

**ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С СОПУСТВУЮЩЕЙ ВИРУСНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРА «БИОКОР-0,2Г»**  
**Абдихакимов А.Н.<sup>1</sup>, Тухтабоева М.Т.<sup>2</sup>, Жураев Р.К.<sup>3</sup>, Иноятова М.А.<sup>4</sup>, Гафур-Ахунов М.А.<sup>5</sup>, Ибрагимов Ф.А.<sup>6</sup>, Береснева Ю.В.<sup>7</sup>, Салихов Ш.И.<sup>8</sup>**

<sup>1,2,3,4,5</sup>Ташкентский областной филиал республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Тахтапуль дарвоза, д. 341

<sup>6,7,8</sup>Институт биоорганической химии имени академика Садыкова А.С. Академии Наук Республики Узбекистан, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, д.83

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8371733>

**Аннотация.** Изучены иммуномодулирующие свойства, а также воздействие отечественного препарата «Биокор 0,2 г» при его использовании в комплексной терапии лечения рака молочной железы (РМЖ) с сопутствующим вирусным гепатитом В и С. Как показали предварительные результаты применение иммуномодулятора у пациентов с РМЖ показало повышение содержания лейкоцитов, лимфоцитов, что доказывает наличие иммуномодулирующего эффекта, при этом у пациентов с сопутствующей патологией ВГ С отмечалось снижение вирусной нагрузки, в связи с этим его можно рекомендовать для применения в качестве иммуномодулятора при проведении комплексной терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями, а также сочетанным вирусоносительством гепатита.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, Биокор, вирусный гепатит В и С, иммуномодулятор, противоопухолевое действие.

**Abstract.** The immunomodulatory properties and the effects of the domestic drug «Biocor 0,2 g» have been studied when it is used in the complex therapy of breast cancer (BC) with concomitant viral hepatitis B and C. As preliminary results showed, the use of the immunomodulator in patients with breast cancer showed an increase in the content of leukocytes, lymphocytes, which proves the presence of an immunomodulatory effect, while in patients with concomitant pathology of HCV, a decrease in viral load was noted, in this regard, it can be recommended for use as an immunomodulator during complex therapy in patients with malignant neoplasms, and it is also a combined viral carrier of hepatitis.

**Keywords:** breast cancer, Biokor. viral hepatitis B and C, immunomodulator, antitumor effect.

### **Введение.**

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин. Заболеваемость раком молочной железы, неуклонно растет и занимает первое место среди онкологических заболеваний женщин.

Данное заболевание также лидирует как причина смертности от злокачественных новообразований у женщин и составляет 17,1%, обуславливая основную долю онкологической смертности в возрастных группах 35—75 лет и старше.

Лечебные свойства сои известны в течение длительного времени. Соевые белковые продукты не содержат холестерина, что позволяет рекомендовать их больным с нарушениями липидного обмена (атеросклероз, остеопороз, ишемическая болезнь сердца,

артериальная гипертензия и т.д.). Соевые белки легко усваиваются (86—98%), обладают лечебными свойствами при диатезах и аллергии [1, 2].

Биотерапия опухолей – это лечение злокачественных новообразований препаратами биологического происхождения [3]. Формируется новое направление, основанное на повышении резервных возможностей организма с помощью нетоксичных природных препаратов [4-6].

В настоящее время в мире проводится большое количество исследований по изучению влияния сои и её компонентов на течение канцерогенеза [7,8]. Проводимые исследования показывают, что компоненты сои способны ингибировать пролиферацию опухолевых клеток, индуцировать апоптоз в трансформированных клетках, и действуют они на опухолевые клетки, и токсические эффекты в отношении нормальных тканей организма минимальны [9,10].

В настоящее время интенсивно изучаются белковые ингибиторы протеаз, которые замедляют инвазию и метастазирование в отношении злокачественной опухоли [7]. К ним относятся ингибитор протеаз Баумана-Бирка спирторастворимые белки с молекулярной массой 6-10 кДа [8-10], ингибиторы Куница водорастворимые белки, с молекулярной массой 20-25 кДа [11].

