

ПРОГРАММА НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

по образовательной программе Медицина

Научно-образовательный центр хирургии им.проф.Цой Г.В.

Тема исследования: *Разработка методов доставки иммунохимиопрепаратов на основе аутологичных эритроцитарных теней в органы мишени*

Актуальность исследования (указать НТП, ПЦФ):

Современная химиотерапия злокачественных новообразований ограничена низкой селективностью и выраженной системной токсичностью цитостатиков. Одним из наиболее эффективных, но токсичных препаратов остаётся 5-фторурацил (5-ФУ), широко применяемый при опухолях желудочно-кишечного тракта, молочной железы, головы и шеи. Его клиническое использование осложняется кардиотоксичностью, миелосупрессией и поражением слизистых, что связано с неспецифическим распределением и быстрым выведением препарата.

Для преодоления этих ограничений необходимо создание систем таргетной доставки, обеспечивающих селективное пролонгированное накопление противоопухолевых средств с созданием высокой терапевтической концентрации препарата в тканях-мишенях при снижении системных побочных эффектов. Перспективным направлением является применение аутологичных эритроцитарных теней - лишённых содержимого, но сохранивших мембрану эритроцитов, обладающих высокой биосовместимостью. Эритроцитарные тени, доставляя иммунохимиопрепараты в печень, способствуют постепенному формированию высокой пролонгированной терапевтической концентрации в её тканях. Эти структуры способны инкапсулировать противоопухолевые препараты, повышая их устойчивость, эффективность и безопасность. Установлено, что эритроцитарные фармакоциты (эритроциты, нагруженные лекарственным веществом) обеспечивают селективное накопление препарата в тканях печени, при этом значительно снижая системную токсичность. Благодаря такому механизму, даже при многократном снижении дозы сохраняется высокая концентрация лекарственного средства в органах-мишенях, что открывает перспективы для более безопасной и эффективной терапии.

Цель исследования - разработка и экспериментальная оценка методов включения и доставки 5-фторурацила в органы-мишени (печень, желчный пузырь, селезенка, почки, головной мозг) с использованием эритроцитарных аутологичных теней.

Основные задачи:



1. Создание аутологичной клеточной транспортной системы с использованием эритроцитов для таргетной доставки иммунохимиопрепаратов.
2. Изучение биофармацевтических характеристик создаваемой клеточной транспортной системы (включение, высвобождение, стабильность).
3. Оценка фармакокинетики, биосовместимости и токсичности использования эритроцитарных теней с противоопухолевыми препаратами.

Методы исследования: изучение возможностей включения противоопухолевых препаратов в эритроцит тени методом гипосмотического гемолиза. инкапсуляцию иммунохимиопрепаратов, спектрофотометрический и хроматографический анализ, фармакокинетические исследования на животных моделях, а также статистическую обработку данных. Мы планируем изучить процессы инкапсуляции иммунохимиопрепаратов в эритроцитарные тени, а также их поведение, стабильность и фармакокинетические характеристики. С этой целью предполагается использование спектрофотометрических, хроматографических и фармакокинетических методов анализа для оценки:

- эффективности инкапсуляции препаратов в эритроцитарные тени;
- динамики высвобождения и сохранности иммунохимиопрепаратов при различных условиях хранения;
- изменения структуры и свойств эритроцитарных теней в процессе инкапсуляции и хранения;
- характеристик распределения и накопления инкапсулированных препаратов в тканях.

Таким образом, исследование позволит определить оптимальные условия инкапсуляции и хранения, а также понять динамику состояния иммунохимиопрепаратов в составе эритроцитарных теней для последующего повышения эффективности и безопасности таргетной терапии.

Научная новизна проекта заключается в разработке новой системы органо-мишенивой доставки иммунохимиопрепаратов на основе аутологичных эритроцитарных теней. Впервые будут получены экспериментальные данные о фармакокинетике и тканевом распределении 5-ФУ при доставке с помощью модифицированных эритроцитов. Ожидается выявление закономерностей, определяющих скорость высвобождения, биосовместимость и пролонгированное действие препаратов. Разрабатываемая технология позволит формировать основу для персонализированной химиотерапии с минимизацией токсичности.

