

ценции клеток, окрашенных scFv-NSP4, по сравнению с МКА ИКО25 может свидетельствовать о способности рекомбинантного иммунотоксина узнавать недоступные для классических антител эпитопы белка за счет меньшего размера молекулы.

*Д. П. Веевник<sup>1</sup>, А. С. Федулов<sup>2</sup>, Т. Л. Юркитович<sup>3</sup>,  
Н. К. Юркитович<sup>3</sup>, П. М. Бычковский<sup>3</sup>, А. И. Трутко<sup>1</sup>*

#### **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ НА ФОНЕ ЛОКАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ «ТЕМОДЕКСОМ»**

<sup>1</sup>Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

**Введение.** Несмотря на постоянный прогресс в хирургии опухолей головного мозга и использовании лучевой и химиотерапии, сохраняется низкая выживаемость, высокая смертность и инвалидизация пациентов, особенно при опухолях высокой степени злокачественности.

**Цель исследования** — повысить эффективность лечения пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации при применении локальной химиотерапии «Темодексом».

**Материалы и методы.** Дизайн клинического исследования: открытое, контролируемое, проспективное, рандомизированное с параллельными группами. В исследование рекрутированы 136 пациентов с первично-мозговыми злокачественными опухолями, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении учреждения здравоохранения Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска с 2010 по 2014 г. В качестве суррогатных (промежуточных) точек наблюдения в послеоперационном периоде выбраны следующие: динамика статуса пациентов по шкале Карнофского, гематологические показатели, частота и характер осложнений. В качестве конечных точек исследования определены следующие: общая выживаемость и бессобытийная выживаемость.

**Результаты.** После тотального удаления медиана выживаемости в основной группе составила 73,0 (56,2–105,8) нед, в контрольной — 43,4 (32,3–53,1) (WW = 17,7,  $p = 0,000$ ); после субтотального удаления медиана выживаемости в основной группе — 68,9 (50,9–119,1) нед, в контрольной — 39,0 (30,2–49,3) (WW = 6,7,  $p = 0,003$ ) нед соответственно. Кумулятивная доля выживших пациентов с G II–IV опухолями основной группы при двухгодичном наблюдении — 38,5 %, в контрольной — 10,1 % (WW = 23,2,  $p = 0,0001$ ). Доля выживших пациентов с G III–IV опухолями основной группы при двухгодичном наблюдении — 27,7 %, контрольной — 1,3 % (WW = 26,3,  $p = 0,0001$ ). В основной группе осложнения отмечались в 9,8 % случаев, в контрольной — в 12,6 %. Тромбоэмболия легочной артерии послужила причиной летального исхода у 4,9 % пациентов основной и 2,1 % контрольной группы. В контрольной группе отек и дислокация головного мозга, осложнившие течение кровоизлияний в ложе удаленной

опухоли, и гнойный менингит привели к летальному исходу в 3,2 % случаев.

**Заключение.** Таким образом, в раннем послеоперационном периоде в основной группе осложнения по характеру и частоте не отличались от контрольной. Локальная химиотерапия с использованием препарата «Темодекс» является технически не сложной в выполнении, не сказывается на длительности оперативного вмешательства, безопасна и удовлетворительно переносится пациентами.

*Ю. Л. Володина<sup>1</sup>, А. С. Тихомиров<sup>2</sup>, Л. Г. Деженкова<sup>2</sup>,  
А. Е. Щекотихин<sup>2</sup>, А. А. Штиль<sup>1</sup>*

#### **НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АНТРАФУРАНА: ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И МЕХАНИЗМЫ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ**

<sup>1</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ НИИНА им. Г. Ф. Гаузе РАМН, Москва, Россия

**Введение.** Антрафуран-3-карбоксамиды ЛХТА-2251 и ЛХТА-2273, содержащие в 2-положении CF3-группу и атом водорода соответственно, являются наиболее перспективными аналогами противоопухолевого препарата «Антрафуран» (ЛХТА-2034, Щекотихин А. Е. и др. *Патент РФ № 2554939*, 2015).

**Цель исследования** — установить механизмы гибели опухолевых клеток, индуцируемых антрафуран-3-карбоксамидами ЛХТА-2251 и ЛХТА-2273.

