

Материалы XVII Всероссийской
научно-практической конференции
имени А.Ю. Барышникова с международным участием

**«НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ
И МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ:
ПРОБЛЕМЫ, ДОСТИЖЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ»**

Москва
20–21 апреля
2023 г.



2023

МАТЕРИАЛЫ

XVII Всероссийской
научно-практической конференции
имени А.Ю. Барышникова
с международным участием
«Новые перспективные
противоопухолевые
препараты и медицинские
технологии: проблемы,
достижения, перспективы»

Москва, 20–21 апреля 2023 г.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ

С.М. Адекенов

АО «Международный научно-производственный холдинг
«Фитохимия»; Казахстан, 100009 Караганда,
ул. М. Газалиева, 4

Контакты: Адекенов Сергазы Мынжасарович arglabin@phyto.kz

Многоаспектное изучение противоопухолевых соединений позволяет раскрыть биохимические и молекулярно-биологические механизмы ингибирования роста злокачественной опухоли, прежде всего определить тонкий механизм поражения неопластических клеток. В этом отношении представляют интерес принципы цитотоксического и противоопухолевого действия растительных метаболитов для целенаправленной разработки лекарственной субстанции.

В докладе обсуждаются цитотоксичность и противоопухолевая активность более 130 образцов сесквитерпеновых γ -лактонов, флавоноидов и алкалоидов, выделенных из растительного сырья.

В условиях *in vitro* изучена цитотоксичность 41 образца сесквитерпеновых γ -лактонов в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach). В качестве перспективных соединений для последующего изучения выбраны арглабин, эстафиатин, гроссгемин и их химически модифицированные производные.

In vitro на культуре опухолевых клеток HL-60 (ТВ), NCI60, SR, THP-1 и RPMI-8226 изучена противоопухолевая активность 29 образцов сесквитерпеновых γ -лактонов и их производных.

В условиях *in vivo* на 12 перевиваемых опухолевых штаммах изучена противоопухолевая активность 44 образцов сесквитерпеновых лактонов. Для углубленного изучения отобраны 9 образцов, которые проявили сравнительно выраженную активность в отношении альвеолярного рака печени, карциномы Герена, карциносаркомы Уокера, лимфосаркомы Плисса, слизистого рака печени РС-I, саркомы-45 и саркомы-180, ингибируя до 95 % рост опухолевых штаммов.

Цитотоксичность и противоопухолевое действие сесквитерпеновых γ -лактонов и их производных связаны с их взаимодействием с топоизомеразой I и II, фарнезилтрансферазой и, следовательно, с ингибированием митоза опухолевых клеток.

Выявлено, что цитотоксичность у изученных 18 образцов флавоноидов в отношении опухолевых клеток возрастает с увеличением количества гидроксильных групп в структуре молекулы. Так, соединения с одной гидроксильной группой не обладают цитотоксичностью, а молекулы с тремя и более гидроксильными функциями, такие как апигенин и дигидрокверцетин,

проявляют сравнительно высокую цитотоксичность, что связано с их способностью взаимодействовать с тубулином.

По механизму антинеопластического действия флавоноидов важным фактором является способность молекул данных соединений снижать активность цитоплазматической и митохондриальной АТФаз, в результате которого в клетках создается дефицит АДФ и неорганического фосфата, что оказывает ингибирующее действие на гликолиз.

По результатам исследований 52 образцов алкалоидов в условиях *in vitro* в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach) выявлено, что вырощенной цитотоксичностью обладают гармин и его производные, вызывая гибель личинок до 77,7 %. Образцы N-оксида и гидрохлорида гармина вызывают гибель опухолевых клеток линий *Jurkat*, *Rciji*, U937, взаимодействуя с тубулином, который участвует в образовании веретена и расхождении хромосом в метафазе митоза.

Таким образом, результаты проведенных нами экспериментов свидетельствуют, что растительные терпеноиды, алкалоиды и флавоноиды являются потенциальными источниками для разработки оригинальных лекарственных препаратов, способных селективно ингибировать рост опухолевых клеток.

ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ДИНИТРОЗИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛЕЗА НА КЛЕТКИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Н.П. Акентьева¹, Н.А. Санина^{1,2}, К.А. Абрамова^{1,2},
А.Р. Гизатуллин¹, С.С. Шушанов³, С.И. Шрам⁴

¹ФИЦ ПХФ и МХ РАН; Россия, 142432 Московская область,
Черноголовка, пр-кт Академика Семёнова, 1;

²МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва,
ул. Колмогорова, 1;

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

⁴Национальный исследовательский центр «Курчатовский
институт»; Россия, 123098 Москва, пл. Академика
Курчатова, 1

Контакты: Акентьева Наталья Павловна na_aken@icp.ac.ru

Введение. Множественная миелома (ММ) — это заболевание крови, возникающее в костном мозге и тесно связанное с лимфомой и лейкозией. Поскольку в настоящее время доступного и эффективного лечения множественной миеломы не существует, поиск новых химиопрепаратов для лечения множественной миеломы является актуальным. Цель исследования — изучить влияние динитрозильного комплекса железа — ДНКЖ7 ($[\text{Fe}(\text{SC}(\text{NHCH}_3)_2)_2(\text{NO})_2]\text{BF}_4$) — на структуру хроматина и морфологию клеток ММ методом конфокальной микроскопии.

Материалы и методы. В работе использовали линию клеток ММ человека RPMI8226. Для окрашивания клеток использовали FITC и Hoechst. Анализ клеток проводили методом конфокальной микроскопии при длине волны 488 нм, увеличении $\times 40$ и $\times 63$.

Результаты. Результаты исследования показали, что в контрольном образце клетки ММ имеют округлую форму, актиновые волокна структурированы, ядра округлой формы. Однако обработка клеток ММ с ДНКЖ7 ($3,4 \times 10^{-3}$ М) приводит к разрушению актиновых волокон, форма клеток нарушается, ядра имеют фрагментированную форму, структура хроматина изменяется, цитоплазматическая мембрана клетки разрушается. Наблюдается апоптоз клеток ММ.

Заключение. Результаты исследования показали, что ДНКЖ7 вызывает изменения в морфологии, в цитоплазматической мембране, в структуре ядер клеток множественной миеломы, и, вероятно, этим обусловлено его цитотоксическое действие. Следовательно, ДНКЖ7 имеет потенциал для лечения множественной миеломы.

Научная работа выполнена в соответствии с госзаданием № АААА-А19-119071890015-6.

ОЦЕНКА РАННИХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ПОДКОЖНОЙ МАСТЭКТОМИИ С ОДНОМОМЕНТНОЙ РЕКОНСТРУКЦИЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИМПЛАНТАМИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.И. Акулова¹, С.В. Сидоров^{1,2}, В.С. Подгайная¹,
С.И. Строилова²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Институт медицины и психологии им. В. Зельмана; Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2;

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1»; Россия, 630047 Новосибирск, ул. Залесского, 6

Контакты: Акулова Анастасия Ивановна a.akulova1@g.nsu.ru

Введение. Рак молочной железы — это заболевание, имеющее ярко выраженное влияние на общество. Мастэктомия — основной радикальный метод лечения РМЖ, но не все женщины согласны на удаление молочной железы, это достаточно серьезная психологическая проблема. До недавнего времени радикальная мастэктомия (РМЭ) считалась адекватным по объему оперативным вмешательством в онкологии. Одномоментная реконструкция молочной железы (МЖ) после мастэктомии дает возможность пациенткам в ранние сроки избавиться не только от онкологической патологии, но и от отрицательных эстетических последствий.

Материалы и методы. Объект исследования: 20 пациенток с диагнозом РМЖ. Сформированы 2 группы пациенток по 10 человек. В 1-й группе выполнена радикальная мастэктомия. Во 2-й группе выполнена подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией имплантатом. Для реконструкции молочной железы были использованы имплантаты анатомической формы с полиуретановым покрытием фирмы Silimed и тетанизированные грудные сетки TiLOOP Bra.

Результаты. В послеоперационном периоде самым частым осложнением является лимфорея. Длительность лимфорей после РМЭ более 4 нед наблюдалась у 70 %, менее 4 нед — у 30 %, после ПМЭ + ПЛАЭ + имплантат длительность лимфорей более 2 нед — у 60 %, менее 4 нед — у 40 %. Инфицирование раны после РМЭ составило 10 %, после ПМЭ + ПЛАЭ + имплантат — 0 %. Расхождение швов после РМЭ составило 10 %, после ПМЭ + ПЛАЭ + имплантат — 0 %. Ранние результаты лечения: местные рецидивы и отдаленные метастазы в обеих группах — 0 %. Отдаленные результаты лечения: местные рецидивы — 0 %, отдаленные метастазы в 1-й группе — 10 %, во 2-й группе — 10 %.

Заключение. Результаты выживаемости при подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией не отличаются от результатов при выполнении радикальной мастэктомии. Высокий косметический результат обусловлен сохранением кожи молочной железы, сосково-ареолярного комплекса, субмаммарной складки.

TSEEN ГЕНЫ ЧЕЛОВЕКА ЭКСПРЕССИРУЮТСЯ В ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Е.Б. Акулова¹, Ю.К. Карнаухова¹, Л.Л. Круковская¹,
Е.А. Матюнина¹, А.А. Макашов³, С.В. Веревошкин¹,
Н.А. Петрова¹, Г.Т. Бойкова¹, Р.В. Гамазов¹,
В.Ю. Макеев³, Е.В. Шмидт², М.Е. Васильева²,
А.А. Богатилов², В.А. Кашенко², А.П. Козлов^{1,3,4}

¹ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России; Россия, 188663 Ленинградская область, Всеволожский район, г. п. Кузьмолесский, ст. Капитолово, корп. № 93;

²ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова ФМБА России»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4;

³ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова» РАН; Россия, 119991 ГСП-1 Москва, ул. Губкина, 3;

⁴Биомедицинский центр; Россия, 125212 Санкт-Петербург, ул. Выборгская, 8

Контакты: Козлов Андрей Петрович contact@biomed.spb.ru

Введение. Ранее нами был описан новый класс генов, экспрессирующихся в широком круге различных опухолей и не экспрессирующихся в нормальных

тканях, — *TSEEN* гены (tumor specifically expressed, evolutionarily new genes). Согласно представлениям, развиваемым в нашей лаборатории, жировой орган млекопитающих имеет много общих черт с опухолью, а ожирение можно рассматривать как опухоль-подобный процесс. Поэтому целью данного исследования было проверить, экспрессируются ли *TSEEN* гены человека в жировых тканях при ожирении.

Материалы и методы. В работе были использованы образцы висцеральной жировой ткани, полученные в ходе бариатрических операций из брюшной полости пациентов с ожирением. Выделение тотальной РНК проводили с помощью TRI Reagent Solution (Invitrogen) по протоколу производителя. Выделенную РНК обрабатывали ДНКазой I, свободной от РНКазы. Синтез кДНК проводили с помощью набора Revert Aid® First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas). Для ПЦР анализа использовали праймеры, специфичные к *TSEEN* генам человека, — *LINC02932*, *ELFN1-AS1* и *OTF-AS1*.

Результаты. Было показано, что *TSEEN* гены человека экспрессируются в висцеральной жировой ткани при ожирении. Экспериментальные результаты были подтверждены *in silico* с использованием методов транскриптомного анализа нескольких транскриптомов, описанных другими авторами.

Заключение. Показано, что *TSEEN* гены человека экспрессируются в жировых тканях при ожирении. Это является еще одним подтверждением опухоль-подобной природы ожирения, понимание чего открывает новые перспективы борьбы с ожирением и онкологическими заболеваниями.

ВЫЯВЛЕНИЕ МИКРОМЕТАСТАЗОВ В ЛИМФОУЗЛАХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ: ПОИСК ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ

Ю.В. Алдушкина¹, Ю.И. Должикова², К.М. Новрузов²,
Р.Я. Власенко², А.Н. Грицай¹, Э.А. Оганнисян¹,
Д.Е. Митрушкин², Д.В. Филоненко³

¹НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

³ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»; Россия, 111123 Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6

Контакты: Алдушкина Юлия Владимировна
Juliaald@mail.ru

Введение. В клинической практике неверная оценка распространенности онкологического процесса может стать причиной низкой эффективности лечения. По мнению ряда авторов, причиной высо-

кого риска рецидива является наличие микрометастазов в лимфатических узлах. Однако рутинные методы не нацелены на выявление микрометастазов.

Материалы и методы. Были проанализированы литературные данные из 47 публикаций в рецензируемых российских и зарубежных изданиях о развитии рецидива у значимого числа пациентов с диагнозом «рак яичников» после циторедуктивного хирургического вмешательства. Описаны методы исследования в современной медицинской практике для обнаружения метастазов, микрометастазов и изолированных опухолевых клеток, и охарактеризована их информативность для диагностики. Отдельное внимание было уделено поиску потенциальных прогностических и диагностических маркеров микрометастазов.

Результаты. Проведенный анализ данных литературы показал, что применение общепризнанных методов с использованием цитокератина AE1/AE3 и индикация ряда других маркеров были более эффективными для уточнения распространенности и стадии заболевания. Был сделан вывод, что для доказательства прогностической значимости обнаружения микрометастазов в лимфатических узлах необходимо проведение дополнительных исследований.

Заключение. Обнаружение микрометастазов и изолированных опухолевых клеток в лимфатических узлах имеет прогностическое значение, а также способствует повышению эффективности терапии при раке яичников.

ВЛИЯНИЕ НИТРОЗИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛЕЗА С N-ЭТИЛТИОМОЧЕВИНОЙ НА ЭКСПРЕССИЮ БЕЛКОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В КЛЕТКАХ ГЛИОБЛАСТОМЫ

В.И. Амозова, Н.А. Санина, А.А. Балакина

ФИЦ «Проблем химической физики и медицинской химии РАН»; Россия, 142432 Московская область, Черноголовка, пр-кт Академика Семёнова, 1

Контакты: Амозова Вера Игоревна amozovavi@gmail.com

Введение. Транскрипционный фактор Nrf2 — один из ключевых белков, регулирующих окислительно-восстановительные процессы в клетках. Предполагается, что сверхэкспрессия Nrf2 в клетках глиобластомы способствует их устойчивости к противоопухолевой терапии, поэтому Nrf2 является перспективной терапевтической мишенью. Синтезированный нами нитрозильный комплекс железа с N-этилтиомочевинной (ЕТМ) обладает потенциальной окислительно-восстановительной активностью и является спонтанным донором оксида азота (NO), что позволяет ему влиять на редокс-статус клеток глиобластомы.

Материалы и методы. Исследование проводилось на двух клеточных линиях глиобластомы человека: A-172 и U-251 MG. Уровень внутриклеточного NO и активных форм кислорода (АФК) определялся методом окрашивания клеток флуоресцентными красителями. Визуализация увеличения экспрессии белков проводилась с помощью методов иммунофлуоресцентной микроскопии и иммуноблоттинга. Изменение экспрессии генов изучалось с помощью Real-time PCR.

Результаты. Комплекс ЕТМ показал более высокую цитотоксичность в отношении клеток линии A-172. Действие комплекса значительно повышало внутриклеточный уровень NO и АФК, что сопровождалось увеличением количества Nrf2 и его ядерной транслокацией вне зависимости от клеточной линии. Кроме того, происходило существенное увеличение экспрессии как гена, так и белка гемоксигеназы-1 (HO-1), являющегося мишенью Nrf2.

Заключение. Показано, что в клетках различных линий глиобластомы независимо от чувствительности к действию ЕТМ происходит активация Nrf2-HO-1-пути антиоксидантного ответа. Однако Nrf2-зависимый ответ в чувствительных клетках возникает при гораздо меньших внутриклеточных концентрациях свободнорадикальных молекул по сравнению с резистентными клетками.

*Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ,
№ АААА-А19-119071890015-5,
№ АААА-А19-119071890015-6.*

ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕВОГО МАРКЕРА EGFR НА КЛЕТКАХ КУЛЬТУР ГЛИОБЛАСТОМЫ С ПОМОЩЬЮ АПТАМЕРОВ

О.М. Антипова¹, Е.А. Савченко², Ф.М. Дзариева³,
Г.В. Павлова^{2,3}, А.М. Копылов¹

¹МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1;

²НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко; Россия, 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16;

³Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; Россия, 117485 Москва, ул. Бутлерова, 5А

Контакты: Антипова Ольга Михайловна
antipovachem@gmail.com

Введение. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) — основной опухолевый маркер глиобластомы (ГБ). К рекомбинантному белку EGFR и клеткам с повышенным уровнем экспрессии EGFR отобраны аптамеры — олигонуклеотиды, высокоаффинно и специфично связывающие рецептор EGFR. Целью настоящей работы была оценка связывания

аптамеров к EGFR с клетками первичных культур ГБ пациентов.

Материалы и методы. Определяли связывание 2'F-пиримидин-РНК-аптамеров (ME07 и CL4) и ДНК-аптамеров (U2, U31, оригинальные Gol1/2 и GR20/31) с рекомбинантным белком EGFR методом интерферометрии биослоев и нативным рецептором на клетках линий и культур ГБ методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты. Определена аффинность исследуемых аптамеров к рекомбинантному белку — внеклеточно-му домену EGFR. Показано, что при оптимизации аптамеров до Gol1/2 и GR20/31 наблюдается снижение константы диссоциации Kd комплекса аптамер — белок. На стандартной линии клеток ГБ U87 показано узнавание аптамерами нативного рецептора EGFR на поверхности клетки. Связывание аптамера ME07 с линейными клетками MCF7, U87, A431 коррелирует с представленностью рецептора EGFR на их поверхности. Показано, что эффективность узнавания рецептора на клетках U87 для РНК- и ДНК-аптамеров сопоставима. Проведено сравнение эффективности узнавания аптамерами четырех первичных культур опухоли ГБ пациентов — Sus, G01, 90, 107 — с различными уровнями экспрессии EGFR.

Заключение. Показано, что аптамеры эффективно окрашивают клетки опухолевых культур. Связывание аптамеров с рецептором на первичных культурах отличается от связывания с рецептором на линейных клетках.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по соглашению № 075-15-2020-809 (вн. номер 13.1902.21.0030).

