

P388) и солидных (эпидермоидной карциноме легкого Льюис (Lewis lung carcinoma, LLC), меланоме B16, раке шейки матки (РШМ) 5, раке толстого кишечника АКАТОЛ и аденокарциноме молочной железы Ca755). Критериями эффективности служили: для асцитных моделей – увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %), для солидных моделей – торможение роста опухолей (ТРО, %) опытных мышей по сравнению с группой контроля. Соединения вводили внутривенно с интервалом 24 ч в течение 5 дней.

**Результаты.** Противоопухолевая активность всех изученных соединений (УПЖ) при опухоли Эрлиха варьировала от 104 до 497 %, при лимфолейкозе P388 – от 51 до 203 %. Из 14 изученных соединений на солидных опухолях наиболее значимые результаты проявили 7. Наиболее чувствительной к данным соединениям оказалась модель РШМ 5. Для ЛХС-1208 – ТРО по окончании лечения 52 % и сохраняется на уровне 49 % до 22-го дня; для ЛХС-1284 – ТРО от 67 % и до 50 % на 26-й день; для ЛХС-1265 – ТРО от 58 до 53 % на 16-й день; для ЛХС-1272 – ТРО от 90 до 58 % на 26-й день. На остальных солидных моделях данные соединения не проявили активности, отвечающей критериям отбора. Для ЛХС-983 при РШМ 5 – ТРО от 53 до 56 % на 21-й день и при АКАТОЛ – ТРО от 63 до 59 % на 22-й день. Для ЛХС-1215 при Ca755 – ТРО от 85 до 67 % на 16-й день. ЛХС-1269 показал самую высокую противоопухолевую активность на асцитных и 5 солидных моделях: при LLC – ТРО от 57–75 до 54–62 % на 22–27-й день; при B16 – ТРО от 52–84 до 50–62 % на 22–27-й день; при РШМ5 – ТРО от 80–90 до 50–70 % на 15–19-й день; при АКАТОЛ – ТРО от 90 до 62 % до 26-го дня; при Ca755 – ТРО от 60–86 до 61–68 % на 15–19-й день.

**Заключение.** Из 14 изученных соединений ЛХС-1269 отобран для дальнейшей отработки режимов и путей введения.

*С.А. Гончарова, И.К. Якущенко,  
Т.А. Раевская, Т.Н. Якущенко*

#### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВЫХ ВОДОРАСТВОРИМЫХ АНАЛОГОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА ПРОДИМИНА НА ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ОПУХОЛЯХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область*

**Введение.** Противолейкозный препарат Продимин давно применяется в клинике и является активным, в том числе на опухолях, резистентных к другим противоопухолевым препаратам. Однако он имеет существенный недостаток – он нерастворим в воде, что ограничивает способы введения его в организм.

**Цель исследования** – разработка и синтез 2 новых водорастворимых аналогов продимицина и исследование их эффективности на ряде экспериментальных моделей *in vivo*.

**Материалы и методы.** Подтверждение структуры продимицина и его водорастворимых аналогов проводилось методами спектроскопии ядерного магнитного резонанса  $^1\text{H}$ , инфракрасной и масс-спектропии. Исследовали токсичность продимицина и его аналогов при однократном их введении и определяли их терапевтические дозы. Исследование эффективности полученных соединений и препарата продимин на лейкозе P388 мышей и на ряде его

лекарственно-устойчивых штаммов: P388/руб, P388/вкр, P388/цф, P388/сPt, резистентных к рубомицину (руб), винкристину (вкр), циклофосфану (цф) и цисплатину (сPt) соответственно. Штаммы P388/руб и P388/вкр обладают генотипом и фенотипом множественной лекарственной утойчивости (МЛУ). Критерием эффективности служил общепринятый показатель ILS (the increasing of life span). В каждой экспериментальной группе было по 6–8 животных.