Практическая значимость исследования заключается в создании безопасной и эффективной платформы для таргетной доставки противоопухолевых средств. Использование аутологичных эритроцитарных теней обеспечивает:

- повышение терапевтической концентрации препаратов в печени и селезёнке;
- снижение системной токсичности и побочных эффектов;
- возможность индивидуализации лечения;
- потенциал внедрения в клиническую практику в рамках трансляционной медицины.

Ожидается, что результаты исследования будут способствовать развитию отечественных технологий направленной доставки лекарственных средств, укреплению кадрового и научно-технического потенциала в области биомедицинской инженерии и фармакологии, а также повышению конкурентоспособности казахстанских научных коллективов. Полученные данные могут стать основой для разработки новых



лекарственных форм и коммерциализации инновационных терапевтических решений, направленных на повышение эффективности и безопасности противоопухолевой терапии.

Проект выполняется в инициативном порядке в 2026–2028 гг. и включает этапы разработки, экспериментальной апробации и анализа результатов.

Ожидаемый итог - создание экспериментально подтверждённой технологии доставки иммунохимопрепаратов с использованием аутологичных эритроцитарных теней, обладающей потенциалом трансляции в клиническую практику и значением для развития персонализированной онкотерапии в Республике Казахстан.

Цель исследования:

Изучить возможность инкапсуляции иммунохимопрепаратов в эритроцитарные тени и разработать методологию их создания. Определить особенности поведения инкапсулированных препаратов — их стабильность, динамику высвобождения, влияние на клеточную структуру и фармакокинетические параметры. Исследование направлено на выявление оптимальных условий, при которых достигается пролонгированное накопление препаратов в тканях-мишенях и снижение системной токсичности.

Научная новизна:

1. Предпосылки к разработке проекта

Современная онкология характеризуется интенсивным развитием методов химио- и иммунотерапии, направленных на повышение выживаемости и качества жизни пациентов. Однако большинство противоопухолевых препаратов обладают выраженной системной токсичностью, что ограничивает их терапевтическое применение и снижает пятилетнюю выживаемость пациентов. Особенно выраженные побочные эффекты наблюдаются со стороны печени, почек и кроветворной системы.

Одним из перспективных направлений современной биомедицины является создание систем таргетной доставки лекарственных средств, способных снижать системное воздействие препаратов при сохранении их терапевтической активности. В этом контексте эритроцитарные тени представляют собой уникальную биосовместимую систему для инкапсуляции противоопухолевых агентов. Они обладают естественной способностью циркулировать в организме без иммунного распознавания, а их мембраны обеспечивают контролируемое высвобождение инкапсулированных веществ.

Ранее были проведены предварительные исследования по инкапсуляции низкомолекулярных соединений в эритроцитарные тени, что подтвердило их высокую стабильность и потенциал в качестве систем доставки. Настоящий проект является логическим продолжением данных работ и направлен на углублённое изучение поведения противоопухолевых препаратов, заключённых в эритроцитарные тени, с использованием спектрофотометрических, хроматографических и фармакокинетических методов анализа.

2. Обоснование научной новизны проекта и обзор предшествующих исследований

Системы доставки на основе эритроцитов (erythrocyte-based drug delivery systems, EBDDS) становятся одним из перспективных направлений современной биофармакологии.

Эритроциты обладают рядом уникальных свойств: высокой биосовместимостью,



длительным временем циркуляции в кровотоке, способностью транспортировать разнообразные терапевтические агенты, включая малые молекулы, нуклеиновые кислоты, антитела и наночастицы [1,2]. Обзорные публикации последних лет подчёркивают, что, несмотря на активное развитие этой технологии, её применение в онкологии остаётся преимущественно на стадии экспериментальных и доклинических исследований [3]. Методические обзоры описывают различные методы инкапсуляции лекарственных веществ в эритроциты, включая гипоосмотическую обработку, электропорацию и использование биополимерных модификаторов, а также фармакокинетические характеристики таких систем [4,5]. В то же время большинство работ сосредоточено на антибактериальных, противовоспалительных или гормональных препаратах. Использование эритроцитов в качестве носителя противоопухолевых агентов остаётся ограниченным, особенно в части анализа морфофункциональных изменений мембран и оптимизации контроля высвобождения активного вещества. Важным пробелом является также ограниченное количество исследований, адаптированных к условиям лабораторий стран с ограниченными ресурсами, где климатические и логистические особенности могут влиять на стабильность и хранение эритроцитарных систем [1–5]. Эти наблюдения определяют необходимость разработки локально адаптированных биотехнологических платформ для доставки противоопухолевых препаратов.