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В КЛЕТКАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЛАЗИЯМИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ

С.В. Апалько¹, Н.Н. Сушенцева¹, Т.Г. Клочкова^{1,2},
О.С. Попов¹, Д.В. Лантухов¹, С.А. Коваленко¹,
С.Г. Щербак^{1,3}

¹СПб ГБУЗ «Городская больница №40»; Россия, 197706 Санкт-Петербург, ул. Борисова, 9;

²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70;

³Санкт-Петербургский государственный университет; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

Контакты: Апалько Светлана Вячеславовна
svetlana.apalko@gmail.com

Введение. Развитию колоректального рака (КРР) часто предшествует наличие полипов, которые рано

или поздно малигнизуются. Разработка транскриптомной панели, дающей возможность определять молекулярные маркеры КРР в периферической крови, отвечает актуальным клиническим потребностям в средствах малоинвазивной диагностики.

Материалы и методы. В исследование был включен биоматериал 85 пациентов из коллекции биобанка СПб ГБУЗ «Городская больница №40»: 33 случая КРР, 22 случая полипоза и 30 — группа контроля. РНК выделяли из периферической крови. Процедуру двойного обогащения библиотек уникальными последовательностями проводили с помощью набора HyperCapTarget Enrichment Kit (Roche NimbleGen, США). NGS осуществляли на приборе MiSeq (Illumina, США). Всего анализировали экспрессию 30 генов, выбранных на основании литературного обзора.

Результаты. В группе пациентов с КРР была отмечена достоверная апрегуляция генов *CPEB4*, *TLR4*, *TLR8*, *BANK1*, *TNFAIP6*, *MDM2*, *TLR1*, *ANXA3*, *TLR2*, *CDA* и *LY96*, а также даунрегуляция *EGFR*, *FRMD3* и *DPEP1* относительно группы контроля и даунрегуляция генов *CPEB4*, *TLR4*, *TLR8*, *TNFAIP6*, *MDM2*, *TLR1*, *ANXA3*, *TLR2*, *CDA*, *LY96*, *PRRG4*, *CLEC4D*, *STC1*, *CEACAM5*, *KRT20*, *IRAK3*, *SERPINB5*, *VSNL1* и *FAM129C* относительно группы с полипозом. В группе пациентов с полипами наблюдалась апрегуляция генов *STC1*, *CEACAM5*, *KRT20*, *SERPINB5*, *EGFR*, *ANXA3*, *TNFAIP6*, *MDM2*, *CLEC4D*, *VSNL1*, *LY96*, *DPEP1* и даунрегуляция гена *IL2RB* относительно пациентов группы контроля. На полученных данных были построены модели логистической регрессии, позволяющие с высокой точностью дифференцировать пациентов с КРР, полипозом и условно здоровых.

Заключение. Для дальнейшего внедрения в клиническую практику нового метода неинвазивной диагностики на основе полученных данных планируется создание мультиплексной панели для проведения qRT-PCR методом dPCR.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ХЛОРИНОВЫМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Т.П. Артемьева, Д.А. Церковский

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова; Республика Беларусь,
223040 Минский р-н, аг. Лесной

Контакты: Церковский Дмитрий Александрович
tzerkovsky@mail.ru

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) наряду с оперативным вмешательством и лучевой терапией является основным методом лечения пациентов с базальноклеточным раком кожи (БКРК). Опубли-

кованные результаты свидетельствуют о высокой частоте объективных ответов на проведенное лечение и незначительном риске развития рецидивов заболевания (Wang B.C. et al., 2020).

Материалы и методы. Работа основана на анализе результатов лечения 32 пациентов с верифицированным диагнозом «БКРК» (T1N0M0, I стадия; первичная форма), пролеченных в период с 01.01.2020 по 31.12.2022 г. В исследование включены 19 мужчин и 13 женщин, средний возраст составил $54,4 \pm 6,8$ года. В 84,4 % наблюдений первичный очаг локализовался в области лица (нос, щека, лоб и др.). Все пациенты были проинформированы об особенностях лечения с помощью ФДТ и подписали информированное согласие. Фотосенсибилизатор (ФС) «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводился внутривенно капельно в течение 30 мин в дозах 2,0–2,5 мг/кг массы тела в условиях затемненного помещения. Сеанс ФДТ осуществляли непосредственно через 2,5–3 ч после окончания инфузии ФС в экспозиционных дозах — от 50 до 300 Дж/см² — с плотностью мощности 150–500 мВт/см² («УПЛ ФДТ», Lemt, Беларусь, $\lambda = 661$ нм). Степень выраженности нежелательных реакций оценивали по шкале СТСАЕ (версия 4.03). Оценку противоопухолевой эффективности осуществляли через 3 мес после ФДТ на основании данных клинического и цитологического исследований.

Результаты. За время инфузии ФС и сеанса ФДТ серьезных нежелательных реакций (анафилактический шок, отек Квинке, выраженный болевой синдром и др.) не зарегистрировано. У 2 пациентов вследствие нарушения светового режима отмечены умеренно выраженные симптомы кожной фототоксичности (СТСАЕ, I–II степень). Частота полных и частичных опухолевых регрессий составила 93,8 % и 6,2 % соответственно. Частота объективных ответов составила 100 %. В период наблюдения от 3 до 24 мес рецидивы заболевания зарегистрированы в 3,1 % наблюдений.

Заключение. Метод ФДТ представляет собой хорошо переносимую и эффективную опцию лечения пациентов с БКРК.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Т.П. Артемьева, Д.А. Церковский

*РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова; Республика Беларусь,
223040 Минский р-н, аг. Лесной*

*Контакты: Церковский Дмитрий Александрович
tzerkovsky@mail.ru*

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из ключевых методов лечения пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН) [Kim M. et al., 2022]. Опубликованные результаты свидетельствуют о высокой частоте объективных ответов на проведенное лечение и незначительном риске развития рецидивов заболевания [Zhang W. et al., 2018; Unanyan A. et al., 2021].

Материалы и методы. В исследование включены 24 пациентки с ЦИН grade II и 47 пациенток с ЦИН grade III. Средний возраст пациенток составил $33,7 \pm 8,7$ года. Фотосенсибилизатор «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводили внутривенно капельно в дозах от 2 до 2,5 мг/кг за 3–3,5 ч до облучения с помощью полупроводникового лазера «УПЛ ФДТ» (УП «НТЦ «ЛЭМТ» БелОМО», Беларусь, $\lambda = 665 \pm 5$ нм). На первом этапе поверхностно облучали шейку матки световодом с микролинзой в экспозиционной дозе 100 Дж/см² с плотностью мощности 0,083–0,33 Вт/см² и мощностью 0,589 Вт. На втором этапе облучали цервикальный канал с удельными дозами 50–100 Дж/см, плотностью мощности 0,083 Вт/см² и мощностью 0,25 Вт. Общая продолжительность сеанса ФДТ варьировала от 20 до 60 мин. Оценку степени выраженности нежелательных реакций осуществляли по шкале СТСАЕ (версия 4.03). Оценку эффективности проводили через 3 и 6 мес после ФДТ на основании клинических и цитологических данных.

Результаты. Серьезные нежелательные реакции (анафилактический шок, отек Квинке и др.) не зарегистрированы, отмеченные нежелательные реакции соответствовали I–II степеням СТСАЕ и были следующими: субфебрильная температура (28,2 %; $n = 20$) в раннем постпроцедурном периоде и умеренно выраженный болевой синдром в зоне облучения во время ФДТ (19,7 %; $n = 14$), симптомы кожной фототоксичности (5,6 %; $n = 4$). Частота полных и частичных регрессий при ЦИН grade II через 3 мес составила 100 % и 0 %; через 6 мес – 95,8 % и 4,2 %; для ЦИН grade III – 95,8 % и 4,2 %; 93,6 % и 4,3 % соответственно. В период наблюдения от 7 до 24 мес рецидивы заболевания при ЦИН grade II и III зарегистрированы в 0 % и 4,3 % наблюдений.

Заключение. Метод ФДТ представляет собой хорошо переносимую и эффективную опцию лечения пациенток с ЦИН умеренной и тяжелой степеней.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА

Т.П. Артемьева, Д.А. Церковский

*РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова; Республика Беларусь, 223040
Минский р-н, аг. Лесной*

*Контакты: Церковский Дмитрий Александрович
tzerkovsky@mail.ru*

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из ключевых методов лечения пациенток с предопухолевыми заболеваниями слизистой полости рта [Li Y. et al., 2019]. Опубликованные результаты свидетельствуют о высокой частоте объективных ответов на проведенное лечение и незначительном риске развития рецидивов заболевания [Binnal A. et al., 2022].

Материалы и методы. В исследование включены 52 пациента с морфологически верифицированным диагнозом «лейкоплакия» (клинически: плоская форма), получавших лечение на базе отделения гипертермии и ФДТ в 2020–2022 гг. Средний возраст пациентов составил $56,5 \pm 6,9$ года. Фотосенсибилизатор «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводили внутривенно капельно в дозах от 2 до 2,5 мг/кг за 2–3 ч до облучения с помощью полупроводникового лазера «УПЛ ФДТ» (УП «НТЦ «ЛЭМТ» БелОМО», Беларусь, $\lambda = 665 \pm 5$ нм). Сеанс ФДТ проводили в экспозиционных дозах от 30 до 100 Дж/см² с плотностью мощности излучения от 0,1 до 0,3 Вт/см². Общая продолжительность облучения зависела от распространенности патологического процесса и варьировала от 2 до 15 мин. Оценку степени выраженности нежелательных реакций осуществляли по шкале СТСАЕ (версия 4.03). Оценку эффективности проводили через 3 мес после ФДТ на основании анализа клинических данных.

Результаты. Серьезные нежелательные реакции (анафилактический шок, отек Квинке и др.) не зарегистрированы, отмеченные нежелательные реакции соответствовали I–II степеням СТСАЕ (умеренно выраженный болевой синдром во время облучения и в раннем постпроцедурном периоде, субфебрильная температура). Симптомов кожной фототоксичности отмечено не было. Полная эпителизация раневого дефекта в среднем зафиксирована в течение 4–5 нед после проведенного лечения. Полная регрессия пролеченных патологически измененных очагов зафиксирована во всех случаях. Срок наблюдения варьирует от 1 до 24 мес.

Заключение. Метод ФДТ представляет собой хорошо переносимую и эффективную опцию лечения пациентов с предопухолевыми заболеваниями полости рта.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВУЛЬВЫ

Т.П. Артемьева, Д.А. Церковский

*РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова; Республика Беларусь,
223040 Минский р-н, аг. Лесной
Контакты: Церковский Дмитрий Александрович
tzerkovsky@mail.ru*

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из ключевых методов лечения пациенток с предопухолевыми заболеваниями вульвы [Bizon M. et al., 2021]. Опубликованные результаты свидетельствуют о высокой частоте объективных ответов на проведенное лечение и незначительном риске развития рецидивов заболевания [Gerkowicz A. et al., 2022].

Материалы и методы. В исследование включены 26 пациенток с морфологически верифицированными предопухолевыми заболеваниями вульвы (лейкоплакия, крауроз, дисплазия), получавших лечение на базе отделения гипертермии и ФДТ в 2020–2022 гг. Средний возраст пациенток составил $49,9 \pm 11,4$ года. Фотосенсибилизатор «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводили внутривенно капельно в дозах от 2 до 2,5 мг/кг за 2–3 ч до облучения с помощью полупроводникового лазера «УПЛ ФДТ» (УП «НТЦ «ЛЭМТ» БелОМО», Беларусь, $\lambda = 665 \pm 5$ нм). Сеанс ФДТ проводили в экспозиционных дозах от 40 до 100 Дж/см² с плотностью мощности излучения от 0,1 до 0,2 Вт/см². Общая продолжительность облучения зависела от распространенности патологического процесса и варьировала от 10 до 30 мин. Оценку степени выраженности нежелательных реакций осуществляли по шкале СТСАЕ (версия 4.03). Оценку эффективности проводили через 3 мес после ФДТ на основании анализа клинических данных.

Результаты. Серьезные нежелательные реакции (анафилактический шок, отек Квинке и др.) не зарегистрированы, отмеченные нежелательные реакции соответствовали I–II степеням СТСАЕ (умеренно выраженный болевой синдром во время облучения и в раннем постпроцедурном периоде, отек мягких тканей в области облучения). Симптомов кожной фототоксичности отмечено не было. Эпителизация раневого дефекта зафиксирована в течение 4–6 нед после ФДТ. Полная регрессия пролеченных очагов зафиксирована во всех случаях. Повторная ФДТ была связана с большой площадью патологических

очагов и невозможностью их одновременного облучения вследствие наличия болевого синдрома. Срок наблюдения варьирует от 1 до 24 мес.

Заключение. Метод ФДТ представляет собой хорошо переносимую и эффективную опцию лечения пациентов с предопухолевыми заболеваниями вульвы.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Т.П. Артемьева, Д.А. Церковский

*РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова; Республика Беларусь,
223040 Минский р-н, аг. Лесной
Контакты: Церковский Дмитрий Александрович
tzerkovsky@mail.ru*

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из альтернативных методов лечения пациентов с предопухолевыми заболеваниями полового члена [Pafrate M. et al., 2020]. Опубликованные данные применения ФДТ с аппликационными формами 5-аминолевулиновой кислоты свидетельствуют о высокой частоте объективных ответов на проведенное лечение и незначительном риске развития рецидивов заболевания [Skroza N. et al., 2020].

Материалы и методы. В исследование включены 7 пациентов с морфологически верифицированными предопухолевыми заболеваниями полового члена (дисплазия тяжелой степени, $n = 3$; эритроплазия Кейра, $n = 4$). Возраст пациентов варьировал от 60 до 79 лет. Фотосенсибилизатор «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводили внутривенно капельно в дозах от 2 до 2,5 мг/кг за 2–3 ч до облучения с помощью полупроводникового лазера «УПЛ ФДТ» (УП «НТЦ «ЛЭМТ» БелОМО», Беларусь, $\lambda = 665 \pm 5$ нм). Сеанс ФДТ проводили в экспозиционной дозе 150 Дж/см² с плотностью мощности излучения 0,035 Вт/см² и мощностью 0,6 Вт. Общая продолжительность облучения зависела от распространенности патологического процесса (от 2 до 4 полей облучения) и составляла 10–20 мин. Оценку степени выраженности нежелательных реакций осуществляли по шкале СТСАЕ (версия 4.03). Оценку эффективности проводили через 3 мес после ФДТ на основании анализа клинических и цитологических данных.

Результаты. Серьезные нежелательные реакции (анафилактический шок, отек Квинке и др.) не зарегистрированы, отмеченные нежелательные реакции соответствовали I–II степеням СТСАЕ (умеренно выраженный болевой синдром во время облучения и в раннем постпроцедурном периоде, отек мягких тканей в области облучения). Симптомов кожной фототоксичности отмечено не было. Эпителизация

раневого дефекта зафиксирована в течение 6–8 нед после ФДТ. Полная регрессия пролеченных очагов зафиксирована во всех случаях. Повторная ФДТ была связана с большой площадью патологических очагов и невозможностью их единовременного облучения вследствие наличия болевого синдрома. Срок наблюдения варьирует от 1 до 6 мес.

Заключение. Метод ФДТ представляет собой хорошо переносимую и эффективную опцию лечения пациентов с предопухолевыми заболеваниями полового члена.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ NGS-ПАНЕЛИ TRUSIGHT ONCOLOGY 500 ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МУТАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.В. Бабкин, Е.Н. Антонова, О.В. Кузьмин,
А.В. Елифанова, И.С. Кравцов, А.А. Махлай
ФГУП «НЦ «Сигнал»; Россия, 107014 Москва,
ул. Большая Оленья, 8
Контакты: Бабкин Александр Владимирович
a.babkin@ncsignal.ru

Введение. Коммерческая NGS-панель TruSight Oncology 500, по данным производителя Illumina (США), позволяет проанализировать верифицированные молекулярно-генетические маркеры (однонуклеотидные варианты, инсерции, делеции, вариации числа копий генов, микросателлитную нестабильность (MSI)) и оценить опухолевую мутационную нагрузку (TMB) более чем в 500 генах.

Целью настоящего исследования являлась экспериментальная оценка возможности использования данной панели для выявления вышеуказанных маркеров, определения TMB и MSI на выборке пациентов с различными онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Для апробации использовали биоматериал 63 пациентов с установленным онкологическим диагнозом в соответствии с МКБ-10 (C34–10, C50–9, C73–5, C64–4 и др.). Выделение ДНК из опухолевого материала и буккального эпителия проводили с использованием наборов QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, США) и PrepFiler BTA Forensic DNA Extraction Kit (Thermo Fisher Scientific, США). ДНК-библиотеки готовили на основе технологии таргетного обогащения в соответствии с протоколом производителя панели TruSight Oncology 500. Подготовленные образцы секвенировали на платформе NextSeq 550 (Illumina, США). Биоинформатическую обработку и анализ данных проводили с помощью программного модуля TSO 500 и специализированных баз данных (Varsome, OMIM, HGMD и др.).

Результаты. В ходе проведенного анализа для большей части образцов (свыше 93 %) были выявлены различные клинически значимые соматические и герминальные мутации в онкогенах и генах опухолевых супрессоров (*TP53*, *BRCA2*, *BRAF*, *STK11*, *PIK3CA* и др.), ассоциированные, по данным литературы, с развитием онкологических заболеваний. Рассчитанные показатели TMB и MSI в зависимости от образца варьировали в широких пределах — от 0 до 25 мутаций/мегабазу и от 0 до 33 % соответственно.

Заключение. В результате проведенной апробации NGS-панели TruSight Oncology 500 отмечена перспективность ее использования для выявления клинически значимых соматических и герминальных мутаций, оценки TMB и MSI у пациентов с различными онкологическими заболеваниями.

ВЛИЯНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ НЕЙТРОННОГО И ПРОТОННОГО ИЗЛУЧЕНИЙ НА РОСТ ОПУХОЛИ И РЕАКЦИИ КОЖИ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ СОЛИДНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА У МЫШЕЙ

В.Е. Балакин¹, О.М. Розанова², Е.Н. Смирнова²,
Т.А. Белякова¹, Н.С. Стрельникова¹, А.Е. Шемяков^{1,2},
А.В. Смирнов¹

¹ФТЦ ФГБУН «Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН»; Россия, 142281 Московская область, Протвино, Академический проезд, 2;

²ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН»; Россия, 142290 Московская область, Пущино, ул. Институтская, 3

Контакты: Стрельникова Наталья Сергеевна
strelnikova.ns@lebedev.ru

Введение. Протонная терапия (ПТ) успешно используется для лечения радиорезистентных и сложно локализованных видов опухолей. Для развития преимуществ ПТ разрабатываются методы усиления действия протонов с помощью гипофракционирования, FLASH-терапии, наноэнхансеров и сочетанного действия с другими видами излучений. Целями работы являлись исследование эффективности сочетанного действия протонов и нейтронов на опухолевый ответ солидной асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ), лучевые реакции кожи и продолжительность жизни мышей.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на мышцах-самцах линии SHK. В качестве модели опухоли использовали солидную форму АКЭ, локализованную в бедре мышей. Опухоль у мышей группы «протоны» облучали тонким сканирующим пучком протонов двумя фракциями на комплексе ПТ ФТЦ ФИАН (Протвино) по 40 Гр через 24 ч, группу «нейтроны + протоны» за 3 ч до ПТ облучали нейтронами

в дозе 5 Гр, группу «протоны + нейтроны» облучали нейтронами в дозе 5 Гр через 3 ч после 2-й фракции ПТ.