**Результаты.** Показано, что 1 из 2 вновь синтезированных нами соединений (димебромин) было значительно более эффективным, чем продимин, на обоих МЛУ-штаммах. Так, на P388/руб, при 5-кратном введении обоих соединений с интервалами 48 ч эффективность у димебромина на 85 % превышала таковую продимицина. При 4-кратном введении с интервалом в 3 сут эффективность димебромина была выше таковой у продимицина на 126 %. При ежедневном введении в течение 9 сут после перевивки эффективность обоих соединений была сравнимой и достаточно высокой (176 и 209 % соответственно). На P388/вкр при введении на 1–9-е сут соединение димебромин было почти в 10 раз эффективнее продимицина. При введении через 1, 5 и 9 сут после перевивки опухолей активность димебромина более чем в 3 раза превышала таковую продимицина. Штаммы P388/цф и P388/сPt были мало чувствительными к обоим соединениям. Второй синтезированный нами аналог продимицина (димехлорин) эффективности не проявил ни на одном штамме.

**Заключение.** Таким образом, синтезированное нами впервые соединение димебромин на двух МЛУ-штаммах было значительно более эффективным, чем противоопухолевый препарат продимин.

*С.А. Гончарова, И.В. Выстороп, Т.А. Раевская,  
Н.П. Коновалова*

#### **ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ШТАММОВ ЛЕЙКОЗА P388 МЫШЕЙ К ЦИКЛИЧЕСКОЙ ГИДРОКСАМОВОЙ КИСЛОТЕ СНА-5**

*ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область*

**Введение.** Циклические гидроксамовые кислоты (ЦГК) являются ингибиторами фермента гистондеацетилазы (HDAC), который участвует в ремоделировании гистонов хроматина, необходимого для осуществления транскрипции дезоксирибонуклеиновой кислоты. HDAC может взаимодействовать и с рядом негистоновых белков (p53, NF-κB, E2F) и др. Сверхэкспрессия HDAC характерна для многих опухолей. Лекарственная устойчивость (ЛУ) и множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) опухолей являются одними из основных онкологических проблем. Онкология не знает ни одного препарата, включая новейшие и таргетные, к которому не развивалась бы ЛУ или МЛУ.

**Цель исследования** – синтезировать ЦГК имидазолидинового ряда СНА-5 и исследовать ее эффективность на экспериментальных опухолях *in vivo*.

**Материалы и методы.** Исследовали токсичность СНА-5 при однократном введении мышам и определяли его терапевтическую дозу. Эффективность СНА-5 изучали на лейкозе P388 мышей и на ряде его ЛУ-штаммов: P388/руб, P388/вкр, P388/цф, P388/сPt, резистентных к рубомицину

(руб), винкристину (вкр), циклофосфану (цф) и цисплатину (сPt) соответственно. Штаммы P388/руб и P388/вкр обладают генотипом и фенотипом МЛУ. Критерием эффективности служил общепринятый показатель ILS (the increasing of life span).

**Результаты.** Показано, что СНА-5 на 2 МЛУ-штаммах проявила исключительно высокую эффективность. На штамме P388/руб, по результатам двух независимых экспериментов, при монотерапии СНА-5 64 % животных выживало, средняя продолжительность жизни (СПЖ) леченых животных превышала 50 сут, а показатель ILS составил 424 %. Комбинированная терапия СНА-5 с сPt на этом штамме также была высокоэффективной: 50 % мышей выживало, показатель ILS составил 394 %. На P388/вкр при сочетании СНА-5 с цф ILS был 300 %, а СПЖ леченых животных была более 50 сут. В опытах по комбинированной терапии доза цф была ниже его терапевтической в 5 раз, а сPt – в 15 раз. Известна высокая токсичность этих препаратов, поэтому возможность их применения в уменьшенных дозах с более высоким эффектом позволит увеличить продолжительность лечения с большим терапевтическим выходом. Штаммы P388/цф и P388/сPt оказались нечувствительными и к монотерапии СНА-5, и к комбинированной терапии с участием СНА-5.

**Заключение.** Таким образом, показана высокая эффективность ЦГК СНА-5 на экспериментальных МЛУ-опухолях *in vivo*.

*Г.А. Гордина, О.И. Тарасова,  
И.Ю. Кубасова, А.В. Киселев, А.Е. Пастушенко*  
**ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ  
ФГБУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА»  
МИНЗДРАВА РОССИИ В 2015 Г.**

*ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва*

Из 53 научных тем, запланированных в 2015 г., 10 (19 %) признаны охраноспособными. При этом доля охраноспособных тем в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей составила 35 %, в НИИ канцерогенеза – 17 % и в НИИ клинической онкологии – 6 %.

