Г. Гамалей, Г.Г. Шими́на, Т.И. Еси́на, Е.А. Волосникова,  
О.В. Симакова, Т.Г. Ядренкина, Е.Д. Даниленко**

*Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия*

Препараты на основе гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) применяются в клинической практике для стимуляции гемопоэза при угнетении миелоидного ростка, вызванного инфекциями и терапией онкологических заболеваний, а также при трансплантации костного мозга [1]. Клиническое использование препаратов рекомбинантного человеческого ГМ-КСФ (рчГМ-КСФ) ограничено низкой продуктивностью штаммов-продуцентов. Для решения этой проблемы в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора с использованием технологии слитых белков был сконструирован новый штамм-продуцент рчГМ-КСФ [2]. Было показано, что применение данной технологии позволяет получать белок рчГМ-КСФ с высоким выходом (до 8 мг/г влажной биомассы) и чистотой более 95%. На модели миелосупрессии мышей было показано, что рчГМ-КСФ, полученный из данного продуцента, обладает высокой гемостимулирующей активностью, которая выражается в повышении как относительного, так и абсолютного числа сегментоядерных нейтрофилов периферической крови [2].

**Цель работы** – оценить гемостимулирующую активность и фармакологическую безопасность лекарственной формы (ЛФ) рчГМ-КСФ, полученной на основе рчГМ-КСФ из нового штамма-продуцента.

**Материалы и методы.** Препарат ЛФ получали смешением растворов белка рчГМ-КСФ и вспомогательных компонентов (Трис(гидроксиметил) аминометан и D-маннит) в ламинарном боксе с соблюдением правил асептики. Содержание белка с молекулярной массой 15,4 кДа в ЛФ рчГМ-КСФ составляло 149 мкг/мл, содержание маннита – 46,74 мг/мл.

Гемопоэзстимулирующую активность препарата определяли на модели миелосупрессии, вызванной однократным внутрибрюшинным введением мышам линии СВА циклофосфида (ЦФ) в дозе 200 мг/кг. На протяжении 4-х суток после введения ЦФ животным 1 раз в день подкожно вводили ЛФ рчГМ-КСФ в дозе 90 мкг/кг, которая ранее была определена как эффективная [3]. По окончании введения стандартными методами оценивали гематологические показатели крови мышей.

Фармакологическую безопасность ЛФ рчГМ-КСФ оценивали на самцах и самках мышей CD-1 при четырехкратном ежедневном введении в дозе 1,8 мкг/мышь, подкожно. Мышам контрольной группы вводили эквивалентное количество физиологического раствора по аналогичной схеме.

**Результаты исследования.** Четырехкратное введение ЛФ рчГМ-КСФ в дозе 90 мкг/кг приводило на 5 суток после введения ЦФ к повышению абсолютного числа сегментоядерных нейтрофилов крови мышей в 2,1 раза по сравнению с контролем.

Препарат ЛФ рчГМ-КСФ при 4-кратном введении в дозе 1,8 мкг/мышь не приводил к гибели животных, изменению их внешнего вида и поведения. Показатели массы тела, динамика ее прироста, температура тела и гематологические показатели крови мышей опытных групп не отличались от показателей контрольной группы в течение всего периода и 7 суток после окончания введения. Отсутствие существенных изменений уровня маркерных биохимических показателей крови свидетельствует о том, что препарат не оказывал влияния на структуру и функцию сердца, печени, почек, интенсивность белкового, липидного и углеводного обменов. Патоморфологическое исследование не выявило токсического влияния ЛФ рчГМ-КСФ на структуру внутренних органов мышей.

Таким образом, показано, что лекарственная форма рчГМ-КСФ, полученного из нового штамма-продуцента, обладала гемопоэзстимулирующей активностью и не проявляла токсических свойств.

***Исследование проведено в рамках работ по выполнению государственного задания  
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, тема ГЗ-39/21***

**Литература**

1. Dale D.C., Crawford J., Klippel Z. et al. A systematic literature review of efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim // *Supportive Care in Cancer*. 2018. Vol. 26. № 1. P. 7–20.
2. Волосникова Е.А., Волкова Н.В., Гогина Я.С. и др. Получение и характеристика рекомбинантного интерферона человека в клетках *Escherichia coli* // *Биотехнология*. 2025. Т. 41. № 1. С. 69–77.
3. Шими́на Г.Г., Батенева А.В., Гамалей С.Г. и др. Применение рекомбинантных интерферонов в терапии вирусных инфекций // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020. Т. 20. № 4. С. 268–276.