При использовании различных схем неoadъювантной терапии достигается разный по выраженности эффект в отношении патоморфоза, который зависит от степени злокачественности опухоли и ее гистологического варианта. Оценка лекарственного патоморфоза опухоли активно используется в настоящее время, так как является важным показателем эффективности терапии.

В Институте биоорганической химии АН РУз разработан иммуномодулятор - препарат «Биокор-0,2г», представляет собой стандартизированную комбинацию полипептидов с молекулярной массой 12,7-79,0 кДа. «Биокор», представленными следующими белками: – (Kunitztrypsinproteaseinhibitor, beta-amylase, beta-conglycininalphaprimessubunit, 2,4-DinducibleglutathioneS-transferase, PR10-likeprotein, 24 kDaproteinSC24).

На основе доклинических исследований обладает противоопухолевой активностью, позволяет бороться с онкологическими заболеваниями через иммунитет. Это происходит за счет активации Т-клеточного иммунного ответа, нормализации индекса иммунорегуляции, повышению количества цитотоксических натуральных киллеров – основного компонента противоопухолевого иммунологического надзора, а также фагоцитарной активности нейтрофилов [13-16].

Клинические испытания препарата «Биокор-0,2г» таблетки были проведены больных с верифицированным раком молочной железы (стадия T<sub>2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>). Препарат «Биокор-0,2г» таблетки, усиливает противоопухолевый эффект стандартизированной химиотерапии, снижает количество курсов химиотерапевтического лечения, не ухудшает переносимости стандартизированной химиотерапии. Введение препарата в схему лечения РМЖ существенно снижает распространённость опухолевого процесса и повышает развитие лекарственного патоморфоза [17-20].

**Цель:** изучение эффективности отечественного иммуномодулятора «Биокор-0,2г» в комплексной терапии у пациентов с РМЖ и вирусносительством (гепатит В и С).

**Материалы и методы:** проведены предварительные исследования по изучению

эффективности применения иммуномодулятора у пациентов с РМЖ (n=60) и наличием сопутствующего вирусоносительства гепатита В и С (n=11). В зависимости от получаемого лечения пациенты были разделены на 2 группы – основную (n=30) – с включением в комплексное лечение РМЖ иммуномодулятора «Биокор-0,2г», при этом у 6 пациентов определялся иммуноактивный гепатит, который характеризуется повышенной активностью АЛТ, вирусной нагрузкой более 2000 МЕ/мл и контрольную (n=30), без применения иммуномодулятора, в которой у 5 пациентов определялся иммуноактивный гепатит В и С. Все пациенты, находящиеся на стационарном лечении с верифицированным РМЖ получали базисную терапию САФ с последующим включением на 3-и сутки был препарата «Биокор-0,2г» per os 4 таблетки в сутки дробно (по 2 таблетки утром и вечером) между приемами пищи в течение 10 дней. Через 21 день курс лечения повторялся в той же последовательности. Больные контрольной группы, получали только базисную терапию САФ, без применения иммуномодулятора.

**Результаты:** При введении в терапию препарата «Биокор» повышает содержание лейкоцитов после двух курсов терапии на 13% по отношению к контрольной группе (Рис.1).

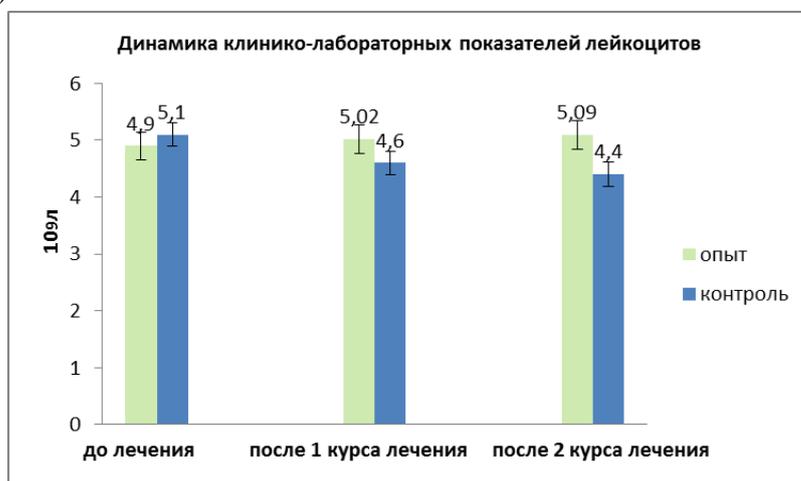


Рис. 1

Применение препарата «Биокор» снижает показатель СОЭ после двух курсов терапии на 20% по отношению к исходным показателям и на 26% по отношению к контрольной группе (Рис.2)

