

# МАТЕРИАЛЫ XIV ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ИМЕНИ А.Ю. БАРЫШНИКОВА «ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ»

*Е.В. Абакушина<sup>1</sup>, И.А. Пасова<sup>1</sup>, Т.П. Почуев<sup>1</sup>,  
Л.В. Евдокимов<sup>1</sup>, Б.А. Бердов<sup>1</sup>, А.Д. Каприн<sup>2</sup>*

## АДОПТИВНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ АКТИВИРОВАННЫМИ ЛИМФОЦИТАМИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

*<sup>1</sup>МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ»  
Минздрава России, Обнинск, Калужская область, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск, Калужская  
область, Россия*

**Введение.** Клинические исследования демонстрируют, что адоптивная клеточная иммунотерапия (АИТ) эффективна при лечении ряда злокачественных опухолей. Для этого используют активированные цитотоксические лимфоциты как в комбинации с традиционной терапией, так и монорежиме после лечения.

**Цель исследования** — оценить эффективность сопроводительной АИТ активированными лимфоцитами при комплексном лечении пациентов с раком желудочно-кишечного тракта (РЖКТ).

**Материалы и методы.** В исследовании принимал участие 21 пациент с диссеминированными формами РЖКТ стадии T2-4N0-2M0-1 в возрасте от 25 до 79 лет (средний возраст 54 года): рак кишечника — 13 пациентов, рак желудка — 2, рак поджелудочной железы — 4 и рак пищевода — 2. Все пациенты перед АИТ получали комбинированное лечение. Для получения активированных лимфоцитов мононуклеарные клетки культивировали в течение 7–10 сут в присутствии ИЛ-2 и ИЛ-15. АИТ включала несколько внутрикожных введений активированных *in vitro* лимфоцитов в несколько точек паравертебрально на 3, 5, 7, 9-й дни культивирования, затем использовали супернатант 1–2 раза в неделю на протяжении 1–3 мес. Оценка эффективности лечения выполнялась в соответствии с критериями irRC (Immune related Response Criteria).

**Результаты.** Все пациенты хорошо переносили АИТ. Побочных явлений не обнаружено. В результате проведения сопроводительной АИТ у 1 (4,8 %) пациентки был зафиксирован частичный регресс продолжительностью 7 мес. Эта первично неоперабельная пациентка с раком поджелудочной железы IV стадии, получившая максимальное число курсов АИТ — 8. У 8 пациентов зафиксирована стабилизация болезни; у 9 (42,9 %) достигнут контроль над опухолью продолжительностью от 2 до 21 мес. Медиана времени до достижения клинического ответа составила в среднем 2,1 мес. Максимальное время наблюдения — 37 мес. В 8 (38,1 %) случаях у пациентов наблюдались местная реакция в виде участков гиперемии в местах введения и зуд, которые были расценены как реакция гиперчувстви-

тельности замедленного типа (ГЗТ). Отмечено наличие корреляции между реакцией ГЗТ и продолжительностью безрецидивного периода, которая составила 17,8 мес при ГЗТ и 4,3 мес у пациентов без ГЗТ. У остальных 12 (57,1 %) пациентов реанимационно-анестезиологического отделения наблюдалось прогрессирование болезни, которое закончилось летальным исходом для 10 (47,6 %). Все пациенты данной подгруппы имели опухолевую массу. У 8 (80 %) пациентов выявлено наличие метастазов.

**Заключение.** Приведенные результаты указывают на некоторый положительный эффект АИТ у пациентов с РЖКТ с ГЗТ в плане контроля над опухолью, который у данных пациентов может способствовать снижению риска метастазирования и рецидива опухолевого роста.

