

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 nilotinибом (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-