

тетразолилбромидом (МТТ) по отношению к культуре клеток карциномы легких человека A549 (CCL-185). Эффект на микротубулярную сеть тех же клеток определен иммунофлуоресцентным методом с использованием моноклональных антител мышей к α -тубулину (Sigma, США) и флуоресцентно меченных AlexaFlour488 козьих вторичных антител к иммуноглобулинам мышей (Invitrogen, Германия).

Результаты. Аналоги тубулокластина с модифицированным адамантановым фрагментом проявляют цитотоксичность в наномолярном интервале концентраций, причем большинство из них более активны ($IC_{50} = 6 - 21$ нМ), чем колхицин ($IC_{50} = 27 \pm 2$ нМ). Гидрофобные и объемные заместители в адамантане независимо от их расположения мало влияют на величину цитотоксичности, которая остается во всех случаях высокой. Уменьшение активности производного аминоадамантана ($IC_{50} = 400 \pm 20$ нМ), по видимому, связано с высокой степенью его ионизации и низкой способностью проникновения в клетку. Все соединения данной серии проявляют сильный кластеризующий эффект. Цитотоксичность производных тубулокластина с модифицированным линкером зависит от числа метиленовых групп в различных фрагментах цепи.

Заключение. Для ряда аналогов тубулокластина с вариациями каркасной группировки продемонстрировано усиление цитотоксичности по отношению к клеткам карциномы легких A549 по сравнению с колхицином.

Работа поддержана грантами РФФИ (№ 15-03-04894) и РАН (ОХНМ 9).

С.В. Иванов, В.М. Симонов, Р.Л. Анисимов, А.А. Пискунов, Г.Н. Порошин, Е.В. Сазонова, И.П. Фабричный, С.Г. Аббасова, А.П. Карпов

РАЗРАБОТКА ГОМОЛОГИЧНОЙ МОЛЕКУЛЫ ИННОВАЦИОННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ БИСПЕЦИФИЧНОГО АНТИТЕЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ С ЦЕЛЬЮ ПРОВЕДЕНИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА МЫШАХ

ООО «МБЦ «Генериум», Москва

Введение. Несмотря на достигнутые успехи в лечении В-клеточных лимфом, потребность в разработке новых препаратов и подходов для их лечения остается довольно острой. Инновационный отечественный препарат нового поколения GNR-047 на основе биспецифичных моноклональных антител открывает новые перспективы для успешного лечения В-клеточных лимфом, устойчивых к стандартной таргетной терапии. Препарат GNR-047 связывается с рецептором CD3 Т-клеток и с рецептором CD19 опухолевых В-клеток, что приводит к их физическому сближению, в результате которого формируется иммунологический сигнал, приводящий к лизису опухолевых CD19⁺-клеток. Ввиду отсутствия релевантного вида животного, необходимого для проведения токсикологических исследований антитела GNR-047, была инициирована разработка его мышинного гомолога. Настоящая работа посвящена получению образца биспецифичного антитела, связывающегося с мышинными рецепторами CD3 и CD19, и изучению его свойств *in vitro*.

Цель исследования – разработка мышинного гомологичного биспецифичного анти-CD3-анти-CD19-антитела и его характеристика *in vitro*.

Материалы и методы. Дизайн гена гомолога выполнен в соответствии с дизайном гена биспецифичного антитела GNR-047. Все работы, связанные с получением образца гомологичного антитела, выполняли в соответствии с внутренними операционными процедурами. Связывание гомологичной молекулы с рецепторами CD3 и CD19 на поверхности клеток мышинных линий Vcl-1 и ТК-1, клеток крови и селезенки мышей контролировали методом проточной цитометрии. Специфическую активность гомолога определяли в тесте антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC).

Результаты. При использовании последовательностей антител, специфичных к мышинным рецепторам CD3 и CD19, проведен дизайн гена гомологичного биспецифичного антитела. Сконструированы экспрессионные векторы с синтетическим целевым геном. Образец мышинного гомолога соответствующего качества получен в результате хроматографического выделения из культуральной жидкости стабильно трансфицированных клеток CHO. Показано связывание гомолога с рецепторами CD3 и CD19 на поверхности клеток мышинных линий Vcl-1 и ТК-1, лимфоцитов и спленоцитов мышей. Гомологичное мышинное антитело обладает соответствующей разрабатываемому препарату высокой ADCC-активностью при использовании спленоцитов мыши в качестве эффекторных клеток.

Заключение. Получен и охарактеризован образец мышинного биспецифичного анти-CD3-анти-CD19-антитела. Данные проведенных исследований свидетельствуют, о том, что полученное гомологичное биспецифичное антитело по своим *in vitro* характеристикам соответствует о том, что разрабатываемому препарату GNR-047 и может быть использовано для проведения токсикологических исследований на мышах.

А.В. Ивлиев, Д.А. Мудрак, Н.А. Наволокин, Г.А. Афанасьева, С.А. Тычина, М.О. Корчаков, Н.В. Полуконова, А.Б. Бучарская, Г.Н. Маслякова
АКТИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ФЛАВОНОИДСОДЕРЖАЩЕГО ЭКСТРАКТА БЕССМЕРТНИКА ПЕСЧАНОГО НА ФОНЕ ПЕРЕВИВАЕМОГО РАКА ПЕЧЕНИ РС-1
ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

Цель исследования – изучить влияние флавоноидсодержащего экстракта бессмертника песчаного на активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эксперименте *in vivo* на лабораторных крысах с перевитым раком печени.

Материалы и методы. Сырье собрано на территории Саратовской области, экстракт бессмертника получен авторским способом (патент № 2482863). Дизайн эксперимента: животные с перевитым раком печени РС-1 были разделены на 2 группы. Первая – группа сравнения с опухолью без воздействия экстракта; вторая группа – экспериментальная с однократным пероральным введением экстракта бессмертника песчаного через 1 мес после пере-