*Г.М. Аверочкин<sup>1</sup>, Е.А. Длин<sup>1</sup>, А.В. Финько<sup>1</sup>, С.В. Ковалев<sup>1</sup>,  
Н.С. Воробьева<sup>2</sup>, Д.А. Скворцов<sup>1</sup>, Б.Н. Тарасевич<sup>1</sup>,  
Я.А. Иваненков<sup>1,2</sup>, Е.К. Белоглазкина<sup>1</sup>, Н.В. Зык<sup>1</sup>,  
В.Э. Котелянский<sup>1,3</sup>, А.Г. Мажуга<sup>1,2</sup>*

## БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОДУКТОВ МЕДЬКАТАЛИЗИРУЕМОГО S-АРИЛИРОВАНИЯ 5-АРИЛИДЕН-2-ТИОКСОИМИДАЗОЛИН-4-ОНОВ

*<sup>1</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет,  
Москва, Россия;*

*<sup>2</sup>Национальный исследовательский технологический  
университет «МИСиС», Москва, Россия;*

*<sup>3</sup>Сколковский институт науки и технологий, Москва,  
Россия*

**Введение.** На сегодняшний день онкологические патологии предстательной железы (ПЖ) — одна из частых причин смерти у мужчин. Среди препаратов для терапии соответствующего заболевания особое внимание уделяется ингибиторам андрогенового рецептора. Одним из таких препаратов является Xtandi, действующее вещество которого энзалутамид. В структуре последнего имеется 2-тиогидантоиновый фрагмент. Ранее в нашей лаборатории были синтезированы и изучены различные производные 2-тиогидантоинов. Модификация данного класса соединений позволит нам получить новые препараты антиандрогенового типа.

**Цель исследования** — синтезировать 4-арилиден-2-арилтио-1Н-имидазол-5 (4Н) — оны с помощью медькатализируемой реакции с различными борными кислотами и их биологическое тестирование.

**Материалы и методы.** Все полученные вещества были охарактеризованы физико-химическими методами анализа, в том числе рентгеноструктурного анализа (РСА). Чистота конечных соединений была подтверждена методом ВЭЖХ-МС.

**Результаты.** Молекулярное моделирование определило связывание предполагаемого продукта с белком-мишенью AR. На основании этого модификация арильным или гетарильным заместителем тионового фрагмента исходной молекулы улучшит ингибирование. Далее была применена медькатализируемая реакция арилборных кислот с 2-тиогидантоином в присутствии соли меди (II) и органического основания. В ходе выполнения работы были синтезированы и охарактеризованы около 50 соединений. Все полученные соединения были протестированы *in vitro* с использованием МТТ- и МТС-тестов на клеточных линиях рака ПЖ LNCaP (p53+, AR+), PC-3 (p53-, AR-), ЛЭЧ-4.

**Заключение.** В результате выполнения работы выявлены соединения-лидеры, которые дополнительно тестировались *in vitro* на клеточных линиях Hek293, VA13, MCF-7 и A549. Определена цитотоксичность для соединений-лидеров: значения параметра  $IC_{50}$  для замещенного по 3-му положению продукта арилирования, который ориентирован на ингибирование MDM2 и реакцию белка p53, равна 2  $\mu$ M (LNCaP) и 8  $\mu$ M (PC-3). В то же время активность незамещенного по 3-му положению продукта, ориентированного на ингибирование андрогенового рецептора, составила 70 нМ (LNCaP); на клеточной линии PC-3 цитотоксичность отсутствует. Таким образом были получены соединения с высокой потенциальной противоопухолевой активностью и селективным действием по отношению к AR или P53-MDM2 взаимодействию.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ № 14–34–00017), Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ № 16–33–60166) и программы УМНИК (договор № 8981ГУ/2015).*

*Ю. В. Алексеев<sup>1</sup>, Г. В. Пономарев<sup>2</sup>, Е. В. Давыдов<sup>3</sup>,  
В. М. Мкртчян<sup>4</sup>, Н. К. Иоаниди<sup>1</sup>*

#### **ПРИРОДНЫЙ КОМПЛЕКС ХЛОРИНА E<sub>6</sub> КАК ОСНОВА ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ НОВОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

<sup>1</sup>ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича», Москва, Россия;

