

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

крови, разбавляли 0,25 % раствор верапамила гидрохлорида от 1:10 до 1:100000 раз. Модификацию РБТЛ при различной нейрохирургической патологии проводили *in vitro* 0,25 % раствором верапамила гидрохлорида в указанных разведениях. Проводили стандартизацию показателей уровня агрегации клеток крови и количества лимфобластов в целях обнаружения механизма взаимосвязи этих процессов.

Результаты. При повышении уровня агрегации клеток под воздействием высокодозовых разведений верапамила наблюдается активизация процессов бласттрансформации, что подтверждается увеличением количества бластов в клеточной культуре. При понижении уровня агрегации клеток под воздействием низкодозовых разведений верапамила происходит торможение процессов бласттрансформации.

Заключение. Подавление проявлений ОАВ при злокачественных глиомах связано с механизмом угнетения лимфопротективной активности. Верапамил в низких концентрациях способствует понижению уровня агрегации клеток крови, подавлению пролиферативной активности лимфоцитов, что в конечном итоге может помочь в профилактике рецидивов глиом в отдаленном послеоперационном периоде. При любых, самых современных технологиях, включая протонную терапию глиом, необходимо подавление ОАВ.

*М.А. Грин¹, И.В. Пантюшенко¹, П.В. Островерхов¹,
Е.А. Плотникова², Н.Б. Морозова², А.В. Старовойтова³,
А.А. Михайловская³, А.В. Феофанов⁴, М.А. Каплан³,
Р.И. Якубовская², А.Г. Мажуга^{5,6}, А.Ф. Миронов¹*

СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БАКТЕРИОХЛОРОФИЛЛА А И НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ НА ИХ ОСНОВЕ

¹ФГБОУ ВПО «МИТХТ им. М.В. Ломоносова», Москва;

²МНИИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Москва;

³МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Обнинск;

⁴ФГБУН «ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», Москва;

⁵ФГАОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва;

⁶НИТУ МИСИС, Москва

Введение. Способность тиолов обратимо окисляться с последующим восстановлением дисульфидной связи с помощью внутриклеточного глутатиона (GSH) лежит в основе действия многих серосодержащих препаратов. Включаясь в цепь окислительно-восстановительных процессов в опухолевых клетках, дисульфиды снижают уровень GSH в них, делая клетки уязвимыми к окислительному стрессу.

Цель исследования. В настоящей работе получены бактериопурпуринимиды с остатками биогенных серосодержащих молекул, а также наноструктурированные фотосенсибилизаторы (ФС) на основе наночастиц (НЧ) золота с целью изучения их фотоиндуцированной цитотоксичности, биораспределения в организме и фотодинамической эффективности.

Материалы и методы. В качестве экспериментальной модели опухолевого роста и для изучения фотоиндуциро-

ванной противоопухолевой активности методом фотодинамической терапии использована саркома 37 (S37), которая хорошо изучена, легко прививается иммунокомпетентным мышам F₁ и метастазирует по лимфогенному пути. Соответственно, исследования *in vitro* проведены на клеточной культуре того же гистогенеза — S37. Фотодинамическая эффективность полученных ФС также изучена на крысах с саркомой М-1.

Результаты. Получено новое серосодержащее производное бактериохлорофилла *a*, представляющее собой N-аминобактериопурпуринимид с липоевой кислотой, и его наноструктурированная форма. Сравнение биологических свойств свободного ФС и иммобилизованного на НЧ золота ФС-Аи в экспериментах на крысах с саркомой М-1 показало, что иммобилизация увеличивает время циркуляции ФС-Аи в кровотоке и повышает его тропность к опухоли. Для бактериопурпуринимида с остатком цистамина (дисульфобПИ) показана дозозависимая фотодинамическая эффективность: увеличение дозы ФС до 5,0 мг/кг приводит к 100 % торможению роста опухоли и 100 % излеченности животных-опухоленосителей. Эксперименты по изучению фотодинамической эффективности дисульфобПИ, выполненные на крысах с саркомой М-1, показали 100 % регрессию опухоли при дозе ФС 2,5 мг/кг, дозе света 300 Дж/см² и интервале между введением и облучением 3 ч.

Заключение. Показано, что серосодержащие бактериопурпуринимиды в свободном состоянии и иммобилизованные на НЧ золота обладают высокой фотоиндуцированной противоопухолевой активностью как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* и являются перспективными ФС для фотодинамической терапии злокачественных новообразований.

*Е.Г. Громова, Н.В. Любимова, О.М. Вотякова,
Ю.С. Тимофеев, Л.С. Кузнецова*

СЕЛЕКТИВНАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ ГАММАПАТИЯМИ

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

Введение. Избыточная продукция свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) и их накопление в сыворотке крови больных моноклональными гаммапатиями являются частой причиной декомпенсированной почечной недостаточности, что определяет тактику лечения и прогноз основного заболевания.

Цель исследования — изучение эффекта селективной элиминации СЛЦ у пациентов с моноклональными гаммапатиями и почечной недостаточностью.

Материалы и методы. В исследование вошли 8 больных множественной миеломой, 2 пациента с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и 1 больной с макроглобулинемией Вальденстрема. В сыворотке крови больных с моноклональными гаммапатиями определяли концентрацию СЛЦ (Freelite, Binding Site). У 9 из 11 пациентов выявлена острая почечная недостаточность (ОПН) III–IV стадий по шкале RIFLE, у всех — гиперпродукция СЛЦ. Уровень креатинина у больных с ОПН составлял 263–764 мкмоль/л,