

**Результаты.** Обнаружено, что полученные scFv- и Fc-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. Григорьева<sup>1</sup>, С.А. Цуркан<sup>2</sup>, Г.Б. Смирнова<sup>1</sup>, Ю.А. Борисова<sup>1</sup>, Е.М. Трещалина<sup>1</sup>*

#### **ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ АФП-СОДЕРЖАЩЕГО КОМПЛЕКСА АИМПИЛА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ**

<sup>1</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ООО «ФНЦ «Фармаксес», Москва

**Введение.** Потенциальный пероральный таргетный препарат Аимпила представляет собой нековалентный комплекс, состоящий из индуктора апоптоза и транспортного белка  $\alpha$ -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<sup>+</sup>.

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

**Материалы и методы.** Изучение проводили на здоровых мышах обоего пола после однократного введения в желудок <sup>125</sup>I-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 <sup>125</sup>I-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 <sup>125</sup>I-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

$MRT_{\text{Аимпила}} = 9,6\text{--}13,7$  ч ( $MRT_{\text{контроля}} = 9,11$  ч). Избирательная тропность <sup>125</sup>I-Аимпила выявлена для МЖ, легких, желчного пузыря, кожи и почек с показателями тканевой доступности ( $f_T = AUC_{\text{ткани}} / AUC_{\text{крови}}$ ) от 1,15 до 2,33, в случае остальных органов (мышца — почки)  $f_T = 0,3\text{--}0,8$ . Для репродуктивных органов выявлены гендерные различия в динамике накопления при близких значениях параметров  $f_T = 0,55$  (самцы) и 0,63 (самки). Накопление <sup>125</sup>I-Аимпила в МЖ происходит от 1 до 9 ч, пик накопления — 6 ч и характеризуется высоким показателем  $f_T = 1,43$ . Выводится <sup>125</sup>I-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 <sup>125</sup>I-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. Драгуничева, О.И. Веселова, О.Н. Величко, А.Д. Белоусова, А.П. Колисниченко ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕРАПАМИЛА В НЕОАДЪЮВАНТНОЙ 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