**Материалы и методы.** Соединения ЛХТА-2251 и ЛХТА-2273 получены конденсацией соответствующих 4,11-дигидроксиантра [2,3-*b*] фуран-3-карбоновых кислот (А. С. Тихомиров и др., *ХТС*, 2014, 2, 298; А. С. Тихомиров и др., *ХТС*, 2013, 2, 264) с (*S*) 3-аминопирролидином и (*R+S*) 3-аминопиперидином. Цитотоксичность определяли в МТТ-тесте. Использовали линию клеток рака толстой кишки НСТ116 и сублинию НСТ116р53КО с инактивацией белка p53, линию лейкоза K562 и сублинию K562/4 с гиперэкспрессией Р-гликопротеина (множественная лекарственная устойчивость). Ингибирование топоизомеразы I изучали в реакции релаксации суперскрученной плазмидной ДНК. Внутриклеточное накопление соединений, клеточный цикл и апоптоз исследовали методом проточной цитометрии: о накоплении судили по флуоресценции клеток после обработки каждым соединением; распределение фаз клеточного цикла оценивали по свечению интеркалятора йодида пропидия; апоптотические клетки определяли по связыванию аннексина-V, конъюгированного с FITC. Некротические клетки выявляли окраской трипановым синим.

**Результаты.** Антрафуран-3-карбоксамиды ЛХТА-2251 и ЛХТА-2273 показали высокую антипролиферативную активность на линиях опухолевых клеток разного тканевого происхождения, в том числе на резистентных сублиниях. Оба соединения быстро (в течение 1 ч) накапливаются в опухолевых клетках. Производные ЛХТА-2251 и ЛХТА-2273 в микромолярных концентрациях ингибируют топоизомеразу I и вызывают апоптоз клеток K562. При действии ЛХТА-2251 гибели предшествует задержка клеточного цикла в фазе G2/M. Напротив, апоптоз клеток K562 при действии ЛХТА-2273 сопровождается быс-

трой некротизацией и не зависит от нарушений клеточного цикла.

**Заключение.** Новые антрафуран-3-карбоксамиды ЛХТА-2251 и ЛХТА-2273 перспективны для углубленного доклинического изучения в качестве «кандидатов» в противоопухолевые препараты.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-33-00908 мол\_а.*

*Е.А. Волосникова, Л.Р. Лебедев, Г.М. Левагина,  
И.Ф. Демин, М.П. Богрянцева, С.Г. Гамалей,  
Е.Д. Даниленко*

### КОНЬЮГАТЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА С БИФОСФОНАТОМ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА ЛЕЧЕНИЯ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

*Институт медицинской биотехнологии ФБУН ГНЦ ВБ*

*«Вектор», Бердск, Россия*

**Введение.** Актуальность поиска новых средств и способов лечения злокачественных новообразований, для которых характерна способность к метастазированию, чрезвычайно высока. Среди веществ природного происхождения, обладающих противоопухолевым потенциалом, можно выделить фактор некроза опухоли альфа (ФНО-а). В качестве векторных молекул для направленной доставки ФНО-а в кость могут быть использованы бисфосфонаты, отличающиеся способностью к накоплению в костной ткани и регуляции активности остеокластов/остеобластов.

**Цель исследования** — разработать методы конъюгирования ФНО-а с бисфосфонатом — алендроновой кислотой (АЛН) для обеспечения тропности белка к костному матриксу.

**Материалы и методы.** В работе применяли реактивы «Bio-Rad» (США), «Sample» (Япония), «AppliChem» (Германия). Для отработки методов синтеза использован препарат ФНО-а (субстанция) с концентрацией белка 1,95 мг/мл и удельной специфической активностью  $2,5 \times 10^8$  МЕ/мг производства ИМБТ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Конъюгаты ФНО-а с АЛН получали путем ковалентного присоединения молекулы АЛН к молекуле ФНО-а 3 способами: через сульфгидрильную, карбоксильную и аминогруппу белка с помощью сшивающих агентов разных типов. Исследованы 2 варианта проведения синтеза: в растворе и на твердом носителе.