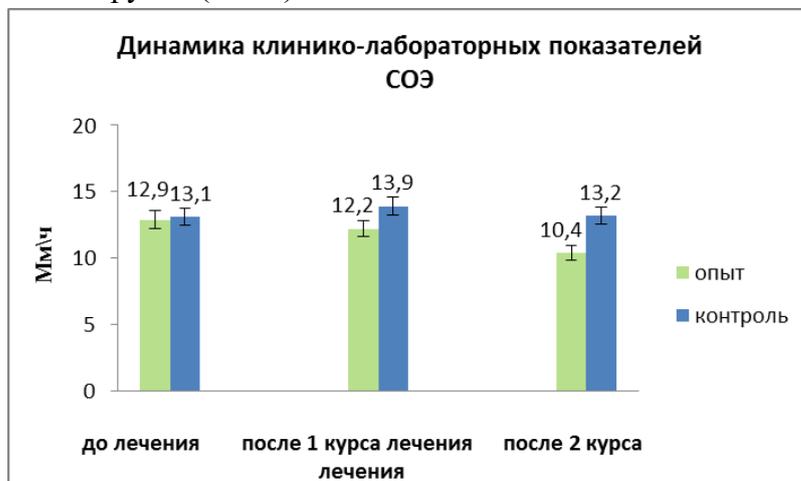


Рис. 2

Введение в терапию препарата «Биокор» повышает содержание общего пула Т-лимфоцитов в основной группе на 21% по отношению к исходным показателям и на 23% по отношению к контролю. В контрольной группе данный показатель остается практически на одном и том же уровне (Рис.3).

До лечения наблюдается повышенное содержание В-лимфоцитов, как в основной, так и в контрольной группах. В процессе лечения процентное содержание В-лимфоцитов в основной группе снижается на 22% по отношению к исходным показателям и на 25% по отношению к контролю. В контрольной группе отмечается незначительное повышение В-лимфоцитов после первого курса и снижение до исходных показателей после второго курса (Рис.4).

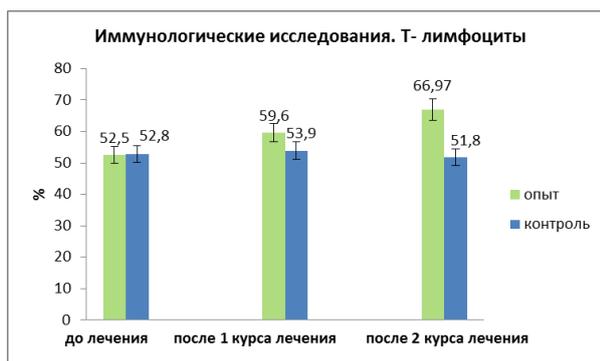


Рис. 3

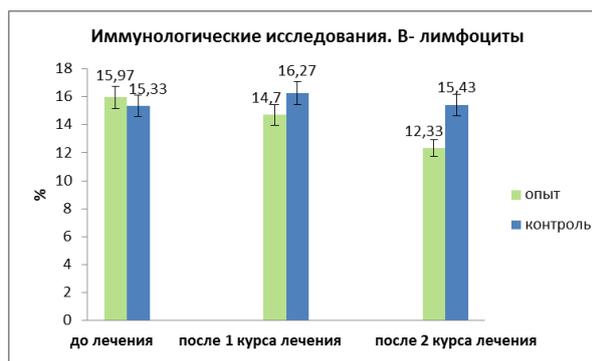


Рис. 4

До начала лечения отмечается относительно высокое количество Т-хелперов и низкое число Т-супрессоров у более чем 50% пациентов в обеих группах, что дает высокое соотношение Тх/Тс (Рис. 5, 6, 7). После первого курса проведенного лечения отмечается повышение уровня Т-супрессоров при относительно высоком количестве Т-хелперов (Рис. 5, 6). После второго курса наблюдается уменьшение соотношения Тх/Тс.

