

Материалы и методы. «Колегель-диск» требуемого объема и концентрации лекарственного препарата применялись в группе из 38 пациентов: 19 — с диагнозом рак прямой кишки (РПК), 10 — рак молочной железы (РМЖ), 9 — рак дна полости рта. У пациентов с РПК проводилась неoadьювантная лучевая терапия (ЛТ). Больному ректально вводили диск с 5-фторурацилом с экспозицией до 6–8 ч 1–2 раза в сутки (утром и за час до сна). При комбинированном лечении РМЖ применялись диски с 5-фторурацилом в сочетании с облучением в режиме среднего фракционирования. Диск с препаратом накладывался на поверхность опухолевой язвы за 3 сут до начала ЛТ, а далее ежедневно с 1-го дня ЛТ утром и вечером. В случае рака дна полости рта диски применялись ежедневно с 1-го дня ЛТ за 30–40 мин до сеанса облучения и 1–2 раза в день после сеанса ЛТ. При наличии лучевой реакции со стороны слизистой оболочки полости рта в процессе и по окончании ЛТ (в постлучевом периоде) использовались диски с прополисом 2–3 раза в день в течение 1 мес.

Результаты. У всех больных РПК токсические эффекты были минимальны и купировались традиционными методами без осложнений. При применении дисков в лечении РМЖ удалось добиться уменьшения признаков интоксикации и количества отделяемого из язвы, причем результат достигнут при значительно меньших дозах химиопрепарата, нежели при стандартном лечении. Эффективность комбинированного лечения доказана по следующим критериям: локальный контроль опухоли, анализ токсичности и непосредственный эффект. У всех пациентов при раке дна полости рта наблюдалось полное заживление опухолевых язв, что позволило в дальнейшем перейти к традиционной химиотерапии.

Заключение. Использование структурированных дисков «Колегель-диск» в группах пациентов с РПК и РМЖ при агрессивной предоперационной химиолучевой терапии обеспечило усиление степени резорбции опухоли при меньших суммарных дозах 5-фторурацила, снижение общей токсичности лечения и возможность выполнения 2-го этапа лечения (операции) в запланированный срок.

С. В. Гусельников, С. В. Кулемзин, А. А. Горчаков, О. Ю. Волкова, А. В. Таранин

БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АФФИННЫЕ БЕЛКИ НА ОСНОВЕ ДИВЕРСИФИЦИРОВАННОГО FN3 ДОМЕНА

ФГБУН ИМКБ СО РАН, Новосибирск

Введение. Создание мультифункциональных антител для иммунотерапии рака является одним из наиболее приоритетных направлений развития медицинской биотехнологии. Агенты, способные распознавать 2 и более мишеней, необходимы для увеличения избирательности противоракового воздействия, для блокирования роста раковых клеток с помощью одновременного воздействия на разные сигнальные пути, для перенацеливания собственных цитотоксических клеток организма. К настоящему времени разработан широкий ряд полиспецифических молекул на основе классических моноклональных антител. Параллельно идет активный поиск и испытание альтернативных антигенраспознающих доменов для конструирования

нового поколения иммунотерапевтических молекул с улучшенными свойствами. Аффинные белки на основе диверсифицированного 10-го домена фибронектина человека 10FnIII (Fn3) являются одной из наиболее перспективных альтернатив классическим антителам. Укладку Fn3-домена отличают компактность, отсутствие гликозилирования, дисульфидных связей, высокая термостабильность и низкая иммуногенность. Тот факт, что в природе такие домены образуют мультидоменные белковые цепи, предполагает возможность создания мультифункциональных терапевтических молекул с помощью последовательного соединения аффинных Fn3-доменов разной специфичности.

Цель исследования — определить свойства двухдоменных белков, сконструированных на основе Fn3-доменов разной специфичности.