Результаты. Во всех облученных группах наблюдались регрессия опухолевого узла через неделю после облучения и отсутствие вторичного роста опухоли в течение месяца. Сочетанное облучение нейтронами до протонов в 2 раза увеличивало частоту наиболее тяжелых кожных реакций по сравнению с одной только ПТ, однако при облучении нейтронами после ПТ тяжесть кожных реакций была ниже, чем в других группах. Частота рецидивирования АКЭ составила 36 % в группе «протоны» и 50 % и 43 % – в группах «нейтроны + протоны» и «протоны + нейтроны» соответственно. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) мышей как без рецидивов, так и с рецидивами в группах после бинарного облучения была в 2 раза меньше, чем в группе «протоны». СПЖ мышей с рецидивами в группе «протоны» была также почти в 2 раза больше, чем у мышей после сочетанного облучения. Показано, что по отдаленным лучевым последствиям у мышей-опухоленосителей дополнительное воздействие на АКЭ нейтронов как до, так и после протонов значительно ухудшает показатели эффективности ПТ.

НОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ПИРИДОКСИНА С NO-ДОНОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ УСИЛИВАЕТ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ДОКСОРУБИЦИНА НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ И ПРОЯВЛЯЕТ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА *IN VIVO*

А.А. Балакина, В.И. Амозова, Т.Р. Приходченко,
Т.С. Сгупина, Д.В. Мищенко

ФИЦ «Проблем химической физики и медицинской химии
РАН»; Россия, 142432 Московская область, Черноголовка,
пр-кт Академика Семёнова, 1

Контакты: Балакина Анастасия Александровна
balakina@icp.ac.ru

Введение. Применение доксорубина (ДОКС) в лечении злокачественных новообразований ограничено его побочными эффектами, наиболее опасным из которых является специфическая кардиотоксичность, приводящая к тяжелому течению заболевания и повышению смертности у онкологических больных. Нами было синтезировано и исследовано в качестве потенциального кардиопротектора новое производное пиридоксина, обладающее антиоксидантными и NO-донирующими свойствами.

Материалы и методы. В исследовании использовали ди(3-гидрокси-4,5-бис(гидроксиметил)-2-метилпиридиний) (B6NO) и доксорубин гидрохлорид (ДОКС, Pharmachemie B.V., Нидерланды).

Эксперименты проводили *in vitro* на моделях нормальных и опухолевых клеток и *in vivo* на модели лабораторных мышей BDF1. В работе проводили изучение экспрессии белков в клетках и тканях сердца с помощью иммуофлуоресцентной микроскопии, иммуоблоттинга и ИФА, а также изучение экспрессии генов с помощью Real-time PCR. Клеточный цикл исследовали с помощью проточной цитофлуориметрии.

Результаты. Было показано, что действие B6NO на нормальные клетки сопровождается активацией Nrf2-зависимого антиоксидантного пути и снижением окислительных процессов, индуцированных ДОКС. Совместное действие B6NO и ДОКС на опухолевые клетки приводит к изменению профиля клеточного цикла, активации каспаз и значительному усилению цитотоксического эффекта. Использование B6NO снижает кардиотоксический эффект ДОКС на ткани сердца животных благодаря усилению антиоксидантного ответа.

Заключение. Новое производное пиридоксина B6NO с антиоксидантными и NO-донирующими свойствами является перспективным соединением для снижения кардиотоксичности доксорубина при терапии злокачественных новообразований.

Работа выполнена при поддержке
Министерства образования и науки РФ,
№ АААА-А19-119071890015-5,
№ АААА-А19-119071890015-6.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ ЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ С БЕРЛИНСКОЙ ЛАЗУРЬЮ И МАЛЫХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК

К.Д. Балышева^{1,2}, М.Ю. Кордюкова², З.Т.О. Абакумова²,
М.А. Комкова³, О.Ю. Антонова⁴, В.В. Белоусов⁵

¹НИТУ «МИСИС», Россия, 119049 Москва,
Ленинский пр-кт, 4, стр. 1;

²РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия,
117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва,
ул. Колмогорова, 1;

⁴ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной
биофизики РАН»; Россия, 142290 Московская область,
Пушино, ул. Институтская, 3;

⁵ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий»
ФМБА России; Россия, 117513 Москва,
ул. Островитянова, 1, стр. 10

Контакты: Балышева Камилла Дмитриевна
kamiloniya@mail.ru

Введение. Одной из актуальных задач в создании противоопухолевых препаратов является поиск новых мишеней для терапии. Ганкирин — онкогенный белок,

принимающий участие в росте, развитии и инвазии раковых клеток. Ингибирование экспрессии ганкирина позволит снизить пролиферацию и рост клеток, а также преодолеть лекарственную резистентность. Известно, что активные формы кислорода (АФК) могут препятствовать доставке лекарств в опухолевый очаг. В связи с этим **целью** данной **работы** было создание системы транспорта лекарств, способных снизить уровень АФК и эффективно доставить препарат в опухолевые клетки.

Материалы и методы. Для снижения АФК были синтезированы каталитически активные наночастицы берлинской лазури (НЧ БЛ) диаметром 35 ± 4 нм, отличающиеся повышенным антиоксидантным воздействием. Также было показано, что наночастицы берлинской лазури нагреваются под излучением лазера 785 нм до 55°C за 5 минут, что говорит о возможности применения данных частиц в гипертермии. Такими наночастицами нагружали липидные наночастицы с миРНК к ганкирину, выполняющими роль терапевтических агентов, после чего полученные наноконструкции были исследованы и проверены на мышах.

Результаты. В результате экспериментов было показано, что наночастицы берлинской лазури действительно проявляют высокую каталитическую активность ($2.2 \cdot 10^3 \text{ с}^{-1}$), эффективно снижая уровень АФК в клетках печени мышей, а также почти вдвое увеличивая эффективность доставки миРНК к ткани опухоли.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 22-75-10151.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ *IN VITRO* ИНДОЛО-[2,3-А]-КАРБАЗОЛ-5,6-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ-11,12-ДИГИДРО-11-β-D-КСИЛОПИРАНОЗИЛ-5-(ПИПЕРИДИН-1-YL)-АМИДА

А.Е. Бармашов, В.А. Еремина, Р.Б. Пугачева, Д.В. Гусев
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Гусев Дмитрий Васильевич d.gusev@ronc.ru

Введение. В настоящее время проводится активное изучение молекулярных механизмов действия и спектра цитотоксической и противоопухолевой активности N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазолов (ЛХС-1208 и ЛХС-1269). На механизм действия значительное влияние оказывают заместители в гетероциклической части N-гликозидов индолакарбазолов, также значительно изменяются их цитотоксические и противоопухолевые свойства. Кроме того, присутствие в молекуле определенных заместителей способствует увеличению растворимости этих

соединений в водной среде. Разработанный нами метод синтеза N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазолов с раскрытым малеимидным циклом является перспективным для создания водорастворимых противоопухолевых препаратов.

Материалы и методы. Выбор перспективной структуры осуществлялся с помощью компьютерной программы PASS с использованием виртуальной библиотеки и компьютерного скрининга программой QSAR. Синтез соединения проводился классическими методами органической химии и модифицированными методиками, разработанными ранее в лаборатории химического синтеза НИИ ЭДТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Цитотоксическую активность соединения определяли с помощью МТТ-теста на 5 клеточных линиях: А-549, РС-3, МСF-7, НСТ-116 и Jurkat.

Результаты. Синтезирован первый представитель ряда 11,12-дигидро-11-β-D-ксилопиранозил-индоло-[2,3-а]карбазол-5,6-дикарбонической кислоты 5-замещенных амидов. Изучение *in vitro* показало, что соединение обладает цитотоксической активностью в микромолярном диапазоне на всех исследуемых клеточных линиях. При 100 мкМ она составила 59 % на А-549, 84 % – на РС-3, 91 % – на Jurkat, 86 % – на НСТ-116 и 71 % – на МСF-7. При постановке реакции на меньших концентрациях (10 мкМ и 1 мкМ) наибольшую активность вещество показало на клетках Jurkat. IC₅₀ для А-549 – 86,2 мкМ; РС-3 – 55 мкМ; Jurkat – 8,8 мкМ; НСТ-116 – 36,5 мкМ; МСF-7 – 71,9 мкМ.

Заключение. В результате работы показана высокая перспективность поиска новых противоопухолевых препаратов подобных соединений класса индолакарбазолов.

ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ НЕОАНТИГЕННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВАКЦИН

М.А. Барышникова, А.В. Пономарев, А.А. Рудакова,
Е.Н. Кособокова, Д.В. Гусев, В.С. Косоруков
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Барышникова Мария Анатольевна maba@ronc.ru

Введение. Перспективным подходом к иммунотерапии злокачественных новообразований является создание персонализированных вакцин, направленных на усиление распознавания иммунной системой опухолевых неоантигенов, образующихся в результате накопления в опухолях многочисленных соматических мутаций, отсутствующих в нормальных тканях.

Цель. Разработка и оценка эффективности неоантигенной пептидной вакцины на модели меланомы B16-F10.

Материалы и методы. Для создания вакцины проводили NGS-секвенирование образцов опухоли и нормальной ткани мышей C57BL/6, далее проводили биоинформатический анализ полученных данных. Для поиска мутаций в образцах меланомы B16-F10 использовали программы GATK Mutect2 и Strelka. Для получения неоантигенных пептидов использовали твердофазный метод синтеза в автоматическом режиме. Иммуногенность пептидов оценивали по продукции интерферона- γ спленоцитами методом ELISpot. Противоопухолевый эффект оценивали по торможению роста подкожно перевитой меланомы B16-F10 и увеличению продолжительности жизни иммунизированных животных.

Результаты. Разработан биоинформатический подход для анализа данных высокопроизводительного секвенирования образцов меланомы и нормальной ткани и предсказания пептидов, способных вызывать иммунный ответ на модели мышинной меланомы B16-F10. По результатам биоинформатического анализа синтезированы пептиды длиной 25–27 аминокислот. Показана иммуногенность для 80 % синтезированных пептидов. Выбраны адъюванты, усиливающие иммуногенность пептидов и противоопухолевый эффект вакцины. Показан противоопухолевый эффект вакцины, содержащей смесь иммуногенных синтетических неоантигенных пептидов и адъювант.

Заключение. В результате разработанного подхода создана неоантигенная пептидная противоопухолевая вакцина, и на модели меланомы B16-F10 показаны ее иммуногенность и эффективность.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА МУЦИН-1 ДЛЯ ЦЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Н.А. Беляй, О.В. Готько, А.А. Саврицкая, И.Н. Северин, О.В. Гуленко, А.С. Портянко, Т.М. Дорошенко

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова; Республика Беларусь,
223040 Минский район, аг. Лесной

Контакты: Дорошенко Татьяна Михайловна dor_t_m@mail.ru

Введение. Выбор оптимального опухоль-ассоциированного антигена для нагрузки дендритных клеток (ДК) является залогом успеха клеточной терапии. Мембранный гликопротеин муцин-1 (MUC-1), экспрессируемый в эпителиальных опухолях, ассоциирован с неконтролируемым делением опухолевых клеток и метастазированием и часто используется для антигенной нагрузки ДК. Было проведено исследование опухолевой ткани пациентов с IV стадией колоректального рака (КРР) с целью выявления экспрессии MUC-1 для последующего включения в группу ДК-терапии.

Материалы и методы. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование экспрессии MUC-1 проведено для 63 пациентов с впервые выявленным КРР, из которых образцы опухоли были у 57, метастазов — у 57, имелись оба образца у 51 пациента. ИГХ-исследование опухолевых клеток проводили на срезах парафиновых блоков операционного материала с использованием антитела к белковой и углеводной части MUC-1 (клон 115D8), обладающего специфичностью в отношении карцином. В качестве позитивных учитывались клетки с апикально-мембранным паттерном окраски.

Результаты. Экспрессия MUC-1 была выявлена в первичной опухоли у 43 пациентов (75,4 %), у 14 пациентов (24,5 %) она отсутствовала (окрашивание наблюдалось менее чем в 3 % опухолевых клеток). Из позитивных умеренную экспрессию (от 4 до 30 % позитивных клеток) демонстрировали 19 образцов (33,3 %); 24 образца (42,1 %) демонстрировали выраженную экспрессию (от 31 до 100 % позитивных клеток). Исследование метастазов выявило, что в 16 образцах (28 %) окрашивание наблюдалось менее чем в 3 % опухолевых клеток, 41 образец (72 %) был позитивен, из них 20 (35 %) демонстрировали умеренную экспрессию (менее 30 % позитивных клеток), 21 (36,8 %) — выраженную экспрессию. У пациентов с имевшимися образцами опухоли и метастазами 9 (17,6 %) были негативны по экспрессии, 42 (82,3 %) были позитивны.

Заключение. Для большинства исследованных образцов как первичной опухоли, так и метастазов КРР была характерна экспрессия MUC-1, выраженная степень которой служила основанием для включения пациентов в группу клеточной терапии ДК.

ВЛИЯНИЕ ИОНОВ УГЛЕРОДА И НАНОСЕЛЕНА НА РОСТ ОПУХОЛЕЙ У МЫШЕЙ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ АСЦИТНЫХ КЛЕТОК EX VIVO

Т.А. Белякова¹, О.М. Розанова², Е.Н. Смирнова², Н.С. Стрельникова¹, В.В. Рогачев^{3,4}

¹ФТЦ ФГБУН «Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН»; Россия, 142281 Московская область, Протвино, Академический проезд, 2;

²ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН»; Россия, 142290 Московская область, Пущино, ул. Институтская, 3;

³ИБК РАН; Россия, 142290 Московская область, Пущино, ул. Институтская, 3;

⁴ФГБОУ ВО «Пущинский государственный естественно-научный институт»; Россия, 142290 Московская область, Пущино, пр-кт Науки, 3
Контакты: Белякова Татьяна Анатольевна
belyakovata@lebedev.ru

Введение. Для развития и совершенствования ионной терапии разрабатываются методы модификации

действия ионов углерода (^{12}C) для снижения побочных эффектов на здоровые ткани и усиления радиотерапии с помощью наноэнхансеров. Целью работы являлось изучение частоты индукции и скорости роста солидной формы асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) при инокуляции асцитных клеток, облученных *ex vivo* пучком ионов ^{12}C в присутствии наночастиц селена (SeNPs).

Материалы и методы. Эксперименты проводили на самцах мышей линии SHK. Клетки АКЭ асептически выделяли на 7-й день после в/бр инокуляции мышам и переносили в эппендорфы в концентрации $20 \times 10^6/\text{мл}$. Часть вариантов до облучения были обработаны SeNPs размером 100 нм (ИОФ РАН, Москва) в концентрациях 0,17 и 0,34 мг/мл. Облучение клеток проводили пучком ионов ^{12}C (НИЦ «Курчатовский институт» ИФВЭ, Протвино) в узком пике Брэгга (ЛПЭ ~ 150 МэВ/мкм) с энергией частиц 400 МэВ/нуклон в дозах 10 и 20 Гр. Затем мышам в бедро в/м вводили 2 млн клеток АКЭ и наблюдали за частотой индукции и ростом солидных опухолей.

Результаты. В группах мышей, которым были перевиты необлученные клетки АКЭ или обработанные только SeNPs (0,17 мг/мл), на 5-й день у 100 % появлялись опухоли, а при SeNPs (0,34 мг/мл) на 10-е сутки наблюдали у 20 % индукцию опухолей. В группах мышей, которым вводили облученные 10 Гр клетки без SeNPs и при обработке низкой концентрацией SeNPs на 12-е сутки наблюдали опухоли у 100 % мышей, а при SeNPs (0,34 мг/мл) на 17-е сутки только 10 % мышей были с АКЭ, а через 30 сут доля мышей с АКЭ составила 30 %, что близко к результатам, которые наблюдали при облучении клеток АКЭ ионами ^{12}C в дозе 20 Гр. Скорость роста индуцированных солидных АКЭ была одинакова во всех группах.

Заключение. Полученные результаты выявили значительный радиосенсибилизирующий эффект SeNPs при облучении клеток АКЭ сублетальной дозой ^{12}C -излучения по частоте индукции солидных опухолей у мышей.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ И МЕХАНИЗМОВ ЭНДОЦИТОЗА КОНЬЮГАТОВ НАНОАЛМАЗОВ С ЦИТОСТАТИКАМИ

Г.М. Бердичевский

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6–8
Контакты: Бердичевский Григорий Михайлович
grishaber@gmail.com

Введение. Уникальные физико-химические свойства и способность преодолевать лекарственную устойчивость делают привлекательным использова-

ние детонационных наноалмазов (ДНА) в качестве носителя в системах доставки цитостатиков. Перспективным противоопухолевым агентом представляется отечественный препарат диоксадэт (диокс), который является производным симметричного триазина и относится к группе алкилирующих соединений — этилениминов — и ранее не использовался в наноформе с ДНА. В качестве эталонного препарата использовали доксорубин (докс) в комплексе с ДНА.

Цель исследования. Сравнить цитотоксические свойства и определить пути эндоцитоза доксорубина и диоксадэта в составе конъюгатов с наноалмазами детонационного синтеза *in vitro*.

Материалы и методы. Исследование цитотоксичности и механизмов эндоцитоза ДНА–докс и ДНА–диокс проводили с помощью МТТ-теста. Для определения цитотоксичности использовали клеточные линии аденокарциномы поджелудочной железы PANC-1, глиобластомы T98G и карциномы шейки матки HeLa. В качестве ингибиторов эндоцитоза применяли хлорпромазин, нистатин, СК-636, амилорид и динасор. Использовали модель клеточной линии карциномы шейки матки HeLa.