Количество Т-хелперов в основной группе после двух курсов лечения на 22% выше контрольной группы. Количество Т-супрессоров в основной группе на 28% выше контрольной. Индекс иммунорегуляции в основной группе (с применением «Биокор») приближается к нормальным показателям (Рис.7).

Такая динамика изменения показателя Тх/Тс подтверждает усиленную работу иммунной системы организма и является положительным прогностическим признаком.



Рис. 5

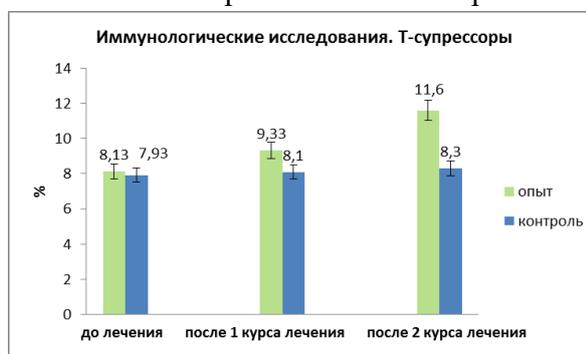


Рис. 6

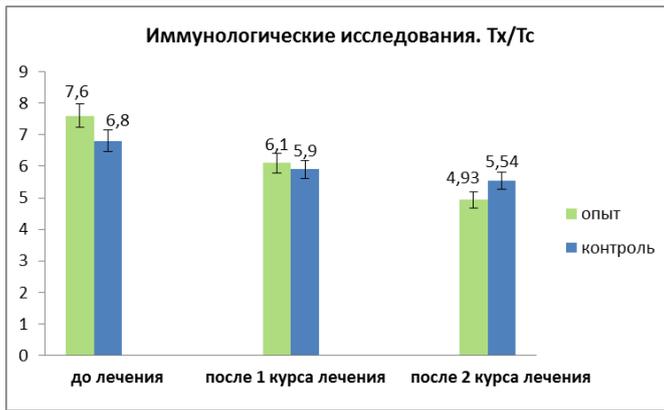


Рис. 7

До лечения наблюдается значительный объем опухолевого узла в опытной группе –  $10,2 \pm 1,35 \text{ см}^3$  и контрольной группе -  $11,5 \pm 1,41 \text{ см}^3$ . После двух курсов проведенного лечения отмечается уменьшения объема опухоли в основной группе на 74% (до  $2,65 \pm 0,41 \text{ см}^3$ ), в контрольной группе – на 45% (до  $6,30 \pm 0,81 \text{ см}^3$ ), (Рис.8)

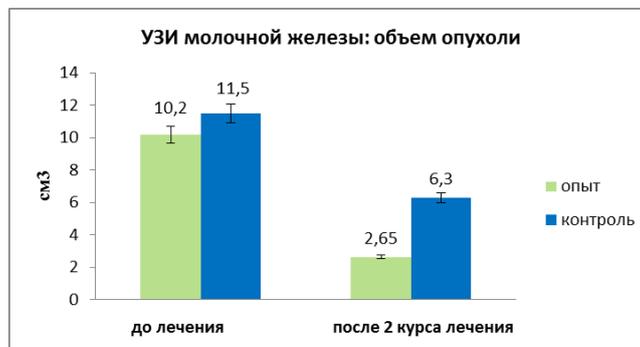


Рис. 8

Увеличение лимфатических узлов под мышкой с соответствующей стороны составляет до лечения в основной группе в среднем до  $1,41 \pm 1,18 \text{ см}$ , в контрольной – до  $1,59 \pm 1,15 \text{ см}$  (Рис.9). После первого курса в основной группе размер опухолевого узла уменьшается на 35% от первоначальных размеров, в контрольной группе – на 27%, после второго курса в основной группе размер опухолевого узла уменьшается на 63%, в контрольной группе – на 50%. После двух курсов терапии в основной группе (с применением препарата Биокор) размер опухолевого узла под мышкой с соответствующей стороны на 55% меньше контрольной группы.