За этот же период из 64 тем аннотаций диссертаций охраноспособными оказались 12 (19 %). На соискание ученой степени доктора наук охраноспособные темы составили 43 %, а на соискание степени кандидата наук – 12 %. К концу 2015 г. поддерживались 66 патентов на изобретения: объектами 21 патента являлись химические соединения и композиции, обладающие противоопухолевой активностью; 21 патента – способы лечения и диагностики злокачественных опухолей; 18 патентов – клеточные линии меланомы для создания противоопухолевых вакцин; 2 патентов – устройство и 2 патентов – штаммы опухолевых клеток. Из числа поддерживаемых патентов 8 признаны перспективными и награждены дипломами Роспатента в номинации «100 лучших изобретений России».

Досрочно прекращено поддержание 4 патентов ввиду невозможного использования их в коммерческих целях.

За 2015 г. в отдел патентной и изобретательской работы РОНЦ им. Н.Н. Блохина научными сотрудниками было подано 20 заявок на изобретения. Из их числа 12 заявок

признаны не соответствующими критериям «изобретательский уровень» или «новизна».

В Роспатент подготовлены и поданы 6 заявок на изобретения, 3 из них выполнены по госконтракту. Объектами изобретений были: способ лечения, устройство, штамм, противоопухолевое средство.

За этот период получены 9 патентов на изобретения и 1 свидетельство на программу для ЭВМ. Объектами изобретений 3 патентов стали: способ диагностики, способ профилактики и способ лечения злокачественных опухолей; 4 патентов – противоопухолевое средство; 2 патентов – штамм опухолевых клеток. Два патента явились результатом совместных исследований с другими научными организациями – Красноярским государственным педагогическим университетом им. В.П. Астафьева и Институтом органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН.

В 2015 г. шесть клеточных линий меланомы (mel Si, mel Me, mel Kor, mel Mtp, mel Ibr, mel Gus), полученных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина и получивших патенты, по контракту были реализованы в НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова.

В целях стимулирования изобретательской деятельности авторы 9 патентов изобретений и свидетельства на программу ЭВМ были отмечены денежными премиями.

*А.А. Горчаков, С.В. Кулемзин, О.Ю. Волкова,  
К.О. Баранов, С.В. Гусельников, А.М. Сократян,  
В.В. Кузнецова, А.В. Таранин*  
**ХИМЕРНЫЕ АНТИГЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ  
ДЛЯ АДАПТИВНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ  
ФГБУН ИМКБ СО РАН, Новосибирск**

**Введение.** Впечатляющие результаты терапии онкогематологических заболеваний с использованием аутологичных CAR T-клеток (клеток с поверхностной экспрессией химерного антигенного рецептора) стимулируют активное распространение этой технологии для борьбы и с другими типами рака. Поскольку эффективность и безопасность адаптивной Т-клеточной терапии критически зависят от выбора белка-мишени, дизайн антигенраспознающей части рецептора является одной из наиболее приоритетных задач.

**Цель исследования** – изучение функциональности CAR с различным модульным составом и специфичностью антигенраспознающей части.

**Материалы и методы.** В работе использована панель лентивирусных конструкций, кодирующих CAR против 6 опухолеассоциированных белков человека – PSCA, PSMA, CD20, VEGFR2, CEA, IGF-1R, причем помимо общепринятых scFv-CAR, были получены принципиально новые варианты, названные нами Fn-CAR. Их антигенраспознающая часть основана на диверсифицированном домене Fn3-типа фибронектина человека (Fn3), за счет чего могут достигаться высокая аффинность связывания, низкая иммуногенность, стабильность и возможность комбинирования нескольких Fn-доменов в мультимодульные полиспецифичные структуры. Функциональность конструкций в контексте CAR T-клеток была протестирована с помощью проточной цитометрии на моделях *in vitro*.