Результаты. Для клеточной линии PANC-1 IC_{50} докс и диокс в составе конъюгата с ДНА существенно превышают IC_{50} индивидуальных цитостатиков. В отношении клеточной линии HeLa IC_{50} цитостатиков в составе конъюгатов сопоставима с IC_{50} индивидуальных препаратов. Для линии T98G ДНА–докс и ДНА–диокс демонстрируют большую цитотоксичность при меньшей концентрации докса и диокса в составе конъюгатов, при этом ДНА–диокс превосходит ДНА–докс. Конъюгаты интернализуются в клетки HeLa посредством актин- и клатринзависимых механизмов.

Заключение. Большая цитотоксичность при меньшей концентрации диокса в составе конъюгата по сравнению с индивидуальным препаратом делает перспективным дальнейшие исследования специфической противоопухолевой активности и острой токсичности ДНА–диокс в моделях глиобластомы *in vivo*. Преимущественным механизмом эндоцитоза для ДНА–докс и ДНА–диокс является актинзависимый механизм, а для ДНА–докс возможен еще и клатринзависимый путь эндоцитоза.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ ФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ НА АКТИВНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЦИТОСТАТИКОВ И ИХ КОМБИНАЦИЙ С ДОНОРОМ ОКСИДА АЗОТА

Т.Н. Богатыренко¹, Н.В. Кандалинцева², Т.Е. Сашенкова¹,
Г.Ю. Аллаярова¹, Д.В. Мищенко¹

¹ФИЦ «Проблем химической физики и медицинской химии
РАН»; Россия, 142432 Московская область, Черноголовка,
пр-кт Академика Семёнова, 1;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
педагогический университет»; Россия, 630126 Новосибирск,
ул. Вилюйская, 26

Контакты: Богатыренко Татьяна Николаевна
btm@icp.ac.ru

Введение. Эффективной противоопухолевой стратегией может быть увеличение концентрации активных форм кислорода (АФК) в раковых клетках с помощью АФК-индуцирующей терапии. Использование новых стратегий химиотерапии (метрономной) может также улучшить терапевтический диапазон действия цитостатиков за счет оптимального баланса между активностью и токсичностью. В задачу настоящих исследований входило изучение взаимодействия полифункционального селенсодержащего фенольного антиоксиданта -3-[3-(3,5-дитретбутил-4-гидроксифенил)пропил селено]пропионат калия(17-ПЭК-Se-K) и оксида азота (NaNO₂) с разными типами противоопухолевых цитостатиков — циклофосфаном (ЦФ), цисплатином (сРt), доксорубицином (Dox).

Материалы и методы. Противоопухолевую активность изучали на мышах-гибридах линии BDF1 с лимфолейкозом P388. Эффективность противоопухолевой терапии оценивали по выживаемости животных в процентах, по индексу увеличения средней продолжительности жизни (ILS %).

Результаты. Исследовано модулирующее влияние разных доз селенсодержащего АО на противоопухолевую активность трех разных цитостатиков. Показано, что 17-ПЭК-Se-K превосходили по ингибирующей способности свои серосодержащие аналоги. В зависимости от концентрации селенсодержащие АО так же, как и серосодержащий АО ТС-13, вызывают противоположно направленные изменения активности исследуемых цитостатиков — потенцирующее при химиотерапии ЦФ и сРt и ингибирующее при Dox. Добавление к исследуемым композициям донора NO изменяет редокс-метаболизм опухолей, что сказывается на модуляции активности исследуемых цитостатиков.

Заключение. Показано, что полифункциональные селенсодержащие фенольные АО усиливают цито-

токсические эффекты противоопухолевых цитостатиков и превосходят по активности свои серосодержащие аналоги.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА В ТКАНИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО (НМРЛ)

Т.А. Богущ¹, И.Э. Мизаева¹, А.А. Башарина¹,
А.Н. Гришанина¹, С.А. Калужный¹, Е.А. Богущ²,
Б.Е. Полоцкий¹, В.С. Косоруков¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава
России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Контакты: Богущ Татьяна Анатольевна tatbogush@mail.ru

Введение. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЕМТ) определяет метастатический потенциал эпителиальных опухолевых клеток, но клинические данные о его прогностической значимости противоречивы. Целями работы явились количественная оценка ЕМТ по уровню *de novo* экспрессии виментина в эпителиальных опухолевых клетках и проведение корреляции уровня маркера с общей выживаемостью (ОВ) больных НМРЛ.

Материалы и методы. Иммунофлуоресцентным методом и проточной цитометрией оценен уровень ЕМТ в хирургических образцах 57 больных НМРЛ, умерших в течение 3 лет наблюдения после операции. Использованы антитела к цитокератинам (MNF116), к виментину (SP20) и вторичные — конъюгированные с DyLight650 (ab98510) и DyLight488 (ab98637). Уровень ЕМТ — отношение клеток (%), коэкспрессирующих цитокератин и виментин, к общему числу эпителиальных клеток. Для выявления прогностической значимости ЕМТ проведена корреляция уровня маркера с ОВ больных.

Результаты и обсуждение. 1. Экспрессия ЕМТ выявлена во всех образцах НМРЛ. Средний показатель и медиана уровня ЕМТ составили $37,2 \pm 21,6\%$ и $30,0\%$ соответственно. Показана значительная гетерогенность уровня ЕМТ: min и max значения различаются более чем в 8 раз — 10% vs 87% соответственно. 2. Для оценки прогностической значимости ЕМТ в качестве границы деления на группы с низким и высоким уровнями маркера использовали медиану показателя 30% . Анализ кривых Каплана—Майера показал, что медиана ОВ в 1,7 раза выше в группе с низким по сравнению с высоким уровнем ЕМТ: $18,0$ vs $10,5$ мес соответственно ($p = 0,004$), а риск смерти почти в 2,5 раза ниже ($p = 0,005$).

Заключение. Количественный анализ уровня ЕМТ в ткани НМРЛ выявил прогностически неблагоприятную

значимость высокого уровня ЕМТ (более чем в 30 % клеток) в оценке агрессивности течения этого заболевания.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение о субсидии № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021) и в рамках НИР № 123021500076—3.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ЦИТОКЕРАТИНОВ 8/18 В КЛЕТКАХ СОЛИДНОГО И АСЦИТНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

Т.А. Богущ¹, С.А. Калужный¹, А.Н. Гришанина¹,
Н.О. Вихлянцева¹, Т.И. Мохненко¹, Е.А. Богущ²,
В.С. Косоруков¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;
²ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Контакты: Богущ Татьяна Анатольевна tatbogush@mail.ru

Введение. Диссеминация рака яичников (РЯ) по брюшине и рост опухолевых клеток в асцитической жидкости — это трудно поддающаяся лечению стадия заболевания, в связи с чем актуальна молекулярная диагностика данной формы заболевания для поиска нового лечения, отличного от исходной терапии. Мы предположили, что утрата эпителиальных белков цитокератинов (ЦК) 8/18, приводящая к повышению метастатического потенциала опухолевых клеток, может являться патогенетическим фактором, способствующим их выживанию в асцитической жидкости.

Материалы и методы. Исследованы клетки солидного ($n = 36$) и асцитного ($n = 12$) РЯ. Используются первичные антитела к ЦК 8/18 (ab53280) и вторичные — конъюгированные с DyLight650 (ab90510). Измерение проводили на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter). Оценены количественные показатели экспрессии: уровень (%) и интенсивность (у. е.) экспрессии ЦК 8/18. Анализ проведен с помощью программы FlowJo 10.0.8. и статистического критерия Колмогорова—Смирнова.

Результаты. Экспрессия ЦК 8/18 выявлена в 100 % клеток солидного и асцитного РЯ при индивидуальных различиях до 5 раз и нормальном распределении показателей (критерий Шапиро—Уилка). В солидном РЯ средние значения уровня и интенсивности экспрессии ЦК 8/18 составили $40,9 \pm 12,0$ % и $3,9 \pm 1,6$ у. е., а в клетках асцитного РЯ, соответственно, — $17,2 \pm 7,9$ % и $1,6 \pm 0,9$ у. е., т.е. в 2,4 раза ниже ($p < 0,0005$).

Заключение. Выявленное изменение молекулярного фенотипа асцитного РЯ по сравнению с солид-

ной формой (утрата цитокератинов 8/18) может повышать жизнеспособность эпителиальных опухолевых клеток в жидкой среде и изменять чувствительность к противоопухолевым препаратам.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение о субсидии № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021) и в рамках НИР № 123021500076—3.

ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД (ЕМТ) В КЛЕТКАХ СОЛИДНОГО И АСЦИТНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ(РЯ)

Т.А. Богущ, Т.И. Мохненко, Б.Е. Полоцкий,
С.А. Калужный, А.С. Тюляндина, А.А. Тюляндин,
В.С. Косоруков

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Богущ Татьяна Анатольевна tatbogush@mail.ru

Введение. Диссеминация по брюшине и рост опухолевых клеток в асцитической жидкости при рецидиве РЯ сопровождается устойчивостью к химиотерапии (ХТ), эффективной при солидной форме РЯ. Авторы предположили, что одной из причин этого может быть повышение уровня ЕМТ, который приводит к повышению агрессивности и метастатического потенциала опухоли, а также устойчивости к ХТ.

Материалы и методы. Методом двойного иммунофлуоресцентного окрашивания и проточной цитометрии исследован уровень ЕМТ по показателю *de novo* коэкспрессии виментина в эпителиальных клетках, экспрессирующих цитокератины: РЯ (солидный и асцитный варианты), а также эпителиальные опухоли других локализаций из плеврального выпота ($n = 76$). Количество специфически флуоресцирующих клеток рассчитывали в программе FlowJo 10.0.8.

Результаты. Экспрессия ЕМТ выявлена во всех исследованных образцах опухолевых клеток. В клетках солидного РЯ средний уровень ЕМТ составил $42,7 \pm 18,5$ %, медиана — 38,5 %; в клетках асцитного РЯ, соответственно, — $71,5 \pm 21$ %, медиана — 74,5 %. Таким образом, повышение уровня ЕМТ в асцитном РЯ по сравнению с солидным составило 1,7 и 1,9 раза ($p = 0,01$). В подгруппах асцитного РЯ и клетках опухолей разных локализаций из плеврального выпота уровень ЕМТ был практически идентичным ($p = 0,13$), и в целом уровень ЕМТ в опухолях из плевральной и асцитической жидкости приблизительно в 2 раза превысил показатель в группе солидного РЯ.

Заключение. Двукратное повышение уровня экспрессии ЕМТ в ткани асцитного по сравнению с солидным вариантом РЯ может быть одним из факторов, обеспечивающих несвойственное для эпителиальных клеток поддержание жизнеспособности при росте

в жидкости в свободном состоянии за счет подавления анойкиса и индукции резистентности к стандартной ХТ, связанной с изменением гистотипа опухоли с эпителиального на эпителиально-мезенхимальный.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение о субсидии № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021) и в рамках НИР № 123021500076—3.

ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫЙ БЕЛОК БЕТА-III ТУБУЛИН (TUBB3) КАК МАРКЕР МАЛИГНИЗАЦИИ УРОТЕЛИЯ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Т.А. Богущ¹, К.С. Спиридонова^{1,2}, А.А. Башарина¹,
З.М. Сафаров¹, И.Э. Мизаева¹, Я.В. Грднева³,
М.И. Волкова^{3,4}, А.А. Куфелкина¹, В.Б. Матвеев¹,
В.С. Косоруков¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;
²МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1;

³ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7;

⁴ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
Контакты: Богущ Татьяна Анатольевна tatbogush@mail.ru

Введение. Уникальность TUBB3 как потенциального опухолевого маркера заключается в том, что он практически не экспрессируется в нормальном эпителии. Это позволило сформулировать гипотезу о возможности молекулярной диагностики локальной распространенности процесса в нормальной ткани, окружающей опухолевый очаг.

Материалы и методы. Иммунофлуоресцентным методом и проточной цитометрией количественно оценен уровень экспрессии TUBB3 в ткани уротелиального рака мочевого пузыря (РМП) и визуально нормальной слизистой ($n = 56$). Использованы антитела к TUBB3 (ab52623) и вторичные — DyLight650 (ab98510). Измерения проведены на проточном цитометре Navios, уровень экспрессии (%) TUBB3 рассчитан в программе FlowJo 10.0.8.

Результаты. Экспрессия TUBB3 выявлена в 100 % случаев. Уровень маркера в уротелии не зависел от удаленности относительно опухоли (1 см или >3 см) и был значительно ниже, чем в УРМП, — $35,2 \pm 12,4$ % vs $21,8 \pm 10,8$ % и $24,9 \pm 13,2$ % ($p = 0,04$ и $0,005$). Выявлено повышение экспрессии TUBB3 в опухоли и неизменном уротелии при мышечно-инвазивной по сравнению с немышечно-инвазивной формой опухоли.

Заключение. Подтверждена гипотеза, что при РМП белок TUBB3 может являться молекулярным

маркером вовлеченности в процесс малигнизации неизменного уротелия и прогнозировать риск мышечной инвазии опухоли. Таким образом, при РМП неизмененный уротелий является источником актуальной информации и должен подвергаться молекулярной диагностике наряду с тканью новообразования.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение о субсидии № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021) и в рамках НИР № 123021500076—3.

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ БАЗЫ ДЛЯ CAR-T ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

О.Б. Большакова

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Большакова Оксана Борисовна
oksana.bolshakova.rncr@mail.ru

Введение. Разработка нового класса высокотехнологических лекарственных препаратов (ВТЛП) для CAR-T терапии, в число которых входят лекарственные препараты на основе соматических клеток (СКЛП), требует приведения всех технологических этапов в соответствие с требованиями Евразийского экономического союза (ЕЭС). Поэтому организация производственной площадки для такого рода препаратов является актуальной задачей.

Целями работы были подготовка проекта технологических решений для организации производственной площадки для данного типа препаратов и проверка соответствия комплекса доклинических исследований (ДКИ) и плана клинических исследований (КИ) согласно нормативной документации ЕЭС.

Результаты. Впервые в России разрабатывается производство СКЛП (CAR-T для лечения CA125-позитивных опухолей у человека). Проведена теоретическая оценка готовности комплекса ДКИ к проведению КИ согласно нормативной документации GMP РФ, GMP ЕАЭК, решению Совета ЕЭК № 78. Сформирован и приведен в соответствие нормативной документации пакет документов, в обязательном порядке включающий отчет о результатах ДКИ, спецификацию на регистрируемый СКЛП (содержащую сведения о типе СКЛП и всех компонентах, присутствующих в готовом препарате, а именно о его качественном и количественном составе, физических, химических и биологических характеристиках клеточной линии), проект протокола КИ и другие необходимые

документы. Проведено определение необходимого набора производственных помещений, оптимального набора оборудования. Определены требования к разрабатываемому ВТЛП, отвечающие требованиям к производству стерильных фармацевтических препаратов в сравнении с биомедицинскими клеточными продуктами (БМКП). Также определены санитарно-эпидемиологические требования, включающие использование закрытых систем на всех этапах производства. Учтена особенность производства данного вида ВТЛП — одна серия препарата производится индивидуально для одного пациента.

Заключение. Таким образом, проведенный мониторинг комплекса ДКИ и КИ на соответствие нормативной базе ЕЭС для разрабатываемого CAR-T препарата выявил особенности в формировании необходимого комплекта документов для подготовки производственной базы с учетом требуемых технологических решений.

РАЗРАБОТКА МЕТОДА CAR-T ИММУНОТЕРАПИИ ДЛЯ CA125-ПОЗИТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

О.Б. Большакова, А.М. Шишкин, Я.Ю. Киселева,
Е.А. Кудинова, Т.М. Кулинич, В.К. Боженко

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; Россия, 117997 Москва,
ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Боженко Владимир Константинович
vbojenko@mail.ru

Введение. CAR-T терапия является перспективным направлением. В работе использована плазмидная ДНК, которая минимизирует риск потенциальных осложнений. Она является наиболее стабильным генетическим материалом, который может сохраняться в клетках в течение длительного времени, что приводит к пролонгированной экспрессии CAR.

Целями данной работы являлись разработка и оценка эффективности соматоклеточного лекарственного препарата (СКЛП) мукоплазмин-OVA, предназначенного для лечения CA125-позитивных опухолей человека.

Материалы и методы. Эффективная экспрессия CAR достигалась электропорацией в Т-лимфоциты плазмиды, содержащей ген CAR 3-го поколения и scFv-фрагмент моноклонального антитела к CA125 (MUC 16). Оценка специфической цитотоксичности проведена *in vitro* на моделях в CA125-позитивных (OVCAR-3, OVKATE) и CA125-негативных (MCF-7 и HEK293) клетках. *In vivo* исследованы показатели роста опухоли и выживаемости животных при разных способах введения СКЛП на ксенографтной модели асцитной формы рака яичника OVCAR-3 на мышах линии BALB/c (NUDE). Фармакокинетические ис-

следования включали количественную оценку уровня плазмидной ДНК в кровотоке и тканях внутренних органов мышей после инъекции CAR-T.

Результаты. Внесение СКЛП в культуры CA125-позитивных клеток в количестве 10⁶ приводит к достоверному снижению количества жизнеспособных клеток на 71 ± 9 % (снижение уровня жизнеспособных CA125-негативных клеток не превышало 26 ± 10 %). Показано, что гибель клеток в CA125-позитивных культурах преимущественно осуществлялась по пути апоптоза. Эксперименты *in vivo* показали, что введение CAR-T лимфоцитов приводило к снижению темпов роста опухолей, увеличению продолжительности жизни животных. Фармакокинетические исследования показали способность CAR-T лимфоцитов циркулировать в кровотоке до 4 нед (с периодом полувыведения 105 ± 7 ч) с преимущественным накоплением в селезенке и тимусе.

Заключение. По результатам проведенного комплекса доклинических исследований сделан вывод, что разрабатываемый СКЛП мукоплазмин-OVA обладает выраженным специфическим цитотоксическим эффектом в отношении CA125-позитивных опухолей у человека, а полученные результаты по токсикологическим и фармакокинетическим свойствам позволяют рекомендовать его для проведения клинических исследований.

ИССЛЕДОВАНИЕ НИЗКОСИММЕТРИЧНЫХ ПОРФИРАЗИНОВЫХ МАКРОЦИКЛОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПЛАТФОРМ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ 3-ГО ПОКОЛЕНИЯ

С.Д. Бондаренко^{1,2}, А.А. Балакина¹, П.А. Тараканов¹,
Д.В. Мищенко^{1,2}

¹ФИЦ «Проблем химической физики и медицинской химии
РАН»; Россия, 142432 Московская область, Черноголовка,
пр-кт Академика Семёнова, 1;

²МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва,
Ленинские горы, 1

Контакты: Бондаренко Сергей Дмитриевич bondsd90@
gmail.com

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из наиболее популярных развивающихся методов лечения злокачественных новообразований. Эффективность данного метода во многом определяется фотофизическими свойствами используемого фотосенсибилизатора (ФС). Макроциклы на основе тетрапиррола обладают оптимальным сочетанием свойств для создания ФС нового поколения для ФДТ и диагностики, однако основными их недостатками считаются плохая растворимость и тенденция к агрегации в водных средах.