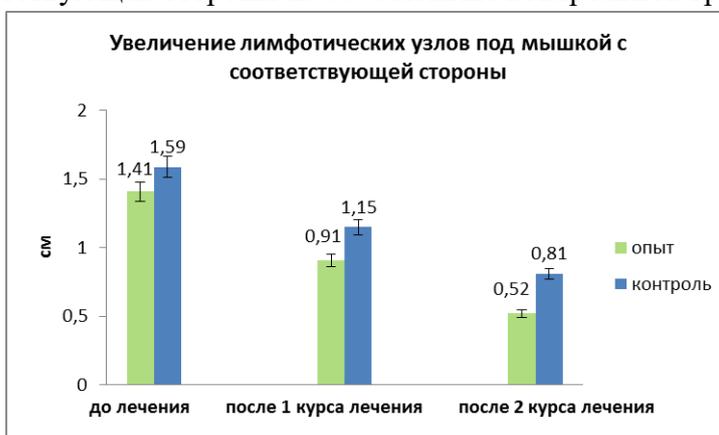


Рис. 9

Следует отметить, что 50% пациентов основной группы, принимавших препарат «Биокор» были оперированы после двух курсов химиотерапевтического лечения, в то время, как пациенты контрольной группы были оперированы после 4-6 курсов химиотерапевтического лечения.

**Заключение:** в результате проведенных предварительных исследований определено выраженное иммуномодулирующее действие препарата «Биокор-0,2г» на фоне комплексной терапии пациентов с РМЖ и вирусносительством гепатита В и С, а также наличие повышения противоопухолевого эффекта стандартной химиотерапии ПХТ по схеме САФ. Так, после 2-х курсов проведенного лечения у больных в основной группе по отношению к контрольной наблюдалось повышение содержания лейкоцитов на 11%, общего пула Т-лимфоцитов на 20%, содержание В-лимфоцитов в основной группе снижалось на 22% по отношению к исходным показателям и на 25% по отношению к контролю. Также отмечалось снижение вирусной нагрузки менее 2000 МЕ/мл, что указывает на наличие противовирусного действия препарата, который после дальнейших исследований можно будет рекомендовать к применению в комплексной терапии у пациентов с РМЖ и сопутствующим гепатитом В и С.

**Выводы:** полученные результаты исследований указывают на перспективность нового отечественного препарата для применения в комплексной терапии, профилактике и лечении онкологических заболеваний, осложненных сопутствующими заболеваниями вирусной природы.

## REFERENCES

1. J.P. Spencer, G. Chowrimootoo, R. Choudhury et al., *FEBS Letters*, **458**(2), 224-230 (1999).
2. О.В. Филиппова, *Эффективная фармакотерапия*, **16**(22), 30–36 (2020).
3. Барышников А.Ю. Биотерапия рака // *Медицинская иммунология*.- 2001.- Т.3, № 2.- С. 263.
4. Вершинина С.Ф., Потявина Е.В. Применение природных биорегуляторов в онкологии // *Вопр. онкол. – С.-П.*, 2003.- Т. 49, №2- С.145-151.
5. Семенов А.Л., Беспалов В.Г., Кованько Е.Г. Иванов С.Д. Ингибирование радиационного канцерогенеза экстрактами лекарственных средств природного происхождения // XIII Российский онкологический конгресс: Тез. докл.- Москва, 17-19 ноября 2009.-С. 398-399.
6. Крутяков В.М. Биотерапия рака и ингибиторы протеаз // *Вопр. онкол.- С.П.*, 2001.- Т. 47, № 1.- С.106-108.
7. Немцова Е.Р., Сергеева Т.В., Андреева К.Л., Безбородова О.А., Кармакова Т.А., Волченко Н.Н., Кабанова Э.А., Ларионова Н.И., Шашкина М.Я., Якубовская Р.И. Профилактика злокачественных новообразований в эксперименте при помощи средств природного происхождения // *Росс. онкол. ж.- М.*, 2002.-№ 3.-С. 30-34.
8. Залеток С.П., Орловский О.А., Кленов О.О. Противоопухолевое действие опытного соевого продукта // IV съезд онкологов СНГ: Тез. докл.- Баку, 2006.- Т. 2.-С.294.
9. Казачкина Н.И., Морозова Н.Б., Якубовская Р.И. Эффективность сочетанного использования фотодинамической терапии и 5-фторурацила в эксперименте // *Росс. онкол. ж.- М.*, 2006.-№ 6.- С. 34-37.