2.1. Состояние исследований в Республике Казахстан

В Казахстане направление эритроцитарных систем доставки развивается крайне медленно. Публикации и проекты отечественных исследовательских центров, включая Назарбаев Университет, преимущественно сосредоточены на инкапсуляции антибиотиков и гепатопротекторов для терапии септических осложнений и печёночной недостаточности [6]. Эти работы демонстрируют возможность создания биосовместимых носителей на основе аутологичных эритроцитов, но их использование в онкологической фармакологии не изучалось.

Обзорные публикации казахстанских авторов по системам доставки указывают на потенциал эритроцитарных платформ, однако прикладные исследования с фокусом на противоопухолевые препараты и оценку структурных изменений мембран эритроцитов остаются практически отсутствующими [6,7]. Кроме того, существующие разработки касаются преимущественно синтетических наночастиц, что ограничивает возможности для создания безопасных и биосовместимых носителей с длительной циркуляцией в кровотоке [8].

Таким образом, направление эритроцитарных систем доставки противоопухолевых агентов в Казахстане фактически не представлено, что создаёт существенный научный и практический пробел и определяет актуальность предлагаемого проекта.

Научная новизна проекта заключается в следующем:

1. Разработка новой системы доставки противоопухолевых препаратов на основе эритроцитарных систем. Предполагается создание стабильной биологической платформы, обеспечивающей пролонгированное и контролируемое высвобождение активного вещества.



2. Изучение влияния инкапсуляции на морфофункциональные характеристики мембран эритроцитов. Исследование позволит впервые в отечественной практике установить взаимосвязь между процессом загрузки препарата и структурными изменениями мембраны.
3. Комплексная оценка фармакокинетики и биораспределения противоопухолевых препаратов в эритроцитарной системе. Впервые в условиях Казахстана планируется провести анализ динамики концентраций препарата в плазме и тканях с использованием хроматографических и спектрофотометрических методов.
4. Оценка гепатотоксичности и системной токсичности инкапсулированных препаратов. Это позволит получить новые данные о механизмах защиты тканей печени и других органов при использовании эритроцитарных носителей.
5. Разработка технологической схемы получения и хранения эритроцитарной системы доставки. Впервые будет сформирована методология, адаптированная к местным лабораторным условиям и ресурсам.

Таким образом, проект впервые объединяет подходы клеточной биологии, биофизики, фармакокинетики и биотехнологии для решения одной из ключевых задач современной онкофармакологии - снижения системной токсичности противоопухолевых препаратов при сохранении их эффективности.

3. Научные и технологические нужды, значимость проекта

Современная медицинская практика Казахстана нуждается в инновационных терапевтических решениях, способных повысить эффективность лечения онкологических заболеваний при снижении токсичности. Применяемые сегодня схемы химиотерапии часто вызывают серьёзные побочные эффекты, что требует разработки безопасных форм доставки лекарственных средств.

Реализация проекта отвечает этим вызовам и имеет потенциал значимого вклада в следующие направления:

Научное: развитие отечественной школы в области биоинженерии и клеточных технологий, формирование новых методологических подходов к исследованию эритроцитарных систем.

Медицинское: возможность создания отечественных прототипов биосовместимых носителей для противоопухолевых препаратов, адаптированных под особенности фармакогенетики населения Казахстана.

Социальное: снижение числа осложнений химиотерапии и повышение качества жизни пациентов.

Экономическое: снижение расходов системы здравоохранения на лечение токсических осложнений и импортозамещение дорогостоящих зарубежных аналогов.

Результаты проекта также могут быть применимы для разработки систем доставки других классов препаратов — противовоспалительных, антибактериальных, гормональных, что делает данное направление **междисциплинарным и масштабируемым**.

4. Влияние проекта и ожидаемые эффекты

Реализация проекта позволит:

- сформировать научно обоснованные принципы использования эритроцитарных теней в качестве биологических носителей противоопухолевых препаратов;
- повысить уровень фундаментальных знаний о взаимодействии лекарств с клеточными мембранами;



- создать предпосылки для внедрения разработанных технологий в клиническую практику.