Цель. Оценить возможность использования новых макроциклов на основе трибензопорфиразинов с diazepиновыми фрагментами в качестве ФС для терапии и диагностики опухолей.

Материалы и методы. Цитотоксичность ФС оценивали по МТТ-тесту в экспериментах *in vitro* на клеточной линии HeLa. *In vivo* исследования производили на мышах-гибридах BDF1 — на модели карциномы легких Льюиса (LLC). Биораспределение ФС в органах лабораторных животных и опухоли LLC проводили в системе флуоресцентной *in vivo* визуализации VISQUE™ *InVivo* Smart-LF. Животные были получены из УНУ «Питомник и виварий ФИЦ ПХФ И МХ» РАН.

Результаты. Изученные вещества способны к генерации синглетного кислорода и флуоресценции. Выявлено выраженное цитотоксическое действие ФС после облучения светом с длиной волны 670 нм. В экспериментах на животных ФС накапливались преимущественно в опухоли LLC и оставались там длительное время. Показано, что в отличие от хлорина Е6 синтетические порфиразины образуют устойчивые мицеллярные формы и обеспечивают пролонгированное действие.

Заключение. Исследованные макроциклы могут быть перспективными платформами для создания ФС 3-го поколения.

*Работа выполнена при поддержке
Министерства образования и науки РФ,
№№ АААА-А19-119071890015-6,
АААА-А19-119112590105-7.*

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТИМИДИНФОСФОРИЛАЗЫ

**Б.Г. Борзенко, Е.М. Бакурова, Р.Б. Кондратюк,
Ю.Д. Турсунова. И.С. Греков**

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького»; Россия, ДНР, 383003
Донецк, пр. Ильича, 16*

Контакты: Бакурова Елена Михайловна 32023@mail.ru

Введение. Тимидинфосфорилаза (ТФ) — полифункциональный белок, играющий важную роль в биологии опухоли. Являясь ферментом «запасного пути» синтеза тимидилата, он вовлечен в процессы пролиферации. Признан фактором ангиогенеза тромбоцитарного происхождения (platelet-derived endothelial cell growth factor, PD/ECGF). Обладает антиапоптозными эффектами. Интенсивная экспрессия ТФ в опухоли — показатель ее агрессии, плохого прогноза. Фермент участвует в биотрансформации многочисленных представителей антиметаболитов группы 5-фторурацила. Ингибиторы ТФ активно используются в лечении метастазирующих солидных опухолей.

Цель исследования — сопоставить особенности активности ТФ с экспрессией молекулярных маркеров и формированием агрессивных свойств, развитием лечебного патоморфоза при неoadъювантной химиотерапии 5-фторурацилом.

Материалы и методы. Нами выполнено спектрофотометрическое исследование активности ТФ в тканях 163 опухолей желудка, кишечника, легких, в их нетрансформированных тканях края резекции (условный контроль), тромбоцитах крови.

Результаты. Опухоли одной локализации и морфологии метаболически неоднородны, что, вероятно, связано с индивидуальными уровнями экспрессии ТФ. В среднем в опухолях было характерно повышение ее активности в 1,8 раза ($p = 0,002$). В образцах карцином с выраженным нарастанием активности в 2 раза и более по сравнению с индивидуальным контролем регистрировали снижение мембранной экспрессии Е-кадгерина, панцитокератина, а также появление мезенхимальных маркеров (виментина и гладкомышечного актина). Это свидетельствовало об усилении агрессивных свойств, метастатического и инвазивного потенциалов. При неoadъювантной химиотерапии 5-фторурацилом активность ТФ в опухоли снижалась в зависимости от развития лечебного патоморфоза. Выявлены корреляции активности ТФ опухоли с ее уровнями экспрессии CD34 (показатель ангиогенеза) (коэффициент парной корреляции Кендалла $r = 0,76$; $p < 0,05$). Установили, что в тромбоцитах плазмы крови, оттекающей от органа, активность ТФ не отличалась достоверно от опухолевой. Сохранялась корреляция активности ТФ тромбоцитов с уровнями CD34 опухоли (r Кендалла = 0,36).

Заключение. Высокая активность ТФ связана с формированием агрессивных свойств карциномы. Тромбоциты крови могут служить альтернативным материалом для исследования индивидуальных особенностей ее активности.

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ-ФИТОАДАПТОГЕНОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ВОЗРАСТНЫХ ПАТОЛОГИЙ

О.А. Бочарова¹, Р.В. Карпова¹, Е.В. Бочаров¹,
А.А. Аксенов¹, С.В. Чулкова¹, И.В. Казеев¹,
В.Е. Шевченко¹, О.П. Шейченко², Т.Л. Чекалина³,
А.В. Ревущин⁴, Г.В. Павлова⁴, Н.С. Ионов⁵,
В.В. Поройков⁵, В.Г. Кучеряну⁶, В.А. Тутельян⁷,
В.С. Косоруков¹, А.А. Воробьев

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский инсти-
тут лекарственных и ароматических растений»; Россия,
117216 Москва, ул. Грина, 7, стр. 1;

³МГМСУ им. А.И. Евдокимова; Россия, 127473 Москва,
ул. Делегатская, 20/1;

⁴Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиоло-
гии РАН; Россия, 117485 Москва, ул. Бутлерова, 5А;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»; Россия, 119121
Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8;

⁶ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»;
Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8

⁷ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности
пищи»; Россия, 109240 Москва, Устьинский проезд, 2/14
Контакты: Казеев Илья Владимирович ilya_delta@mail.ru

На современном этапе развития медицины все большее значение приобретают проблемы профилактики злокачественных новообразований. Стала очевидной возможность профилактики на различных этапах развития опухолевой болезни: blastomagenesis, рецидивирования и метастазирования опухолей. Профилактические мероприятия также могут быть направлены на регуляцию стрессорного синдрома, на возрастание эффективности и безопасности химиолучевой терапии, на процессы реабилитации, повышение продолжительности и качества жизни у онкологических больных.

В связи с этим научно обоснованными и актуальными являются инновационные подходы, учитывающие уникальные возможности природных компонентов фитоадаптогенов (ФА) противоопухолевой и геропротекторной направленности. Более того, применение нескольких адаптогенов в составе одной фармацевтической композиции позволяет обеспечить уникальные синергетические эффекты, которые невозможно получить ни с одним из ингредиентов в отдельности, а также воздействовать на организм, не вызывая привыкания.

Учитывая многовековой опыт традиционной народной медицины многих стран, результаты исследований отечественных и зарубежных ученых, а также выявленную нами способность ФА корректировать

нарушения адгезионных взаимодействий, которые считаются ключевыми при blastomagenesis, с учетом алгоритма стандартизации разработаны инновационные подходы создания комплексных геропротекторов-фитоадаптогенов, обладающих высокой эффективностью и безопасностью.

Наши исследования открывают перспективы создания лекарств-регуляторов для профилактики и лечения новообразований, возрастных патологий, реабилитации онкобольных, а также увеличения продолжительности жизни человека.

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕФИТИНИБА В ЛИПОСОМАХ

Н.И. Бурдаев¹, З.С. Шпрах^{2,3}, Л.Л. Николаева^{2,3},
Е.В. Игнатова², В.В. Косенко¹, Н.Д. Бунятян^{1,3}

¹ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; Россия, 127051
Москва, Петровский б-р, 8, стр. 2;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

³ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава
России (Сеченовский Университет); Россия, 119991
Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Шпрах Зоя Сергеевна z.shprakh@ronc.ru

Введение. Рак легкого является одним из самых распространенных злокачественных новообразований, для лечения которого широко используют gefitinib — ингибитор тирозинкиназы EGFR для перорального применения. Для повышения биодоступности и терапевтической эффективности лекарственного средства разработана липосомальная форма gefitinib. Важным этапом создания нового лекарственного средства являются разработка методики количественного определения gefitinib в липосомальной лекарственной форме и ее валидация.

Материалы и методы. Исследования проводили методом прямой спектрофотометрии на регистрирующем спектрофотометре Cary-100 (Varian, США).

Результаты. В электронном спектре поглощения (ЭСП) раствора gefitinib наблюдают аналитический максимум поглощения при длине волны 332 ± 2 нм. Показано, что компоненты липосомального бислоя не влияют на спектральные характеристики gefitinib, что подтверждает специфичность методики. В интервале от 70 % до 130 % от номинального содержания gefitinib методика линейна и описывается уравнением $y = 0,1871x + 0,031$ ($r = 0,9994$). В этом же интервале методика обеспечена приемлемой прецизионностью — рассчитанные коэффициенты Стьюдента меньше табличных, а вычисленное $\Delta_{\max} = 0,87$ % значительно меньше критического значения максимальной относительной неопределенности

результатов анализа $\Delta A_s = 3,2 \%$. Относительная ошибка среднего результата — $1,65 \%$ — и степень обнаружения результатов в пределах от 95 % до 105 % позволяют гарантировать правильность методики.

Заключение. Валидация разработанной методики количественного определения гефитиниба в липосомах показала, что в аналитическом диапазоне от 70 % до 130 % содержания гефитиниба методика обеспечена линейностью, приемлемой прецизионностью и правильностью, что позволяет использовать ее для количественного определения и оценки однородности дозирования.

ПЛАЗМОННАЯ ФОТОТЕРМИЧЕСКАЯ И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У КРЫС С ПЕРЕВИТОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМой РС-1

А.Б. Бучарская^{1,2,3}, Н.А. Наволокин^{1,2}, Г.Н. Маслякова^{1,2},
А.М. Мыльников¹, Б.Н. Хлебцов⁴, Н.Г. Хлебцов^{2,4},
В.Д. Генин^{2,3}, Э.А. Генина^{2,3}, В.В. Тучин^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»
Минздрава России; Россия, 410054 Саратов,
ул. Большая Казачья, 112;

²ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»;
Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83;

³Томский государственный университет; Россия, 634050
Томск, пр. Ленина, 36;

⁴ИБФРМ РАН; Россия, 410049 Саратов, пр. Энтузиастов, 13
Контакты: Бучарская Алла Борисовна allaalla_72@mail.ru

Введение. В настоящее время в онкологии активно разрабатываются новые альтернативные методы для сопроводительной терапии с использованием нанотехнологий, в том числе комбинированные технологии воздействия на опухоль на основе методов фотодинамической терапии (ФДТ) и плазмонной фототермической терапии (ПФТ) с использованием золотых наностержней (ЗНС) в качестве термосенсибилизаторов.

Целью исследования была оценка эффективности плазмонной фототермической терапии (ПФТ) и фотодинамической терапии (ФДТ) у крыс с перевитой холангиокарциномой РС-1.

Материалы и методы. Для ПФТ использовались ЗНС с соотношением сторон 4:1, функционализированные полиэтиленгликолем (ПЭГ), которые вводили внутритуморально в концентрации 400 мкг/мл в объеме 30 % от объема опухоли. Для ФДТ использовали индоцианин зеленый, который разводили в ПЭГ (1:100) и вводили крысам путем внутритуморальной инъекции в дозе 2 мг/кг. Через час после введения опухоль облучали чрескожно диодным инфракрасным лазером 808 нм LS-2-N-808—10000 (Россия) при плотности мощности 2,3 Вт/см² в течение

15 мин. Температуру нагрева опухоли измеряли тепловизором IRYSYS 4010 (UK). Вывод животных и отбор образцов тканей опухоли для морфологического исследования проводили через 72 ч после ПФТ и ФДТ. Морфологические исследования проводили на срезах, окрашенных стандартными методами, и при иммуногистохимическом окрашивании на маркер пролиферации Ki-67 и маркер апоптоза Вах. Микроплотность сосудов в опухоли оценивали с использованием системы анализа цифровых изображений микровизора медицинского μ Vizo-103 (Россия).

Результаты. Через 3 дня в васкуляризированных опухолях наблюдали выраженные некротические изменения: поля некроза занимали до 80 % площади. Сохранные опухолевые клетки наблюдали только на периферии опухоли, в них отмечали снижение экспрессии маркера пролиферации и повышение экспрессии маркера апоптоза.

Заключение. Предложенная технология комбинированной ФДТ- и ПФТ-терапии вызывает выраженное повреждение опухолевой ткани у крыс с перевитой холангиокарциномой.

ПРОСПИДЕЛОНГ – ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА В ДОЗЕ 1000–5000 МГ

П.М. Бычковский¹, С.О. Соломевич¹, Т.Л. Юркштович¹,
М.Ю. Ревтович², С.А. Красный², А.А. Кладиев³,
А.И. Потейко²

¹УП «УНИТЕХПРОМ БГУ»; Республика Беларусь, 220045
Минск, ул. Курчатова, 1—10;

²РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова; Республика Беларусь, 223040
Минский р-н, аг. Лесной;

³ООО «Биотехнологическая компания «ТНК»; Россия,
119815 Москва, ул. Zubovskaya, 7

Контакты: Бычковский Павел Михайлович bychkovsky@tut.by

Введение. Сегодня очевидна недостаточная эффективность существующих методов лечения местно-распространенного рака желудка, даже при использовании неоадьювантной и/или адьювантной полихимиотерапии (АПХТ) или химиолучевой терапии из-за невозможности предотвратить прогрессирование опухолевого процесса.

Цель исследования — разработка и изучение применения препарата проспиделонг на пациентах с диссеминированным раком желудка (Grade II—IV).

Результаты. Разработан способ получения лекарственного препарата проспиделонг. Изучен релиз проспидия хлорида из фазы полимера в физиологический раствор. В условиях *in vitro* и *in vivo*: 1) продемонстрировано отсутствие выраженного повреждающего

действия на интактную ткань желудка как в месте имплантации, так и в отдаленных участках; 2) подтверждено, что иммобилизация проспидия хлорида на фосфате декстрана не сопровождается уменьшением противоопухолевой активности. Пилотные клинические испытания препарата проспиделонг, проведенные в ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова» на 20 пациентах с диссеминированным раком желудка, свидетельствуют об удовлетворительной переносимости интраперитонеального введения проспиделонга. Результаты оценки перитонеального опухолевого индекса по Р.Н. Sugarbaker путем лапароскопии second-look показали отсутствие признаков прогрессирования диссеминированного поражения брюшины на 30 ± 7 -й день после операции. У 3 из 5 пациентов подгруппы 4 (60 %), в которой проспиделонг применялся в дозе 5000 мг (2500 мг в пересчете на проспидия хлорид), близкой к терапевтической, рассчитанной по результатам доклинических испытаний, при биопсии участков брюшины, подозрительных в отношении диссеминированного поражения, не отмечено опухолевого роста. Определена терапевтическая доза, учитывающая соотношение польза/риск от применения препарата.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности продолжения исследований по оценке противоопухолевой активности интраперитонеальной химиотерапии препаратом проспиделонг.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЦИСПЛАЦЕЛ И ТЕМОДЕКС ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

П.М. Бычковский^{1,2}, Т.Л. Юркштович², Е.Г. Дрепак¹,
С.А. Красный³, Ю.Н. Грачев³, Д.П. Веевник⁴,
А.С. Федулов⁴, С.В. Зарецкий³

¹УП «УНИТЕХПРОМ БГУ»; Республика Беларусь, 220045
Минск, ул. Курчатова, 1–10;

²НИИ физико-химических проблем БГУ; Республика
Беларусь, 220030 Минск, ул. Ленинградская, 14;

³РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова; Республика Беларусь, 223040
Минский район, аг. Лесной

⁴УО «Белорусский государственный медицинский
университет»; Республика Беларусь, 220083 Минск,
пр. Дзержинского, 83

Контакты: Бычковский Павел Михайлович
bychkovsky@tut.by

Введение. Опухоли органов головы и шеи относятся к прогностически неблагоприятной локализации и, несмотря на проводимое хирургическое лечение, лучевую терапию и системную химиотерапию, рецидивируют в 40–70 % случаев.

Цель исследования — разработка и изучение применения оригинальных препаратов цисплацел и темодекс на пациентах с опухолями головного мозга.

Результаты. Клинические исследования, проведенные в ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», свидетельствуют о том, что имплантация ЛП цисплацел в ложе хирургически удаленных низкодифференцированных глиом головного мозга (Grade III–IV) с последующим проведением стандартного курса лучевой терапии достоверно увеличивает однолетнюю выживаемость пациентов с $67,6 \pm 10,1$ % до $90,9 \pm 6,1$ %, трехлетнюю выживаемость — с $12,1 \pm 7,9$ % до $25,3 \pm 10,9$ %, пятилетнюю выживаемость — с $12,1 \pm 7,9$ % до $16,8 \pm 10,9$ % ($p = 0,048$). Препарат темодекс применяют интраоперационно при проведении локальной химиотерапии злокачественных опухолей головного мозга, которые не подлежат радикальному удалению вследствие особенностей биологического роста, с целью локального цитотоксического воздействия на остаточную опухолевую ткань и замедления скорости прогрессирования заболевания. Показаниями к применению препарата являются: впервые выявленная глиобластома GIV (в составе комбинированного лечения с лучевой и системной химиотерапией), анапластическая астроцитома и олигодендроглиома GIII, диффузная астроцитома и олигодендроглиома GII. Препарат увеличивает общую продолжительность жизни пациентов с опухолями головного мозга при Grade II–IV — с 9,8 до 18,3 мес, при Grade III–IV — с 9,1 до 14,4 мес и при Grade IV — с 9 до 14 мес.

Заключение. Учитывая социальную значимость — увеличение продолжительности жизни больных, ЛП цисплацел и темодекс включены в клинические протоколы лечения в Республике Беларусь.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ CAR-T-ТЕРАПИИ ПРОТИВ РЯДА МОДЕЛЕЙ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

А.Х. Валиуллина¹, Е.А. Змиевская¹, И.А. Ганеева¹,
А.В. Петухов², Э.Р. Булатов¹

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный
университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18;

²ФГБУ «НИМЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2
Контакты: Булатов Эмиль Рафаэлевич
bulatovemil@gmail.com

Введение. Иммунотерапия, в частности терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) — CAR-T-клетками, является одним из наиболее перспективных направлений современной фундаментальной и клинической онкологии. CAR-T-клетки представляют собой Т-лимфоциты, в геном которых *ex vivo* внедрен ген, кодирующий CAR.