10. Birk Y. The Bowman-Birk inhibitor. Trypsin-and chymotrypsin-ingibitor from soybeans // Int. J. Pept. Protein Res.-1985.-Vol. 25.-P.-113-131.
11. Валуева Т.А. и др. Прикладная биохимия и микробиология. —1995. —Т. 31, №6. —С. 579—589.
12. Beresneva Yu.V., Ibragimov F.A., Gildieva M.S. The role of biologically active components from soybeans in enhancement of the effectiveness of chemo- and radiotherapy of transplanted tumors // The Uzbek Biological Journal. 2017. №.5 С. 7-10.
13. Ю.В. Береснева, Ф.А. Ибрагимов, Jin-Rong Zhou . Изучение противоопухолевой активности соевого протеина sp-2 на перевиваемом штамме опухоли АКАТОЛ.// XI Российский онкологический конгресс.20-22 ноября 2007 года, с.234
14. Ф.А. Ибрагимов, Ю.В. Береснева, Jin-Rong Zhou. Соевый протеин sp-2, индуцирующий апоптоз в экспериментальном канцерогенезе на перевиваемом штамме опухоли Меланомы В-16.// XI Российский онкологический конгресс. 20-22 ноября 2007 года, с. 171.
15. Ю.В. Береснева, Г.В. Киреев, М.С.Гильдиева, А.А.Абдувалиев, А.А.Юсупова, Ф.А. Ибрагимов, А.Ф.Боков, А. Ахунов, Jin-Rong Zhou. Противоопухолевая активность соевого протеина sp-2 в экспериментальном канцерогенезе на перевиваемом штамме опухоли аденокарциномы толстого кишечника (АКАТОЛ)// Ташкент Журнал теоретической и клинической медицины. 2007, №4, с. 32-37
16. Ю.В. Береснева, Ф.А. Ибрагимов, Н.Ж. Сагдиев, Г.В. Киреев, А.А.Юсупова, Jin-Rong Zhou. Изучение противоопухолевой активности протеина sp-2 на экспериментальных животных с перевитыми штаммами АКАТОЛ и АКАТОН при позднем введении препарата.// Ташкент Журнал теоретической и клинической медицины. 2009, №4, с. 12-15.
17. Гафур-Ахунов М.А., Шаюсупов Н.Р., Береснева Ю.В., Ибрагимов Ф.А. Оценка патоморфологических изменений при лечении рака молочной железы по схеме САФ с введением иммуномодулятора «Биокор-0,2г» // XV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием имени А.Ю. Барышникова «Новые отечественные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы» Москва, 29-30 марта 2018 года, с. 19.
18. Гафур-Ахунов М.А., Шаюсупов Н.Р., Береснева Ю.В., Ибрагимов Ф.А. Эффективность иммунотерапии препаратом «Биокор-0,2г» у больных раком молочной железы // XV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием имени А.Ю. Барышникова «Новые отечественные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы» Москва, 29-30 марта 2018 года, с. 19-20.
19. Абдихакимов А.Н., Тухтабоева М.Т., Жураев Р.К., Береснева Ю.В., Ибрагимов Ф.А..
20. Комплексная терапия препарата «БИОКОР-0,2г UZ» в лечении онкологических заболеваний. // Сборник тезисов. Республиканская научно-практическая конференция онкологов Узбекистана «Профилактика, диагностика и современное лечение уrogenитальных опухолей» Андижан, 24-25 сентября 1921, с. 15320.
21. Ибрагимов Ф.А. Береснева Ю.В. Ощепкова Ю.И.1, Гафур-Ахунов М.А. Абдихакимов А.Н. Тухтабоева М.Т. Жураев Р.К. Иммуномодулятор биокор-0,2г в комплексной терапии рака молочной железы // МАТЕРИАЛЫ НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

ПРОБЛЕМЫ БИОФИЗИКИ И БИОХИМИИ – 2023 19 мая 2023 года Конференция посвящается 105 летию Национального университета Узбекистана и 5 летию Института биофизики и биохимии