Ожидаемые научные эффекты:

- публикации в высокорейтинговых журналах, включённых в базы Scopus и WoS;
- подготовка методических рекомендаций по получению и анализу эритроцитарных систем доставки;
- создание экспериментальной модели фармакокинетического анализа инкапсулированных препаратов.

Ожидаемые социально-экономические эффекты:

- улучшение показателей выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями;
- сокращение длительности и стоимости курсов химиотерапии;
- расширение возможностей отечественных лабораторий для проведения передовых биомедицинских исследований.

Принципиальные отличия проекта от существующих аналогов:

- использование собственных эритроцитарных теней в качестве природного носителя, полностью совместимого с организмом человека;
- комплексное изучение не только фармакокинетики, но и структурных изменений мембран, что ранее не рассматривалось в рамках региональных исследований;
- разработка адаптированной технологической схемы получения и хранения эритроцитарной системы в условиях казахстанских биомедицинских центров.

Уровень

техники:

В отличие от существующих нанокапсульных и липосомальных форм доставки, эритроцитарные системы не требуют синтетических компонентов, обеспечивают биodeградацию без токсических метаболитов и демонстрируют значительно большую продолжительность циркуляции в кровотоке. Ожидаемый уровень технологической готовности разработки после завершения проекта — TRL 3, что создаёт возможности для перехода к доклиническим испытаниям.

5. Взаимосвязь с ранее проведёнными исследованиями

Проект продолжает направление исследований, начатое заявителем ранее в области клеточных систем доставки и фармакокинетики биологически активных веществ. Предварительные данные показали возможность инкапсуляции низкомолекулярных соединений в эритроцитарные тени при сохранении их структурной целостности. Настоящий проект развивает эти результаты, расширяя их на класс противоопухолевых препаратов и дополняя комплексным физико-химическим и морфологическим анализом.

Основное отличие — переход от концептуальной демонстрации возможности инкапсуляции к **прикладной биотехнологической системе доставки** с оценкой токсичности, стабильности и кинетики действия.

6. Итоговое значение проекта

В результате выполнения проекта будет создана **новая отечественная биосовместимая система доставки противоопухолевых препаратов на основе эритроцитарных теней**, способная обеспечить пролонгированное высвобождение лекарственного вещества, снижение токсичности и повышение эффективности лечения.

Проект имеет значимое **междисциплинарное и стратегическое значение**, объединяя направления клеточной биологии, онкологии, фармакологии и биоинженерии,



что способствует укреплению научно-технического потенциала Казахстана и его интеграции в мировое научное сообщество.

Научные консультанты (руководитель проекта), в том числе зарубежный:

База проведения исследования, наличие лабораторий, оборудования:

1. Материально-техническая база проекта

Для реализации проекта будет использована материально-техническая база National Laboratory Astana (NLA) — ведущего научного центра, располагающего современной исследовательской инфраструктурой в области биомедицины, клеточных технологий и нанобиотехнологии. Планируется аренда лабораторного помещения общей площадью около 30 м², оснащённого системами вентиляции, контроля температуры, фильтрации воздуха и обеспечивающего выполнение работ в условиях биологической безопасности уровня BSL-2.

Лаборатория NLA располагает необходимым оборудованием, которое будет использоваться в рамках проекта для получения и анализа эритроцитарных теней, инкапсуляции иммунохимиопрепаратов и изучения биосовместимости разработанных форм.

Основное оборудование, планируемое к использованию:

- Центрифуги различного типа (настольные, охлаждаемые, ультрацентрифуги) — для выделения клеточных компонентов и получения эритроцитарных теней.
- Ламинарные боксы класса II — для выполнения стерильных манипуляций при работе с кровью и клеточными препаратами.
- Инкубаторы CO₂ — для поддержания физиологических условий при культивировании клеток.
- Микроскопы (световые и флуоресцентные) — для морфологического контроля мембран и визуализации инкапсулированных частиц.
- Спектрофотометры и микропланшетные фотометры — для количественного анализа эффективности инкапсуляции и деградации препаратов.
- Автоклавы и стерилизаторы — для обеспечения асептических условий и обработки инструментов.
- Морозильные камеры –80 °С и холодильники — для хранения образцов, реактивов и препаратов.

Часть оборудования NLA была приобретена ранее в рамках программно-целевого и грантового финансирования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, что подтверждает современный уровень оснащённости лаборатории.