Материалы и методы. С помощью методов молекулярного клонирования получены двухдоменные белки различной архитектуры, содержащие Fn3-домены, распознающие белки человека VEGFR2 и CEA. Полученные белки содержат междоменный линкер (SGGG) 2SGG и C-концевые Strep-, FLAG- и 6xHis-эпитопы. Способность Fn3-белков связывать мишени в растворе и на поверхности клеток оценена с помощью иммуоферментного анализа и проточной цитометрии.

Результаты. Показано, что белки, состоящие из tandemно соединенных VEGFR2- и CEA-связывающих Fn3-доменов, обладают биспецифичностью. Связывающие свойства обоих доменов не зависят от их положения на N- или C-конце.

Заключение. Тандемное соединение Fn3-доменов разной специфичности может быть использовано для создания бифункциональных аффинных белков. Полученные результаты послужат основой конструирования трех- и четырехдоменных мультифункциональных Fn3-агентов для использования в иммунотерапевтических целях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований по теме 0310-2015-0006 в части молекулярного клонирования и гранта РФФИ № 16-04-01469-а в части анализа белок-белковых взаимодействий.

А. К. Даиров, С. М. Адекенов

ВЛИЯНИЕ ГИДРОХЛОРИДА 1(10)β-ЭПОКСИ-13-ДИМЕТИЛАМИНО-5,7α,6,11β(Н)-ГВАЙ-3(4),11(13)-ДИЕН-6,12-ОЛИДА НА ГЛИОМУ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЕГО ФАРМАКОКИНЕТИКА

АО МНПХ «Фитохимия», Караганда, Республика Казахстан

Введение. В настоящее время смертность от онкологических заболеваний по частоте находится на 2-м месте после сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому лечение рака любой локализации является важной проблемой современной медицины. В частности, имеющая нейроэктодермальное происхождение глиома головного мозга является самой распространенной группой первичных опухолей головного мозга, их доля от всех первичных внутричерепных новообразований у взрослых составляет более 58 %.

Цель исследования — определить влияние гидрохлорида 1(10)β-эпоксидо-13-диметиламино-5,7α,6,11β(Н)-гвай-3(4),

11(13)-диен-6,12-олида на подавление роста клеток глиомы головного мозга в условиях экспериментальных исследований *in vitro*.

Материалы и методы. Изучение ингибирующего действия соединения на пролиферацию клеток глиомы головного мозга проводилось на модели клоногенных клеток глиомы крысы С6, являющейся экспериментальной моделью мультиформной глиобластомы человека, в условиях *in vitro*.

Результаты. Установлено, что эффективными дозами гидрохлорида 1(10) β -эпокси-13-диметиламино-5,7 α ,6,11 β (Н)-гвай-3(4),11(13)-диен-6,12-олида, достоверно подавляющими пролиферацию клоногенных опухолевых клеток, являются дозы 20 мг/мл (LD_{96}), 2 мг/мл (LD_{76}), 1 мг/мл (LD_{85}), 2,5 мкг/мл (LD_{84}), 1 мкг/мл (LD_{92}), 0,25 мкг/мл (LD_{90}). Фармакокинетические исследования показали, что эффективность соединения обусловлена высокой степенью его тканевой доступности. Наиболее высокая концентрация гидрохлорида 1(10) β -эпокси-13-диметиламино-5,7 α ,6,11 β (Н)-гвай-3(4),11(13)-диен-6,12-олида в течение 1-го часа после введения создается в печени, селезенке, легких. Ко 2-му часу сравнительно высокая концентрация создается в скелетных мышцах, почках, тонком кишечнике. К 4-му часу высокая концентрация соединения обнаруживается в головном мозге и костной ткани.