С учетом высокой распространенности солидных опухолей и ассоциированной с ними высокой летальностью решение проблемы применимости CAR-T-иммунотерапии для лечения данного типа онкологических заболеваний является чрезвычайно актуальной задачей.

Целью исследования являлась оценка эффективности CAR-T-клеток против ряда клеточных моделей солидных опухолей — классического монослоя и трехмерных опухолеподобных структур, созданных с помощью 3D-биопринтера.

Материалы и методы. На первом этапе методом лентивирусной трансдукции были получены клеточные линии карциномы предстательной железы PC-3M и карциномы молочной железы MDA-MB-231, стабильно экспрессирующие красный флуоресцентный белок Katushka и антиген CD19. Далее из Т-клеток здорового донора были получены анти-CD19 CAR-T-клетки. Затем методом флуоресцентной микроскопии была оценена эффективность полученных CAR-T-клеток против монослоя модельных опухолевых клеточных линий PC-3M (Kat⁺CD19⁺) и MDA-MB-231 (Kat⁺CD19⁺), а также сформированной данными клетками трехмерной опухолеподобной модели.

Результаты. Эффективность трансдукции Т-лимфоцитов лентивирусным препаратом, кодирующим CAR, оцененная по уровню сигнала GFP, составила 86,9 %. При оценке эффективности CAR-T-клеток против монослоя PC-3M (Kat⁺CD19⁺), MDA-MB-231 (Kat⁺CD19⁺) выявлено достоверное прогрессирующее снижение конфлюентности после добавления CAR-T-клеток. Оценка действия CAR-T-клеток против трехмерных опухолеподобных структур выявила, что CAR-T-клетки способны проникать в глубь данных моделей, сформированных клетками MDA-MB-231 (Kat⁺), MDA-MB-231 (Kat⁺CD19⁺), PC-3M (Kat⁺), PC-3M (Kat⁺CD19⁺). При этом CAR-T-клетки обнаруживались на различных уровнях в толще матрикса, а в случае CD19⁺-клеток — в непосредственной близости от опухолевых клеток.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект № FZSM-2022-0016).

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПРОФИЛЬ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВЭБ-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

А.С. Васильева, А.К. Лубенская, К.В. Смирнова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Васильева А.С. vasilyevaalex23@gmail.com

Введение. Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее широко распространенных злокачественных заболеваний в мире и России. Согласно статистическим данным заболеваемость РЖ за 2021 год в России находится на шестом месте среди других опухолей. Согласно классификации типов рака желудка, основанной на данных TCGA (The Cancer Genome Atlas), выделяют 4 формы этой злокачественной патологии: ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), MSI-нестабильный, с хромосомной нестабильностью и геномно-стабильный. По клиническим данным, ВЭБ-ассоциированная форма РЖ считается наиболее благоприятной с точки зрения лечения. Поэтому важно выявлять и дифференцировать эти типы на ранних этапах развития, используя подходы жидкостной биопсии и определение опухолеспецифических маркеров в периферической крови и других биологических жидкостях организма.

Материалы и методы. Образцы периферической крови были получены от пациентов, проходящих лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Из всех образцов в дальнейшем выделялась ДНК стандартными лабораторными методами, которая использовалась в качестве матрицы для определения количества циркулирующих вирусных копий ДНК с помощью ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Всего за период с 2020-го по 2022 г. была собрана коллекция, состоящая из 109 образцов плазмы и более 100 образцов цельной крови пациентов с диагнозом «аденокарцинома желудка», которые были проанализированы на присутствие специфических фрагментов ДНК ВЭБ. Используя оптимизированный нами способ выявления вирусной ДНК в образцах плазмы крови больных, было показано, что среди собранной коллекции образцов плазмы у 21 % пациентов обнаружены специфические фрагменты вирусной ДНК, при этом большинство из них (80 %) — мужчины.

Заключение. Проведенные исследования показали, что показатели концентрации циркулирующей вирусной ДНК могут быть и в неэндемичных странах эффективным дополнительным инструментом установления диагноза РЖ. При этом показано, что среди российской популяции больных РЖ ВЭБ-ассоциированный тип изучаемой онкопатологии встречается

чаще, чем на других неэндемичных территориях. Однако это требует проведения дополнительных расширенных исследований.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ XAV939 И ЦИСПЛАТИН ОТНОСИТЕЛЬНО КСЕНОГРАФТОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ МЫШАМ ЛИНИИ BALB/C NUDE

А.В. Галина, М.В. Романова, Д.В. Ходакова,
А.С. Гончарова, С.В. Гурова, И.С. Ляшенко

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; Россия,
344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63
Контакты: Галина Анастасия Владимировна
volkovaav58@mail.ru

Введение. В настоящее время поиск новых противоопухолевых препаратов остается актуальной задачей исследователей. Эффективность применения комбинации уже известного препарата цисплатин и нового препарата XAV939, являющегося ингибитором сигнального пути Wnt, мало изучена.

Материалы и методы. Исследование проводили на 15 мышах-самках линии Balb/c Nude. Животным была проведена подкожная трансплантация фрагментов перевиваемого ксенографта РМЖ человека. По достижению опухолевых узлов (ОУ) $\approx 50 \text{ мм}^3$ все особи были рандомизированы на 3 группы ($n = 5$ для каждой группы). Первой группе (контроль) вводили внутривенно 0,9 % раствор NaCl и перорально 1 % крахмальный гель, 2-й группе вводили цисплатин внутривенно в дозе 10 мг/кг, 3-я группа получала комбинацию препаратов XAV939 перорально в дозе 10 мг/кг и цисплатин внутривенно в дозе 10 мг/кг. Введение веществ осуществлялось 2 раза в неделю на протяжении 3 нед. Динамику роста ОУ вычисляли по формуле:

$$V = \pi/6 \times L \times W \times H,$$

где L, W, H — линейные размеры опухоли. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна—Уитни. Статистически значимым считалось $p \leq 0,05$.

Результаты. Результаты оценки динамики роста ОУ показали, что на 21-е сутки от начала приема препаратов индекс прироста опухоли в группах с воздействием цисплатином и с воздействием комбинацией препаратов XAV939 + цисплатин составил 17,0 и 12,2 соответственно, что было статистически значимо меньше, чем индекс прироста опухоли контрольной группы, составившего 138,9 ($p < 0,05$).

Заключение. Настоящее исследование позволило установить значимые различия во всех опытных группах по сравнению с группой контроля. Результаты экспериментального исследования продемонстрировали способность препарата XAV939 в комбинации с цисплатином подавлять рост подкожных ксенографтов, полученных от пациентов с РМЖ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И КАРДИТОКСИЧНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА

Т.В. Гальвас, Е.А. Шитова, Ю.Н. Потапов, И.П. Мошуров
ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;
Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10
Контакты: Шитова Елена Андреевна alyona_shhh@mail.ru

Введение. Многие схемы лечения пациентовполнились ингибиторами контрольных точек. Эти препараты улучшают результаты лечения больных, однако выяснилось, что они вызывают множественные разнообразные иммуноопосредованные нежелательные явления, значимая часть из которых затрагивает жизненно важные органы с нарушением их функции и возможным летальным исходом.

Материалы и методы. Изучение клинического случая лечения препаратом ниволумаб и причины летального исхода при его применении посредством исследования гистологических препаратов, полученных при аутопсии.

Результаты. Пациенту С. 65 лет с диагнозом «периферический рак правого легкого», стадия IV T4NxM1 (pulm) (ГДЗ — аденокарцинома), было проведено суммарно 9 курсов химиотерапии трех линий, наблюдался продолженный рост опухоли. Было рекомендовано лечение препаратом ниволумаб. Достигнута частичная регрессия процесса. Пациент продолжал получать курсы иммунотерапии при стабильном общем состоянии. Значимых жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы не предъявлял. Госпитализирован для проведения 12-го курса иммунотерапии. Общее состояние удовлетворительное. ЭХО-КГ: ФВ — 64 % по Тейхольцу, локальных нарушений сократимости нет. На ЭКГ: синусовая тахикардия. Введение препарата ниволумаб перенес удовлетворительно. Ночью случилось резкое ухудшение состояния. Констатирована биологическая смерть. На гистологических препаратах обнаружен келоидный рубец в ложе опухоли с клетками с признаками лечебного патоморфоза III степени. В ткани легких геморрагический отек, большое количество сидерофагов как признаков острой и хронической левожелудочковой недостаточности. Состояние миокарда расценено как серозный миокардит с преобладающим альтеративным компонентом. Обнаружены признаки фибрилляции

миокарда левого желудочка. На основании микроскопических данных непосредственная причина смерти: подострый серозный миокардит, миокардиодистрофия; отек легких, острое общее венозное полнокровие.

Заключение. 1) Ингибиторы контрольных точек достаточно эффективны. 2) Препараты этой группы обладают иммуноопосредованной кардиотоксичностью. 3) Рутинное исследование неспособно достоверно контролировать состояние миокарда в процессе иммунотерапии. Необходимо исследование дополнительных показателей.

КОЛЛЕКЦИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА В БИОБАНКЕ ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

**Н.В. Гненная, С.Ю. Филиппова, Т.В. Чембарова,
И.В. Межевова, И.А. Новикова, О.И. Кит, Ю.Ю. Козель**
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; Россия,
344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63
Контакты: Гненная Надежда Владимировна
ngennaya@inbox.ru

Несмотря на то, что злокачественные новообразования (ЗН) у детей встречаются достаточно редко, солидные опухоли остаются одной из основных причин детской смертности. Одной из причин поздней диагностики ЗН у детей является отсутствие целевых скрининговых программ. С целью проведения потенциальных исследований по поиску специфичных биомаркеров для раннего выявления ЗН у детей на базе отделения детской онкологии № 2 (ОДО № 2) совместно с биобанком ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России проводится работа по созданию коллекции образцов опухолевых и условно здоровых тканей солидных опухолей детского возраста.

В коллекцию образцов включен биоматериал 46 больных в возрасте от 3 мес до 27 лет, получавших лечение в период с июля 2020-го по февраль 2023 года. Забор биоматериала осуществлял врач-хирург в операционной, помещал в криопробирки с 2D-штрих-кодом, после чего сотрудник биобанка транспортировал биоматериал в жидком азоте в криохранилище для долгосрочного хранения при температуре -180°C . Перед процедурой забора законные представители пациентов младше 18 лет подписали информированное согласие на передачу биообразцов в биобанк, пациенты старше 18 лет подписали информированное согласие самостоятельно. Каждому пациенту присваивали уникальный ID с целью деперсонализации информации. У подавляющего большинства пациентов была диагностирована нейробластома (26,1 % случаев), а также нефробластома и рабдомиосаркома (по 19,6 % случаев), опухоли костей (10,6 %),

герминогенные опухоли (6,5 %). Также у пациентов диагностировали гепатоцеллюлярный рак, опухоль малого таза, поджелудочной железы (по 2,2 %). Помимо злокачественных новообразований у пациентов диагностировали доброкачественные новообразования: нейрофибромы, липобластомы, ювенильные ангиофибромы, остеобластомы, а также опухоли мягких тканей, на них приходилось по 2,2 % от числа всех случаев.

Несмотря на редкость ЗН у детей, поиск потенциальных биомаркеров является актуальной задачей, решение которой позволит не только увеличить процент обнаружения злокачественных новообразований у детей на ранних стадиях, но также приведет к увеличению числа пациентов, достигающих ремиссии.

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ОПУХОЛИ НА ОСНОВЕ КО-КУЛЬТУРЫ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА, МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И МОНОНУКЛЕАРОВ КРОВИ ДЛЯ ДОКЛИНИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

М.А. Голубенко

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18
Контакты: Голубенко Мария Алексеевна
golubenkomasha@yandex.ru

Введение. Микроокружение опухоли является комплексной средой, включающей в себя различные типы клеток. В этой среде клетки приобретают аномальный фенотип, что играет роль в развитии опухоли, метастазировании, формировании устойчивости к терапии. В качестве доклинического скрининга лекарственных препаратов используются тест-системы, состоящие из монокультуры опухолевых клеток. Отсутствие действительной опухолевой микросреды в монокультуре снижает достоверность результатов при скрининге препарата.

Цель работы — разработать модель опухоли на основе двойной ко-культуры, содержащей опухолевые и мезенхимальные стволовые клетки, и тройной ко-культуры, содержащей опухолевые, мезенхимальные стволовые и иммунные клетки, и оценить влияние цисплатина на жизнеспособность/пролиферативную активность клеток в ко-культурах.

Материалы и методы. Мононуклеарные клетки (МКПК) были выделены из периферической крови в градиенте плотности фикола (1,077 г/см³, «Пан-Эко», Россия). Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) инкубировались в среде α -MEM («Пан-Эко», Россия), клетки меланомы (M14) инкубировали в среде RPMI («Пан-Эко», Россия) при стандартных

условиях культивирования. Для создания двойной и тройной ко-культур клетки были смешаны в соотношении 1:1 (по 1500 клеток) и 1:1:1 (по 1000 клеток) соответственно. После 48 ч инкубирования был добавлен препарат цисплатин-ЛЭНС («ЛЭНС-ФАРМ», Россия). Через 24 ч инкубации с препаратом был проведен MTS-тест.

Результаты. Жизнеспособность клеток в двойной и тройной ко-культурах увеличилась на 29,7 % и 16,6 % относительно нативных клеток в монокультуре M14 соответственно. Жизнеспособность клеток в двойной и тройной ко-культурах в присутствии цисплатина уменьшилась на 3,9 и 8,8 % относительно нативных клеток в монокультуре M14. Кроме того, жизнеспособность клеток в тройной ко-культуре относительно двойной уменьшилась на 13,1 % в контроле без цисплатина и на 5 % — в ко-культуре с цисплатином.

Заключение. Повышение жизнеспособности клеток в двойной и тройной ко-культурах может говорить о положительном влиянии МСК на развитие опухоли. Уменьшение жизнеспособности клеток M14 в присутствии цисплатина в ко-культурах говорит о том, что препарат может блокировать активность как клеток опухоли, так и клеток в опухолевом микроокружении. Однако поддерживающая роль МСК наблюдалась и в этом случае. Есть тенденция к снижению цитотоксического действия цисплатина на клетки в тройной ко-культуре, что может объясняться синергичным влиянием клеток опухолевого микроокружения.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПЕПТИДНОГО ИНГИБИТОРА CDK4/6 НА ОСНОВЕ ИНТЕРНАЛИЗУЕМОГО ВЕКТОРА

А.В. Горбаренко, Т.М. Кулинич, В.К. Боженко

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Горбаренко Анастасия Вячеславовна
g_anastasia_v@outlook.com

Введение. Разработка противоопухолевых препаратов является одним из ключевых направлений фармакологии.

Материалы и методы. В работе были исследованы фармакокинетические свойства функционального пептида (ФП) на основе интернализуемого вектора, который состоит из двух частей. Функциональная часть — специфический ингибитор Cdk4/6, обеспечивающий цитостатическую и проапоптотическую активность пептида. Транспортная часть — интернализуемый вектор (cell penetrating peptide), обеспечивающий эффективное внутриклеточное проникновение. Исследования проведены с использованием методов масс-спектрометрии, ПЭТ и радиоизотопной диагностики (РД).

Результаты. На первом этапе было проведено исследование возможности обнаружения ФП методом МАЛДИ-ТОФ, а также его распределение между компонентами крови человека. ФП определялся во всех исследуемых образцах при различных режимах инкубации. При исследовании *in vivo* методами РД получены схожие с *in vitro* данные, подтверждающие наличие ФП в течение всего времени в сыворотке и клетках крови. Данные о содержании ФП в крови *in vivo* получены методом ВЖЭХ-МС/МС. Препарат вводился внутривенно, его концентрация снижалась и через 45 мин составляла 0,01 мкг/мл. Коэффициент извлечения пептида из плазмы равен 94 %. Общее среднее время присутствия ФП в организме — 29 мин. Снижение концентрации происходит двухфазно: время половинного убывания ~5 мин, терминальная фаза ~2,4 ч. При ПЭТ-исследовании распределения в тканях *in vivo* изотопно-меченого пептида установлено, что наибольшее накопление ФП происходит в печени. В ткани сердца наблюдается четкое гауссовское распределение радиоактивности, что говорит о быстром накоплении и выведении ФП из этого органа.

Заключение. Специфичного проникновения в определенные типы ткани у ФП не обнаружено. Показано, что ФП распределяется между эритроцитами и плазмой крови. Возможно его частичное расщепление внутриклеточными ферментами. При введении *in vivo* ФП в большей степени накапливается в тканях паренхиматозных органов, быстро накапливается и выводится из тканей сердца. Показано двухфазное снижение концентрации, и определено среднее время удерживания в организме. Проведенное исследование фармакокинетики распределения и накопления пептида показывает возможность его применения для дальнейших доклинических исследований.

ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА CA125-НЕГАТИВНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

О.В. Готько, Л.А. Державец, В.И. Прохорова

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова; Республика Беларусь,
223040 Минский р-н, аг. Лесной

Контакты: Готько Оксана Владимировна babuka_05@mail.ru

Введение. Поиск и оценка информативности новых биомаркеров для диагностики, мониторинга терапии и прогноза CA125-негативного рака яичников (РЯ) являются актуальными.

Материалы и методы. В исследование включены 43 пациентки с исходным уровнем CA125 <35 Е/мл.

16 пациенткам (37,2 %) выполнено неадекватное хирургическое лечение в учреждениях общей лечебной сети. Определение CA125, HE4, ROMA, LPA, TNF- α , p55, IL-8, VEGF проводилось у всех пациенток до начала специального лечения и у 35 — и в динамике (до лечения, перед 1-м, после 3-го и 6-го курсов АПХТ). Прогрессирование диагностировано у 7 пациенток, 36 находились в ремиссии. Срок наблюдения — 1 год. В группу сравнения включены 64 женщины без онкопатологии. Статистическая обработка полученных результатов выполнена непараметрическими методами.

Результаты. Установлено статистически значимое повышение уровней всех лабораторных показателей у пациенток с CA125-негативным РЯ по сравнению с группой клинически здоровых женщин ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$). Высокие уровни HE4 отмечались у 79,1 % CA125-негативных пациенток (74,3 % — при I–II стадии), LPA — у 88,4 % (85,7 % — при I–II стадии), VEGF — у 69,8 % (65,7 % — при I–II стадии) пациенток. При III–IV стадии РЯ уровни HE4, ROMA, LPA и IL-8 были повышены в 100 % случаев, p55 и VEGF — в 87,5 % случаев, TNF- α — в 75 % случаев. Из 16 пациенток, которым выполнены неадекватные хирургические вмешательства, уровни HE4 до начала лечения были повышены у 14 (87,5 %), LPA — у 16 (100 %) и VEGF — у 13 (81,3 %) пациенток. Установлены статистически значимые изменения уровней HE4, TNF- α , IL-8 и VEGF в динамике проведения АПХТ ($p_{\text{Friedman}} < 0,001$). Уровни HE4, VEGF и ROMA после 3-го и 6-го курсов АПХТ были значительно ниже в группе без прогрессирования, чем в группе с прогрессированием ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$).