**Результаты.** Показано, что при проведении реакции конъюгирования в растворе продукты реакции были гетерогенны. Метод с использованием фиксации активных компонентов на твердой фазе позволил получить конъюгаты высокой степени гомогенности (не более 95,7 %) и стехиометрии, близкой к 1:1. В ходе исследования конъюгатов ФНО-а с АЛН, полученных твердофазным синтезом, показано, что молекулярная масса ФНО-а в составе конъюгатов соответствует молекулярной массе исходного белка ( $16,7 \pm 0,3$  кДа). Выход конъюгатов в реакции синтеза на твердой фазе составлял около 90 %. Анализ специфической активности на культуре клеток L929 подтвердил сохранность цитотоксических свойств ФНО-а в составе конъюгатов всех 3 типов (активность конъюгатов —  $2,1\text{--}2,2 \times 10^7$  МЕ/мг белка).

**Заключение.** Представленные данные подтверждают возможность получения конъюгатов ФНО-а с АЛН с повышенной тропностью к матриксу костной ткани для лечения костных метастазов.

*Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке Минобрнауки России, в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы», Соглашение о предоставлении субсидии от 27.06.2014 № 14.604.21.0061. Уникальный идентификатор прикладных научных исследований (проекта) RFMEFI60414X0061.*

*Л.Л. Высоцкая, А.К. Голенков, Е.В. Трифонова,  
Т.А. Митина, Ю.Б. Черных, Е.В. Катаева*

### ТАРГЕТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НИЛОТИНИБОМ РЕЗИСТЕНТНОГО ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

*ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия*

**Цель исследования** — оценить эффективность лечения нилотинибом (НЛ) — ингибитором тирозинкиназ (ИТК) 2-й линии пациентов с резистентным хроническим миелолейкозом (ХМЛ) по непосредственным результатам.

**Материалы и методы.** В научный анализ включены 44 пациента ХМЛ, получающих НЛ в суточной дозе 800 мг, из них в хронической фазе (ХФ) — 33 (75 %) пациента, в фазе акселерации (ФА) — 11 (25 %) пациентов, мужчин — 17, женщин — 27. Медиана возраста составила 50 лет (26–73 лет). Медиана длительности заболевания до начала лечения ИТК 1-й линии (иматинибом) (ИМ) была 13,8 мес (1,5–61 мес), медиана предшествующего лечения ИМ — 44,3 мес (6–103 мес). Основная часть (69,2 %) пациентов — с гематологическим рецидивом и цитогенетической резистентностью (58,3 %) к ИМ (Ph-хромосома от 35–100 %). С цитогенетическим рецидивом на фоне лечения ИМ — 30,8 %, с отсутствием молекулярного ответа (МО) при полном цитогенетическом ответе (ПЦО) в течение 84 мес лечения ИМ — 3,8 %, с отсутствием полного гематологического ответа (ПГО) в течение первых 3 мес лечения ИМ — 11,5 % пациентов. Медиана длительности лечения НЛ составила 40,4 мес (3–90,6 мес). Проанализированы непосредственные результаты лечения НЛ — ПГО, ПЦО, частичный цитогенетический ответ (ЧЦО), МО.

**Результаты.** Через 3 мес после начала лечения НЛ 800 мг/сут ПГО достигнут у 83 % пациентов, у 31 (70,5 %) пациента достигнут большой цитогенетический ответ (БЦО): ПЦО — у 9 (20,5 %) пациентов, ЧЦО — у 22 (50 %). К 12 мес ПЦО составил 64 % у 28 пациентов, к 18 мес — 90 % у 39 пациентов, к 24 мес — 100 %. Большой МО к 12 мес терапии получен у 3 (6,8 %) пациентов, к 18 мес — у 33 (75 %) пациентов, к 24 мес — у 44 (100 %) пациентов. Полный МО получен к 24 мес у 11 (25 %) пациентов. На фоне лечения НЛ прогрессии заболевания до ФА бластного криза не наблюдалось. У 1 пациентки в ХФ отмечалась первичная цитогенетическая и молекулярная резистентность к НЛ, у 5 (11,4 %) пациентов — гематологическая токсичность III степени, у 3 — негематологическая токсичность II–III степени (у 1 пациента — развитие диффузного узлового зоба, у 1 — повышение уровня липазы, у 1 — повыше-