Заключение. Проведенные экспериментальные исследования по изучению ингибирующего действия гидрохлорида 1(10) β -эпокси-13-диметиламино-5,7 α ,6,11 β (Н)-гвай-3(4),11(13)-диен-6,12-олида на пролиферацию клеток глиомы головного мозга в условиях *in vitro* показали, что изучаемое соединение является перспективным противоопухолевым средством в отношении злокачественных новообразований головного мозга. При этом гидрохлорид 1(10) β -эпокси-13-диметиламино-5,7 α ,6,11 β (Н)-гвай-3(4),11(13)-диен-6,12-олида обладает рядом преимуществ, в частности не оказывает токсического воздействия на организм, не вызывает иммунодепрессии и не влияет на гемопоез, способен эффективно преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Работа выполнена при финансовой поддержке КН МОН РК по грантовому проекту «Изучение взаимосвязи «структура – активность» на основе модели виртуального скрининга природных терпеноидов и их производных» (№ государственной регистрации 0115PK00182).

А.К. Дауров, Р.Б. Сейдахметова, С.М. Адекенов

КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

АО МНПХ «Фитохимия», Караганда, Республика Казахстан

Введение. В настоящее время из растительных источников выделено свыше 4000 сесквитерпеновых лактонов различных структурных типов, которые занимают важное место в разработке и внедрении в практическую медицину новых оригинальных лекарственных препаратов. Повышенный интерес исследователей к этому классу природных соединений вызван широким спектром их биологической активности, включающей противоопухолевую, антимикроб-

ную, противовоспалительную, антиоксидантную, что обусловлено наличием в структуре сесквитерпенового лактона γ -лактонного цикла и экзометиленовой группы.

Цель исследования – определить спектр биологической активности для сесквитерпеновых лактонов ахиллина, оксима ахиллина, аустрицина, оксима аустрицина, гроссмизина, оксима гроссмизина, 5 β (Н) – аустрицина, леукомизина, оксима леукомизина, матрикарина и матрицина с помощью компьютерной системы PASS online; провести верификацию результатов компьютерного прогнозирования с данными биологических исследований в тест-системах *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы. Прогнозирование спектра биологической активности сесквитерпеновых лактонов и их производных проводили с помощью компьютерной системы PASS online разработки В.В. Поройкова и Д.А. Филимонова. Цитотоксическую активность соединений оценивали в тесте выживаемости личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach) в условиях культивирования *in vitro*. Противоопухолевую активность изучали на беспородных белых крысах с перевиваемыми опухолями мышей и крыс в условиях *in vivo*.

Результаты. Установлено, что для каждого изучаемого сесквитерпенового лактона прогнозируется широкий спектр биологической активности: противоопухолевая, аналептическая, цитостатическая, противоэкземная, противовоспалительная, противогрибковая. Система PASS online прогнозирует высокую вероятность экспериментального подтверждения противоопухолевой активности для ахиллина – 94 %, леукомизина – 94 %, матрикарина – 92 %, аустрицина – 91 %, гроссмизина – 91 %. Обнаружена цитотоксическая активность ахиллина и оксима гроссмизина в тесте выживаемости личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach). При этом установлена цитотоксическая активность ахиллина в отношении линии опухолевых клеток Р3Х63. Ag8.653 (мышьяная миелома). Выявлена противоопухолевая активность ахиллина и гроссмизина в тесте с перевиваемыми опухолями на белых беспородных крысах в условиях *in vivo*. Так, сесквитерпеновый лактон ахиллин проявляет противоопухолевую активность в отношении штаммов раковых клеток лимфосаркомы Плисса, альвеолярного рака печени РС-1 и саркомы-45.

Заключение. Достоверность данных компьютерного прогнозирования биологической активности для сесквитерпеновых лактонов и их производных подтверждена экспериментальными данными биологических тестов на противоопухолевую и цитотоксическую активность в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Работа выполнена при финансовой поддержке КН МОН РК по грантовому проекту «Изучение взаимосвязи «структура – активность» на основе модели виртуального скрининга природных терпеноидов и их производных» (№ государственной регистрации 0115PK00182).

А.М. Дейчман

ВОЗМОЖНЫЕ НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ В АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИХ КЛЕТКАХ

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

Введение. Иммуноterapia, например с участием дендритных клеток (ДК) (активированных ДК-вакцин на ос-