Закключение. Чувствительность и специфичность HE4, LPA и VEGF на ранних стадиях CA125-негативного РЯ составили 74,3 % и 98,4 %, 85,7 % и 96,8 %, 65,7 % и 93,7 % соответственно. Определение HE4, LPA и VEGF может быть использовано в качестве дополнительного критерия для ранней диагностики и мониторинга CA125-негативного РЯ, что будет способствовать постановке правильного диагноза, позволит избежать неадекватных хирургических вмешательств и персонализировать лечебную тактику.

РАЗРАБОТКА ТАРГЕТНЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

М.А. Грин

ФГБОУ ВО «МИРЭА — Российский технологический университет»; Россия, 119454 Москва, пр-кт Вернадского, 78

Контакты: Грин Михаил Александрович
michael_grin@mail.ru

В России наблюдается недостаток радиофармацевтических лекарственных препаратов, номенклатура которых включает не более 20 наименований. При этом препараты 3-го поколения — таргетные препараты — практически отсутствуют. Конструкция тРФЛП состоит из хелатора, радионуклида, линкера и таргетной молекулы.

Литературный анализ показывает, что основным радиоизотопом в диагностике (свыше 80 % диагностических процедур в России и мире) с применением РФЛП является изотоп технеция-99 м ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), имеющий оптимальные период полураспада (6 ч), тип излучения (γ -излучение) и экономически доступные, в том числе отечественные, генераторы $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ по наработке пертехнетата.

Производные аминокислоты (ЭДТА, ДТПА) широко применяются для получения комплексов с большим числом металлов, в том числе и радиоизотопами. Комплексы аналогов аминокислоты с радионуклидами активно используются в медицине, однако сами по себе они не обладают тропностью к опухолевым клеткам. В МИРЭА — Российском технологическом университете были получены конъюгаты природных хлоринов с гексиламинодиуксусной и диэтилентриаминпентауксусной кислотами, обладающие четырьмя или пятью свободными карбоксильными группами, а также атомами азота для образования координационных связей. В рамках данной работы было получено производное хлорина еб с диэтилентриаминпентауксусной кислотой, содержащее нерадиоактивный ^{175}Lu (^{175}Lu -хлорин еб — ДТПА). Последний прошел биологические исследования безопасности и биораспределения на животных с привитыми опухолями.

Кроме того, был разработан протокол введения атома меди в состав хлорина еб. Разработанная методика может быть использована для хелатирования радиоактивного изотопа ^{64}Cu , используемого в ПЭТ-диагностике.

Исследование проведено в рамках проекта «Радиофармпрепараты» в рамках реализации Программы стратегического академического лидерства РТУ МИРЭА «Приоритет-2030».

ПОЛИЭДРИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ БОРА В СОЗДАНИИ ХИМИЧЕСКИХ АГЕНТОВ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Д.А. Груздев¹, А.А. Телегина¹, Е.Н. Чулаков¹,
А.В. Вахрушев¹, Г.Л. Левит¹, В.А. Ольшевская²,
И.А. Разумов³, В.П. Краснов¹

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
УрО РАН; Россия, 620108 Екатеринбург,
ул. С. Ковалевской, 22;

²Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН; Россия, 119334 Москва,
ул. Вавилова, 28;

³ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН»; Россия,
630090 Новосибирск, пр-кт Ак. Лаврентьева, 10
Контакты: Груздев Дмитрий Андреевич
gruzdev-da@ios.uran.ru

Введение. Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) — современный подход к лечению опухолей, основанный на комбинированном использовании препаратов бора и облучения тепловыми нейтронами. Модификация биомолекул, в первую очередь аминокислот и пептидов, с использованием дикарба-клозо-додекаборанов и нидо-ундекаборанов (карборанов) позволяет обеспечить направленную доставку бора в опухолевые клетки.

Материалы и методы. Разработаны методы получения клозо- и нидо-карборансодержащих производных природных аминокислот и других биомолекул. Синтез соединений осуществлен, исходя из простых по структуре функциональных производных клозо-карборана, с использованием стандартных приемов современного органического синтеза. Для некоторых из полученных соединений проведена оценка токсичности (МТТ-тест) и накопления в опухолевых и здоровых клетках в эксперименте *in vitro* (ICP-OES).

Результаты. Впервые синтезирован ряд клозо- и нидо-карборансодержащих производных природных соединений (аминокислот, фолиевой кислоты, биотина и пептида RGD), в том числе водорастворимых. Показано, что нидо-карборанил-производные аминокислот и родственных соединений обладают низкой токсичностью в отношении здоровых клеток человека (BJ-5ta и ФЭЧ). Установлено, что клетки глиобластомы человека U87 MG способны накапливать карборансодержащий конъюгат фолиевой кислоты (до 7,0 мг В/10⁶ клеток).

Заключение. Среди новых карборансодержащих производных аминокислот и родственных соединений обнаружены потенциальные кандидаты для расширенного биологического тестирования с целью создания новых агентов для БНЗТ-опухолей.

Работа выполнена при финансовой поддержке
РНФ (проект № 21-73-10073).

КОМПЛЕКСНЫЕ ФИТОАДАПТОГЕНЫ В КОРРЕКЦИИ ДВС-СИНДРОМА, ДИЗРЕГУЛЯТОРНОГО НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА

Ф.С. Датиева

Институт биомедицинских исследований — филиал
ФГБУН ФИЦ «ВНЦ РАН»; Россия, 362025 Владикавказ;
Пушкинская, 47

Контакты: Датиева Фатима Сергеевна faaroo@mail.ru

Введение. Нарушения гемостаза и микроциркуляции играют важную роль в патогенезе большинства социально значимых заболеваний, среди них имеет важное значение дизрегуляторное (стрессовое) развитие ДВС-синдрома. БАВ фитоадаптогенов играют важную роль в коррекции ДВС-синдрома различной этиологии, что актуально и для онкопатологии, т. к. ДВС-синдром сопровождает большинство онкогематологических заболеваний и постоперационных осложнений, усугубляя течение основного заболевания.

Цель исследования — оценка эффективности фитоадаптогенов (ФА) в лечении ДВС-синдрома при остром и хроническом стрессе.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 135 крысах-самцах линии Wistar (294 ± 50 г): 1-я группа — контрольная, 2-я — ожоговая травма (острый ДВС-синдром), 3-я — экспериментальный гестоз (хронический ДВС-синдром), 4-я и 5-я — использование двух комплексов ФА у интактных животных; 6-я и 7-я — коррекция ФА острого ожогового ДВС-синдрома, 8-я и 9-я — коррекция ФА хронического гестационного ДВС-синдрома. Крысы 4–9-й групп принимали 2 вида комплексов ФА в течение 30 дней. В состав комплексов ФА входили в убывающих пропорциях: 1 — элеутерококк колючий, солодка голая, родиола розовая; 2 — родиола розовая, солодка голая, элеутерококк колючий, девясил высокий. Проводили анализ системы гемостаза и микроциркуляции методами электрокоагулографии, коагулометрии, агрегатометрии, УЗ-доплерографии.

Результаты. У здоровых животных комплексы ФА вызывали гипокоагулирующий тренд с активацией фибринолиза. Острый и хронический экспериментальный стресс статистически значимо сопровождался развитием ДВС-синдрома, приводил к разрушению корреляций между компонентами системы гемостаза, выключению из процессов регулирования микроциркуляторного звена. Применение обоих комплексов ФА при экспериментальном ДВС-синдроме способствовало улучшению показателей системы гемостаза, повышению адаптационных ресурсов при лечебном введении с восстановлением корреляции с микроциркуляторным звеном.

Заключение. ФА могут быть эффективными в лечении ДВС-синдрома при остром и хроническом стрессе, что является перспективным для сопроводительной терапии онкобольных.

СИНТЕЗ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ ДЛЯ ТЕРАПИИ И ДИАГНОСТИКИ РАКА

А.М. Дёмин¹, А.Г. Першина^{2,3}, В.П. Краснов¹

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
УрО РАН; Россия, 620108 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский
университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск,
Московский тракт, 2;

³ФГАОУ ВО «НИ Томский политехнический университет»;
Россия, 634050 Томск, пр. Ленина, 30

Контакты: Дёмин Александр Михайлович amd2002@mail.ru

Введение. Одной из основных целей современной наномедицины является разработка новых материалов на основе магнитных наночастиц (МНЧ) для терапии (посредством магнитоопосредованной доставки и выпуска лекарств) и диагностики рака методом магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Цель исследования. Разработка нанобиогибридных материалов на основе МНЧ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, потенциальных агентов для терапии и диагностики рака методом МРТ.

Материалы и методы. Для получения нанобиогибридных материалов МНЧ Fe_3O_4 покрывали SiO_2 -оболочкой в различных условиях. Потенциальные средства доставки загружали противоопухолевым препаратом доксорубицином (Dox). А для синтеза высокоэффективного визуализирующего агента использовали рН-зависимый встраиваемый пептид (pHLIP). Полученные наночастицы охарактеризованы комплексом физико-химических методов, проведены исследования *in vitro* и *in vivo*.

Результаты. Проведена оптимизация структуры поверхности гибридных материалов на основе магнитных наночастиц $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, позволяющей достигать высокого уровня загрузки Dox и его продолжительного рН-опосредованного высвобождения. Материалы в условиях применения переменного магнитного поля показали дозозависимую токсичность, в том числе за счет эффекта локальной гипертермии, определяющего выпуск Dox. Разработан подход к синтезу новых наноматериалов, содержащих pHLIP. Продemonстрировано, что pHLIP-МНЧ взаимодействуют с клетками как в двухмерной культуре, так и в сфероидах более эффективно при пониженном рН (6,4). В опытах *in vivo* продемонстрирована возможность их использования в качестве

материалов, усиливающих контраст при проведении МРТ.

Заключение. Синтезированы новые гибридные материалы на основе магнитных наночастиц $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, и продемонстрирована возможность их использования как в качестве средств доставки противоопухолевых средств, так и в качестве препарата для МРТ-диагностики.

Работа выполнена в рамках темы
государственного задания на 2023 год
(AAAA-A19-119011790130-3).

КОМПЛЕКСНЫЙ ФИТОАДАПТОГЕН В ПРОФИЛАКТИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА КАК ФАКТОРА РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ж.В. Дзампаева

Институт биомедицинских исследований –
филиал ФГБУН ФНЦ «ВНЦ РАН»; Россия, 362025

Владикавказ, Пушкинская, 47

Контакты: Дзампаева Жанна Валерьевна
dzhanava_1991@mail.ru

Введение. Исследования последних лет выявили высокую корреляцию между некоторыми видами рака и метаболическим синдромом (МС).

Цель исследования – оценка эффективности комплексного фитоадаптогена (КФА) в коррекции основных компонентов МС, увеличивающих риск развития опухолей.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 30 крысах-самцах линии Wistar (330 ± 20 г): 1-я группа – контрольная, 2-я группа – метаболический синдром (МС), 3-я группа – коррекция метаболического синдрома КФА. Животных 2-й и 3-й групп содержали 16 нед на диете с высоким содержанием углеводов и жиров. Крысы 3-й группы после 16 нед диеты принимали 14 дней КФА (40 % – спиртовые экстракты родиолы розовой, элеутерококка колючего и 70 % – экстракт солодки голой в соотношении 2:1:1). В плазме крови оценивали уровни триглицеридов, глюкозы, холестерина общего, ЛПНП, ЛПВП, АЛТ, АСТ, креатинина, С-реактивного белка (СРБ). Микрогемодинамику оценивали ультразвуковой доплерографией. Образцы тканей почек, печени, миокарда окрашивали гематоксилином-эозином и изучали под микроскопом Zeiss Axio Lab (Германия). Анализ полученных данных проводился непараметрическим блоком программы Statistica 10.0 (Россия), $p \leq 0,05$.

Результаты. На основании результатов исследований получено улучшение параметров микрогемодинамики (увеличение систолической (Vas) ($p = 0,047$))

и диастолической (Vakd) ($p = 0,046$) скоростей кровотока), биохимических показателей крови (снижение в плазме крови общего холестерина на 32,8 % ($p = 0,017$), триацилглицеридов на 57,36 % ($p = 0,017$), ЛПНП на 64,13 % ($p = 0,017$), СРБ на 54,11 % ($p = 0,002$)), что обусловлено рядом биологических эффектов КФА при коррекции МС. Происходит восстановление гистологической структуры органов-мишеней.

Заключение. Таким образом, целый ряд эффектов КФА (иммуно- и гормонотропный, антиоксидантный, стресс-лимитирующий, нейропротекторный) оказывают сочетанное влияние на патогенетические механизмы развития МС. Соответственно, коррекция компонентов МС может стать важным аспектом профилактики, лечения онкологических заболеваний и оказании паллиативной помощи.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ХОЛЕСТЕРИНА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ К ОКИСЛЕНИЮ

М.В. Дмитриева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Дмитриева Мария Вячеславовна
dmitrieva.m@ronc.ru

Введение. Холестерин является вторым по значимости липидным компонентом липосом, который обеспечивает механическую стабильность фосфолипидного бислоя и снижает его проницаемость. Кроме того, известно, что за счет вытеснения воды при конденсации между молекулами фосфолипидов и уплотнения липосомальной мембраны холестерин способен тормозить и снимать последствия процесса перекисного окисления липидов. В связи с вышеизложенным весьма актуальной задачей является определение эффективных концентраций холестерина в липосомальной композиции для повышения стабильности фосфолипидов к окислению.

Материалы и методы. Для получения модельных липосомальных композиций использованы яичный фосфатидилхолин Е РС (ЯФХ, Lipoid, Германия), холестерин ≥ 99 % (Sigma-Aldrich, Japan) и полиэтиленгликоль-2000-дистеарилфосфатидилэтаноламин (ПЭГ-ДГФА, Lipoid, Германия). Липосомы получали пленочным методом. Индекс окисленности фосфолипидов, или индекс Кляйна, определяли как отношение величин оптических плотностей анализируемых спиртовых разведений липосомальных дисперсий при длинах волн 233 и 215 нм – характерных пиков поглощения продуктов окисления липидов, т.е. сопряженных диенов.

Результаты и обсуждение. В ходе проведения исследования было получено и проанализировано 11 моделей липосом с молярным содержанием холестерина в бислое от 0 до 50 %. Значение индекса Кляйна для липосомальной композиции, не содержащей холестерин (контрольный образец), составило в среднем 0,225. При введении холестерина в рецептуру в концентрации до 20 мол. % индекс Кляйна относительно контроля снизился незначительно – на 3–7 %. Для модельных композиций с содержанием стерина в мембране 25, 33 и 50 мол. % значения анализируемого показателя составили 0,201, 0,193 и 0,174 соответственно, что свидетельствует об эффективном снижении и предотвращении процесса окисления липосомальных фосфолипидов.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования установлены концентрации холестерина в липосомальной композиции, способствующие повышению стабильности фосфолипидов к окислению.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Ю.И. Должикова¹, Ю.В. Алдушкина², К.М. Новрузов¹, Р.Я. Власенко¹, Э.А. Оганисян², Д.Е. Митрушкин¹, Д.В. Филоненко³, А.Н. Грицай²

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1;

³ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», Россия, 111123 Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6

Контакты: Новрузов Керям Мурсали оглы
nkeryam@gmail.com

Введение. Актуальность скрининга ранних маркеров развития рака яичников обусловлена трудностью его диагностики из-за длительного бессимптомного течения, высокой частотой рецидивирования и высоким риском неблагоприятного прогноза развития.

Материалы и методы. Опираясь на данные литературы, был проведен анализ параметров, характеризующих фенотип и реактивность иммунной системы пациенток с диагнозом «рак яичников», а также гематологических показателей.

Результаты. Согласно собранным данным при раке яичников отмечают изменения качественного и количественного составов клеток крови. Имеются данные, что риск тромбоцитоза возрастает при асците, низкой степени гистологического разнообразия опухоли и в поздней стадии заболевания. Ряд авторов сообщают, что паранеопластический тромбоцитоз

является причиной снижения выживаемости больных. При раке яичников констатируют увеличение ширины распределения эритроцитов, абсолютного количества нейтрофилов, отношения нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам и, напротив, снижение концентрации гемоглобина и абсолютного количества лимфоцитов. Последний фактор, очевидно, опосредует иммуносупрессию, наблюдаемую у большинства пациентов. Особо отмечают тенденцию угнетения адаптивного иммунитета, что сопровождается увеличением соотношения CD4/CD8, компенсаторным снижением в крови уровней CD3⁺, CD8⁺ и В-лимфоцитов при повышении количества NK-клеток, а также снижением уровня провоспалительных цитокинов.

Заключение. Собранные данные могут быть использованы для формирования перечня параметров, которые необходимо принять во внимание для уточнения диагноза и распространенности онкологического процесса. Предполагается, что сформированная по этому принципу база данных станет основой для проведения расширенного статистического анализа с целью выявления корреляционных зависимостей, опосредуя определение диагностических и прогностических маркеров этого тяжелого заболевания.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОКИН-ИНДУЦИРОВАННЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Т.М. Дорошенко, И.Н. Северин, А.А. Саврицкая,
С.П. Козловская, В.Ю. Корсик, О.П. Сергеева,
А.С. Портянко

*РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова; Республика Беларусь, 223040
Минский район, аг. Лесной*

Контакты: Дорошенко Татьяна Михайловна dor_t_m@mail.ru

Введение. Пятилетняя выживаемость пациентов с нерезектабельными метастазами в печени у пациентов с колоректальным раком (КРР) на фоне проводимой химиотерапии составляет, по данным разных авторов, от 2,2 до 13 %. Поиск новых терапевтических подходов к лечению метастатического КРР является актуальной проблемой современной онкологии. Цитокин-индуцированные киллерные клетки (ЦИК) представляют собой гетерогенную популяцию CD3—CD56⁺ натуральных киллерных (НК) клеток, CD3+CD56⁺ НК-Т и CD3+CD56—Т-клеток. В пилотное исследование были включены 5 пациентов с IV стадией КРР, проведена оценка переносимости терапии аутологичными ЦИК.

