

(руб), винкристину (вкр), циклофосфану (цф) и цисплатину (сРt) соответственно. Штаммы Р388/руб и Р388/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 Р388/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 сРt на этом штамме также была высокоэффективной: 50 % мышей выживало, показатель ILS составил 394 %. На Р388/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 сРt — 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 Р388/цф и Р388/сРt 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 Т-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 Т-клеток была протестирована с помощью проточной цитометрии на моделях *in vitro*.

Результаты. Обнаружено, что полученные scFv- и Fp-CAR T-клетки специфически активируются в присутствии целевых клеток-мишеней. Показано, что активационная способность CAR зависит от использованных промоторных, шарнирных и сигнальных составляющих. Создана платформа для оценки цитотоксичности CAR T-клеток *in vitro* и *in vivo* и для создания биспецифических CAR.

Заключение. Проведенный анализ свидетельствует о том, что возможности дизайна CAR могут быть значительно расширены за счет использования альтернативных антигенраспознающих модулей, а также их комбинаций друг с другом и с scFv. Это должно обеспечить большую гибкость CAR-платформы, широту охвата белков-мишеней, а также возможность настройки аффинности и селективности CAR.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных научных исследований по теме 0310-2015-0006 и гранта РФФИ № 15-04-05749.

*Е.Ю. Григорьева¹, С.А. Цуркан², Г.Б. Смирнова¹,
Ю.А. Борисова¹, Е.М. Трещалина¹*

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ АФП-СОДЕРЖАЩЕГО КОМПЛЕКСА АИМПИЛА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²ООО «ФНЦ «Фармаксес», Москва

Введение. Потенциальный пероральный таргетный препарат Аимпила представляет собой нековалентный комплекс, состоящий из индуктора апоптоза и транспортного белка α -фетопротеина (АФП). В эксперименте Аимпила активен на подкожных ксенографтах опухолей человека с рецепторами АФП, растущих у иммунодефицитных гибридных мышей линии Balb/c nude. Поэтому для изучения элементов фармакинетики использованы близкородственные мыши Balb/c nude⁺.

Цель исследования — получение данных по распределению и выведению меченого ¹²⁵I-Аимпила после однократного перорального введения мышам Balb/c nude⁺.

Материалы и методы. Изучение проводили на здоровых мышах обоего пола после однократного введения в желудок ¹²⁵I-Аимпила в разовой дозе 20 мг/кг (радиоактивность 32,0–34,6 МБк/кг для самок и самцов соответственно). В контрольной группе животные получали стерильную воду для инъекций. Распределение ¹²⁵I-Аимпила исследовали с помощью прямой радиометрии образцов органов (репродуктивные, печень, почки, легкие, селезенка, кожа, мышцы, тонкий кишечник, желчный пузырь, щитовидная железа и молочная железа (МЖ) у самок) и тканей (кровь, сыворотка). Органы выделяли при аутопсии через 0,25; 0,5; 1; 3; 6; 9; 24 и 48 ч. Уровень радиоактивности измеряли на счетчике гамма-излучения WIZARD 2480 («Perkin Elmer», США). Результаты рассчитывали на 1 г ткани/органа. Стандартные радиометрические показатели образцов контролировали с помощью соответствующих стандартов.

Результаты. Показано, что при пероральном введении мышам ¹²⁵I-Аимпила определяется во всех органах и тканях. Максимальная концентрация достигается через 30–60 мин, в крови — 10–11 % метки. В печени, легких, коже и МЖ регистрируется максимальное время удержания

$MRT_{\text{Аимпила}} = 9,6–13,7$ ч ($MRT_{\text{контроля}} = 9,11$ ч). Избирательная тропность ¹²⁵I-Аимпила выявлена для МЖ, легких, желчного пузыря, кожи и почек с показателями тканевой доступности ($f_T = AUC_{\text{ткань}} / AUC_{\text{кровь}}$) от 1,15 до 2,33, в случае остальных органов (мышца — почки) $f_T = 0,3–0,8$. Для репродуктивных органов выявлены гендерные различия в динамике накопления при близких значениях параметров $f_T = 0,55$ (самцы) и 0,63 (самки). Накопление ¹²⁵I-Аимпила в МЖ происходит от 1 до 9 ч, пик накопления — 6 ч и характеризуется высоким показателем $f_T = 1,43$. Выводится ¹²⁵I-Аимпила преимущественно через почки. Активный процесс выведения завершается к 9 ч. Кумулятивная экскреция метки за 48 ч составила 89,79 %, в том числе с мочой вывелось 69,04 % и с калом 20,75 %.

Заключение. Таким образом, биораспределение метки при пероральном введении ¹²⁵I-Аимпила отличается избирательной тропностью к ткани МЖ, легких, желчного пузыря, кожи и почек с максимальным накоплением через 6 ч и гендерными различиями (выше — у самок). Тропностью к ткани МЖ можно объяснить более высокую чувствительность рака МЖ человека *in vivo*, обнаруженную при терапии Аимпила ранее.

Н.Я. Гридина, Н.Г. Драгуникова, О.И. Веселова, О.Н. Величко, А.Д. Белоусова, А.П. Колисниченко **ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕРАПАМИЛА В НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ**

*ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова
НАМН Украины», Киев, Украина*

Введение. Исследование механизма действия отечественного препарата верапамила свидетельствует о возможности применения этого препарата в целях профилактики возникновения рецидивов в отдаленном послеоперационном периоде у больных со злокачественными глиомами головного мозга. Проведены исследования верапамила, блокатора кальциевых каналов, на опухолеассоциированное воспаление (ОАВ), которое является основным патогенетическим фактором усиления роста и прогрессии глиом головного мозга. На системном уровне ОАВ активизируется в результате некротической гибели клеток глиом и реализуется через снижение уровня трансмембранного потенциала, которое опосредуется повышением уровня агрегации клеток крови. Изменения уровня агрегации клеток крови под воздействием верапамила, вероятно, связано с пролиферативной активностью лимфоцитов, что также может способствовать ускорению роста глиом.

Цель исследования — изучение механизма взаимосвязи уровня агрегации клеток крови с пролиферативной активностью лимфоцитов *in vitro*.

Материалы и методы. Впервые был применен метод определения агрегации клеток крови, использующий физическое явление поверхностного плазмонного резонанса (ППР). Образцы клеток крови больных со злокачественными глиомами разделяли на аликвоты по 200 мкл. Перед началом исследований на ППР-анализаторе в образцы крови добавляли по 20 мкл верапамила. В целях подбора наиболее оптимальных концентраций верапамила, увеличивающих или уменьшающих уровень агрегации клеток