Работу с научно-исследовательским оборудованием будут выполнять члены исследовательской группы, имеющие опыт в области клеточной инженерии, биотехнологии и фармацевтической аналитики. Все участники владеют навыками стерильных манипуляций, центрифугирования, спектрофотометрического анализа и работы с микроскопическими системами.

Для обеспечения непрерывности и безопасности экспериментального процесса планируется дополнительная закупка расходных материалов и вспомогательного инвентаря, включая:



- наборы для выделения эритроцитов и получения эритроцитарных теней;
- химические реактивы для модификации и стабилизации клеточных мембран;
- буферные растворы, ферменты и красители;
- одноразовые пипетки, фильтры, пробирки, планшеты, перчатки, контейнеры для проб;
- лабораторную мебель (штативы, держатели, мелкий инвентарь).

Закупка указанных материалов обеспечит воспроизводимость экспериментальных данных и позволит проводить исследования в полном соответствии с международными стандартами лабораторной практики (GLP).

2. Ключевые отечественные связи и использование инфраструктуры

Проект реализуется при поддержке и участии ряда отечественных организаций, обеспечивающих инфраструктурное и экспертное сопровождение.

National Laboratory Astana (Астана) — предоставляет лабораторное помещение, доступ к оборудованию и инженерно-техническое сопровождение. Использование инфраструктуры NLA обосновано наличием уникальных аналитических платформ и высокоточного оборудования, отсутствующих в других учреждениях страны.

Медицинский университет Астана — выступает организационной базой проекта, обеспечивает административную поддержку, участие научных сотрудников и молодых исследователей, а также платформу для анализа и интерпретации полученных результатов.

Городская многопрофильная больница № 2, г. Астана — является клиническим партнёром, предоставляющим консультативную помощь в части отбора биоматериала и медицинской интерпретации данных о биосовместимости и безопасности полученных форм.

Взаимодействие с перечисленными организациями позволит объединить лабораторные, клинические и аналитические ресурсы, обеспечив полный цикл исследований — от получения эритроцитарных теней до оценки терапевтического потенциала иммунохимиопрепаратов.

3. Привлечение сторонних организаций и обоснование их роли

В проекте планируется привлечение следующих сторонних организаций:

1. National Laboratory Astana — предоставление арендованных помещений, оборудования и сервисного обслуживания приборов. Вклад: инфраструктурная база, методическая и инженерная поддержка.
2. Городская многопрофильная больница № 2 — участие специалистов-гематологов и клинических консультантов для экспертной оценки безопасности и потенциала разработанных технологий.
3. Медицинский университет Астана — организация работы исследовательской группы, администрирование проекта, подготовка публикаций и отчётной документации.

Привлечение указанных организаций необходимо для обеспечения междисциплинарного подхода: лабораторный эксперимент, клиническая валидация и аналитическая обработка данных проводятся в рамках единой исследовательской концепции.



Сроки проведения исследования:

Начало: январь 2026. Конец: декабрь 2028 год (36 месяцев)

Требования к исследователям:

- **Опыт научно-исследовательской деятельности:** наличие подтверждённого опыта участия в научных проектах, выполнения исследовательских работ, владение методами научного анализа и обработки данных; для докторантов — обучение по соответствующей образовательной программе и участие в НИР в рамках диссертационного исследования.
- **Публикационная активность:** наличие научных публикаций по тематике исследования в рецензируемых журналах, в том числе рекомендованных КОКСНВО МНВО РК и/или индексируемых в международных базах данных (Scopus, Web of Science); для докторантов допускается наличие публикаций в сборниках научных трудов и материалов конференций.
- **Участие в международных научно-практических конференциях:** опыт участия в международных конференциях с устными или постерными докладами, подтверждённый сертификатами или программами конференций; приветствуется опыт выступлений за рубежом или на конференциях с международным участием.

Организация – партнер по проведению исследования:

Каждая организация имеет чётко определённые задачи и вклад в достижение целей проекта:

- NLA — техническая база и оборудование;
- клиническая больница — экспертная и медицинская поддержка;
- университет — кадровый, методический и координационный центр.

Сведения о наличии финансирования:

-

Директор НОЦХ им.проф.Цой Г.В.



Кожихметов С.К.