<sup>3</sup>Ветеринарная клиника «Велес-Текстильщики», ФГБОУ ВПО МГУПП, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ООО «Ареал», Москва, Россия

**Введение.** Ранее показано, что гель «Сигринол» (ТС № RU Д-РУ. АЮ18. В. 05307) производства ООО «Ареал» является эффективным фотосенсибилизатором (ФС) для наружного применения в комплексной терапии у пациентов с рядом дерматологических заболеваний. Активное вещество (АВ) данного ФС получено из биоокрасителя, выделенного из люцерны (*Medicago sativa*, L.), и представляет собой полисахаридный комплекс хлорина E<sub>6</sub>. При определении порога гемолиза эритроцитов крыс эффективность АВ и его компонентов оказалась сопоставимой с активностью хлорина E<sub>6</sub>.

**Цель исследования** — изучить факторы, определяющие фотодинамический эффект ФС «Сигринол».

**Материалы и методы.** Метод — высокоэффективная жидкостная хроматография (хроматограф LC-20, Prominence, Япония, хроматографическая колонка PR-18 фирмы «НР», размер 4×250 мм, подвижная фаза — MeOH-H<sub>2</sub>O-CF<sub>3</sub>COOH (90:10:0,01 о/о), детектор-спектрофотометрический SPD-20А, длина волны — 405 нм). Материалы — биоокраситель Green С3 фирмы «FMC» (пищевая добавка E140). Исследуемое вещество растворяли в воде и добавляли хлористоводородную кислоту до значения pH 3,5–4,5. Выпавший осадок хлорина E<sub>6</sub> промывали водой для удаления остатков хлористоводородной кислоты, высушивали, затем растворяли в растворе меглумина (pH около 9) и хроматографировали. Хроматограмму полученного раствора сравнивали с хроматограммой раствора стандартного образца хлорина E<sub>6</sub> по времени удерживания основных пиков для подтверждения идентичности двух образцов. Дополнительным аргументом для утверждения об идентичности исследуемого соединения и хлорина E<sub>6</sub> являлся электронный спектр поглощения.

**Результаты.** В процессе хроматографирования исследуемого вещества выделены фракции, содержащие ≈ 10–15 % хлорина E<sub>6</sub> и до 20 % его полисахаридного производного, а также мальтодекстрин. Электронные спектры поглощения хлорина E<sub>6</sub> и его производного совпадали.

**Заключение.** Установлено, что основными факторами, определяющими фотодинамическую активность действующего вещества препарата «Сигринол» и, соответственно, его эффективность в клинической практике, являются хлорин E<sub>6</sub> и полисахарид хлорина E<sub>6</sub> практически одинаковые по эффективности. Перспективы применения «Сигринола» для флюоресцентной диагностики и, возможно, для фотодинамической терапии в дерматоонкологии требуют дальнейшего изучения.

*Али Хашем<sup>1</sup>, И. Д. Гулякин<sup>2</sup>, Л. Л. Николаева<sup>1,2</sup>,  
М. В. Дмитриева<sup>2</sup>, Л. А. Король<sup>1</sup>, А. П. Полозкова<sup>2</sup>,  
О. Л. Орлова<sup>2</sup>*

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ КРИОПРОТЕКТОРА ПРИ ЛИОФИЛИЗАЦИИ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛОКАРБАЗОЛА — ЛХС-1208**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Введение.** В лаборатории разработки лекарственных форм ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России создана липосомальная лекарственная форма (ЛЛФ) ЛХС-1208. По сравнению с лекарственной формой ЛХС-1208 «лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 9 мг» ЛЛФ ЛХС-1208 обладает большей направленностью и оказывает меньший токсический эффект. Однако ЛЛФ ЛХС-1208 стабильна на протяжении непродолжительного периода времени — в течение 5–6 сут. В связи с этим для увеличения устойчивости и продления срока годности препарата целесообразно применение метода лиофилизации.

**Цель исследования** — определить оптимальное содержание криопротектора в дисперсии при лиофилизации ЛЛФ ЛХС-1208.