Материалы и методы. Демографические характеристики пациентов: 2 мужчин, 3 женщины, средний

возраст составил $54,6 \pm 7,5$ года. На момент включения у пациентов была достигнута стабилизация контролируемых очагов в печени на фоне 1–2 линий химиотерапии (FOLFOX, FOLFOX + bev, XELIRI). ЦИК получали из крови пациентов с использованием антител ОКТ3, 1000 ед/мл IL-2, 1 нг/мл IL-1 β . Проллиферирующую культуру поддерживали в течение 19–24 сут, субкультивируя в концентрации 1 млн/мл. К концу инкубации общее количество клеток в культуре достигало $3,5 \cdot 10^9 \pm 3,9 \cdot 10^8$ с коэффициентом экспансии $194,1 \pm 30,1$. Содержание CD3+CD4+ Т-клеток составляло $13,6 \pm 1,5$ %, CD3+CD8+ — $77,8 \pm 1,7$ %, CD3+CD56+ — $32,2 \pm 3,3$ %. Среднекурсовая доза ЦИК — $2,05 \cdot 10^9 \pm 2,1 \cdot 10^8$ клеток. Введение клеточного продукта проводилось на фоне метрономной терапии капецитабином каждые 3–4 нед.

Результаты. Прогрессирование процесса установлено у всех пациентов в сроки от 1,5 до 7 мес. Количество введений ЦИК — от 3 до 7 доз. Терапия переносилась удовлетворительно. Осложнение лечения зарегистрировано у одной пациентки в виде гриппоподобного синдрома, купируемого приемом НПВС.

Заключение. Установлен приемлемый профиль безопасности терапии; для оценки клинической эффективности необходимо проведение дальнейших исследований на большей выборке пациентов.

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ УЛУЧШАЕТ ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Т.М. Дорошенко, А.А. Саврицкая, И.Н. Северин,
Т.В. Лекунович, О.В. Готько, Н.А. Беляй, Н.М. Боброва,
С.П. Козловская, Д.В. Чиж, И.В. Ануфреенок,
А.С. Портянко

*РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова; Республика Беларусь, 223040
Минский район, аг. Лесной*

Контакты: Дорошенко Татьяна Михайловна dor_t_m@mail.ru

Введение. Колоректальный рак (КРР) занимает второе место по смертности от онкологических заболеваний и является причиной смерти около 1 млн человек в мире. Особенно неблагоприятный прогноз у пациентов с метастатической стадией заболевания. Поиск новых подходов к терапии КРР, позволяющих снизить риск прогрессирования после хирургического и химиотерапевтического (ХТ) лечения, является крайне актуальным для здравоохранения во всем мире. Мы разработали метод клеточной терапии дендритными клетками (ДК) пациентов с КРР, провели оценку его клинической эффективности и переносимости пациентами.

Материалы и методы. В исследование вошли пациенты с IV стадией КРР после полного удаления

первичной опухоли и метастазов (операция R0) и пройденного ХТ лечения 1-й линии (FOLFOX, СареОх). В основную группу вошли 22, в группу сравнения — 31 человек. ДК получали из моноцитов крови пациентов по 10-дневному протоколу с использованием лизата аутологических опухолевых клеток метастазов и/или пептидов опухолевого белка муцина-1 в качестве индукторов созревания и вводили внутривенно курсом из не менее 8 сеансов. Введение ДК проводилось в сочетании с метронормальной ХТ с целью иммуномодуляции. Для оценки результатов лечения применялись методы статистического анализа с помощью одностороннего теста Фишера.

Результаты. Для пациентов основной группы ($n = 21$) однолетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 95,2 %; в группе сравнения ($n = 30$) БСВ — 50 %, $p = 0,0005$. Общая выживаемость (ОВ) — 100 %, в группе сравнения — 83,3 % ($p = 0,06$). Показатель 2-летней БСВ ($n = 17$) основной группы был 53 %, в группе сравнения ($n = 30$) — 20 %, $p = 0,01$. Двухлетняя ОВ основной группы — 100 %, контрольной — 76,7 %, $p = 0,03$. Время до прогрессирования в основной группе составило $19,3 \pm 5,1$ мес, в группе контроля — $12,5 \pm 5,2$ мес, $p = 0,003$. Выраженных побочных реакций в ходе лечения зафиксировано не было.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о клинической эффективности разработанного метода лечения КРР и его хорошей переносимости пациентами.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СВЕТОКИСЛОРОДНОГО ЭФФЕКТА В ТЕРАПИИ НЕКОТОРЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

Н.В. Дроздова¹, Ю.В. Алексеев¹, А.В. Иванов^{1,2},
А.А. Луковкина³

¹ФГБУ «НПЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина» ФМБА России; Россия, 121165 Москва, ул. Студенческая, 40;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Контакты: Дроздова Наталья Владимировна
t11000@yandex.ru

Введение. Для удаления таких новообразований, как папилломы, гемангиомы, контагиозный моллюск, вульгарные и подошвенные бородавки, используются лазерокоагуляция, электрокоагуляция, криотерапия и радиоволновая хирургия. Однако применение этих методов требует инфильтрационной анестезии, а также имеется риск появления рубцовых изменений после процедур. Светокислородный эффект

(СКЭ) — облучение в спектре поглощения эндогенного кислорода с переводом его в синглетное состояние — является перспективным для использования в качестве альтернативы деструктивных методов.

Материалы и методы. Применялся диодный лазер «Супер Сэб» с $\lambda \approx 1265$ нм (ООО «Новые хирургические технологии», г. Москва). Терапия проводилась 18 больным. У некоторых пациентов были множественные и сочетанные высыпания: папиллом — 8, гемангиом — 6, контагиозного моллюска — более 20, вульгарных бородавок — 4, подошвенных бородавок — более 20. Лечение проводили в непрерывном режиме при мощности излучения от 0,6 до 2,7 Вт, экспозиционная доза облучения составляла 258–558 Дж/см² в зависимости от локализации новообразований. Применение анестезии не требовалось. Максимальная температура нагрева поверхности не превышала 41 °С.

Результаты. Облучение начинали с мощности 0,6 Вт и при необходимости ее повышали. Новообразования визуально бледнели, затем образовывался струп, который в течение 5–7 дней отходил без рубцовых изменений, с хорошим косметическим эффектом. Иногда требовалось проведение нескольких процедур. Результатом лечения была полная клиническая ремиссия во всех 100 % случаев.

Заключение. Применение СКЭ при удалении указанных новообразований кожи показало эффективность этого метода. Результат, вероятно, обусловлен как воздействием на внутриклеточные структуры, так и некоторой гипертермией. Метод имеет перспективы дальнейшего применения в онкологической практике.

КЛИНОВИДНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ГИБРИДНЫМ ДОСТУПОМ В ХИРУРГИИ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА

А.А. Дыленок, В.В. Рыбачков, В.Н. Малащенко,
С.В. Кашин, Л.Б. Шубин

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5

Контакты: Дыленок Алексей Александрович
dylenok-onco@rambler.ru

Введение. Необходимость уменьшения хирургической агрессии отчетливо прослеживается при ранней онкологической патологии. Целью выполнения таких вмешательств является уменьшение объема удаляемых тканей с соблюдением радикальности вмешательства. Использование только хирургического доступа затрудняет его применение из-за трудностей в определении границ резекции, а эндоскопического доступа — из-за вероятности бактериальной или

опухолевой контаминации брюшной полости при перфорации стенки желудка.

Материалы и методы. В исследование включены 36 пациентов с ранним раком желудка (стадии T1a и T1b, соответствующие расширенным показаниям к эндоскопическим методам удаления неоплазий желудка).

Результаты. Женщин было 66,7 % (24 пациентки), мужчин — 12 (33,3 %). Средний возраст — $65,3 \pm 7,8$ года. Всем пациентам были выполнены клиновидные резекции желудка. Во всех случаях применялся гибридный доступ к патологическому очагу. Средний размер опухоли — $28,2 \pm 12,7$ мм. Среднее время операции — $204 \pm 78,9$ мин. Интраоперационных и послеоперационных осложнений не было. В 4 случаях (7,3 %) мы использовали методику инвагинации препарата в просвет желудка без вскрытия его просвета. Частота R0-резекции — 100 %. Койкодни — $13 \pm 3,9$ дня. Морфологически преобладала (58,3 %) аденокарцинома G1. Мы использовали как традиционную методику кооперативной эндоскопически-лапароскопической хирургии (EFTR, LECS), так и методику без вскрытия просвета органа (NEWS, Clean-NET), которая исключает риск рассеивания опухолевых и бактериальных клеток без увеличения времени операции. Ролью эндоскопической бригады является соблюдение R0-резекции, а лапароскопической — реконструктивный этап операции.

Заключение. Применение гибридного доступа в хирургии раннего рака желудка позволяет радикально выполнить хирургическое пособие, значительно уменьшить частоту осложнений и сократить время пребывания больного в стационаре. Эффективность такого подхода достигается при синхронной работе лапароскопической и эндоскопических бригад.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ КАРИОТИПА КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ ЧЕЛОВЕКА

А.Е. Евдокимова, Е.Н. Кособокова, Н.А. Калинина,
В.С. Косоруков

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Евдокимова Александра Евгеньевна
nekhorochevaalexandra@mail.ru

Введение. Каритипирование — один из ключевых методов характеристики и дальнейшего подтверждения подлинности образцов клеточных линий в биоресурсной коллекции. Классические методы отработаны и дают стабильный и воспроизводимый результат для нормальных клеток, что используется, например, для диагностики различных патологий. В случае опухолевых клеточных линий количество возникающих аномалий значительно усложняет

идентификацию хромосом и интерпретацию карิโอ-типа, так как они проявляют высокую хромосомную нестабильность в результате репликационного стресса; а модальное число хромосом не только значительно отличается от нормального кариоти-па, но и разнится между линиями.

Цель исследования — выявление методом GTG-окрашивания специфических хромосомных аберраций, характерных для каждого из 3 образцов клеточных линий меланомы.

Материалы и методы. В исследовании использовали 3 клеточные линии меланомы человека, полученные в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2022 г.: mel Pet, mel Lap и mel Kas. Готовые препараты после предварительной экспозиции с 0,25 % раствором трипсин-ЭДТА окрашивали приготовленным раствором Гимзы. Анализ результатов проводили с помощью светового микроскопа с использованием зеленого светофильтра.

Результаты. По результатам каритипирования трех клеточных линий меланомы выявлены основные цитогенетические аномалии для каждой линии, обнаружены маркерные хромосомы неустановленного происхождения.

Заключение. G-banding по-прежнему является золотым стандартом всех цитогенетических исследований. Однако данный метод позволяет обнаружить рекуррентные перестройки и маркерные хромосомы, но ограничивает возможность установки их природы. Желательна верификация полученных результатов с использованием метода FISH, многоцветной FISH или SKY.

ПОЛУЧЕНИЕ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ВЕЩЕСТВА ДОКСОРУБИЦИНА НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ СЕЛЕНА, СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ МОДИФИЦИРОВАННЫМ ПОЛИСАХАРИДОМ

А.В. Едчик², А.В. Барановская¹, Ю.И. Пристромова^{1,2},
В.Э. Огородников^{1,2}, С.О. Соломевич¹,
П.М. Бычковский^{1,2}, Т.Л. Юркштович^{1,2}

¹НИИ физико-химических проблем БГУ; Республика
Беларусь, 220006 Минск, Ленинградская ул., 14;
²УП «УНИТЕХПРОМ» БГУ; Республика Беларусь, 220045
Минск, ул. Курчатова, 1
Контакты: Огородников Владислав Эдуардович
aharodnikau.u@gmail.com

Введение. Селен является незаменимым микро-элементом, суточная потребность в котором для человека составляет 70–100 мкг. Одной из наиболее перспективных форм селена для применения в медицине является наноразмерный селен. Также доказано, что наноразмерный селен приостанавливает

развитие злокачественных опухолей. В многочисленных научных публикациях отмечаются низкая стабильность чистых наночастиц (НЧ) селена, их склонность к агрегации.

Материалы и методы. В данной работе в качестве стабилизирующей полимерной подложки при получении НЧ селена использовали водорастворимые фосфаты декстрана (ФД). Селеносодержащие наноструктуры получали восстановлением селенистой кислоты аскорбиновой кислотой в растворах ФД. Далее в НЧ был инкапсулирован доксорубин.

Результаты. На первом этапе работы были получены водорастворимые фосфаты декстрана со среднемолекулярной массой от 60 до 990 кДа и степенью замещения фосфорнокислыми группами от 0,2 до 0,8 на одно глюкопиранозное звено. Далее был осуществлен синтез стабилизированных НЧ селена. В зависимости от соотношений исходных компонентов и условий реакции возможно изменение размеров стабилизированных наночастиц селена, формирующихся в водных растворах. Определены концентрации полимера, при которых формируются наиболее стабильные НЧ. Установлено, что молекулярная масса и содержание фосфорнокислых групп в образцах ФД не оказывают влияния на формирование НЧ селена. Были определены закономерности процессов взаимодействия НЧ с доксорубином, и показана возможность получения НЧ с максимальным количеством сорбированного цитостатика 1,5 мг.

Заключение. Результаты данной работы — первый шаг для дальнейшего изучения полученных образцов в качестве противоопухолевого препарата пролонгированного действия.

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛКАРБАЗОЛОВ ЛХС-1269 НА МЕЛКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Н.П. Ермакова, О.И. Коняева, П.О. Варакса, В.А. Чалей, Н.Ю. Кульбачевская

ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Ермакова Надежда Павловна
ne518@yandex.ru

Введение. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в рамках разработки нового противоопухолевого лекарственного средства — производного индокарбазола — концентрата ЛХС-1269 проведено изучение его острой токсичности.

Материалы и методы. Исследование проведено на здоровых животных обоих полов — 84 мышах

линии F₁ (C₅₇Bl/6JxDBA/2) массой 20–22 г и 84 беспородных крысах массой 250–280 г. ЛХС-1269 вводили однократно в 5 % концентрации внутривенно или внутривентально. Мышам — в дозах от 100 до 300 мг/кг, крысам — от 30 до 60 мг/кг. ЛХС-1269 вводили внутривенно со скоростью 0,5 мл за 2 мин как из-за вязкости самого раствора, так и из-за непереносимости животными быстрого введения.

Результаты. Установлены расчетные токсические дозы ЛХС-1269 при внутривенном пути введения на мышах: самцах — ЛД₁₀ — 95,4 мг/кг; ЛД₅₀ — 163 мг/кг; самках — ЛД₁₀ — 122,4 мг/кг; ЛД₅₀ — 188 мг/кг. При внутривентальном пути введения на мышах: самцах — ЛД₅₀ — 133,3 мг/кг; самках ЛД₅₀ — 120,8 мг/кг. После внутривенного и внутривентального введений ЛХС-1269 в дозах 100–300 мг/кг у мышей наблюдали дозозависимые внешние проявления токсичности: состояние глубокой заторможенности сразу после введения продолжительностью ≥ 2 ч, адинамию, экзоталм, пилоэрекцию. Проявления нейротоксичности: парализация задних конечностей был выявлен с 14-х до 60-х суток только после внутривенного введения препарата мышам в дозах, близких к ЛД₅₀ (≥150 мг/кг и выше). Гибель мышей наступала от отека мозга и кровоизлияния под твердую мозговую оболочку. Расчетные токсические дозы ЛХС-1269 при внутривенном пути введения на крысах: самцах — ЛД₅₀ — 58,75 мг/кг; самках — ЛД₅₀ — 66,7 мг/кг. Расчетные токсические дозы ЛХС-1269 при внутривентальном пути введения на крысах: самцах — ЛД₅₀ — 51,3 мг/кг; самках — ЛД₅₀ — 44,2 мг/кг. Причиной гибели крыс после внутривенного и внутривентального введений высоких доз ЛХС-1269 стал отек легких.

Заключение. Сложность при введении животным концентрата ЛХС-1269 явилась одним из факторов для создания новой лекарственной формы ЛХС-1269.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОТОТИПА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ И ДОКСОРУБИЦИНА

Л.В. Ефимова, А.А. Сёмчина, А.Г. Першина

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Ефимова Лина Викторовна efimova.lina@gmail.com

Введение. Доксорубин является эффективным противоопухолевым препаратом, используемым в различных схемах химиотерапии. Однако его применение в адьювантном режиме приводит к появлению побочных эффектов, таких как кардио- и гепатотоксичность, невропатия, миелосупрессия. Одним

из подходов, направленных на снижение системной токсичности доксорубина при сохранении его эффективности, является использование специфических наноразмерных носителей на основе магнитных наночастиц оксида железа (МНЧ), которые, с одной стороны, способны обеспечить удержание доксорубина в опухоли, а с другой — позволяют контролируемо высвобождать лекарственное средство при наложении переменного магнитного поля.

Материалы и методы. МНЧ оксида железа, модифицированные силоксановой оболочкой, NHS-PEG25-COOH и доксорубином (МНЧ-PEG-Dox), были синтезированы в ИОС УрО РАН (Екатеринбург). Исследование выполняли на экспериментальной модели рака молочной железы 4T1 у мышей линии Balb/c ($n = 66$). МНЧ-PEG-Dox вводили внутритопухово. Воздействие переменным магнитным полем проводили на приборе TOR Ultra HT («Наносистемы», Тамбов). Измерение размера опухолевого узла проводили 2 раза в неделю и рассчитывали индекс торможения роста опухоли (ТРО). Выживаемость оценивали методом Каплана—Мейера. Оценку накопления МНЧ в опухоли через 24 ч после введения проводили с помощью гистохимической окраски по Перлсу. Пролиферацию оценивали с использованием антител к Ki67.

Результаты. Установлено, что через 24 ч после внутритопухового введения МНЧ-PEG-Dox накапливались в опухолевой ткани. Схема терапии с трехкратным внутритопуховым введением наночастиц МНЧ-PEG-Dox и воздействием переменным магнитным полем через 24 ч после каждого введения замедляла рост опухоли 4T1 (ТРО на 17-е сутки эксперимента — 31 %) и увеличивала выживаемость мышей с опухолями 4T1 по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0178$).

Заключение. Наночастицы МНЧ-PEG-Dox обладают противоопухолевой активностью и подавляют метастазирование у мышей с опухолью 4T1.

РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ H-RAS ОНКОБЕЛКА ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.М. Жумакаева, О.В. Маслова, К.Д. Рахимов,
С.М. Адекенов

АО «Международный научно-производственный холдинг
«Фитохимия»; Казахстан, 100009 Караганда,
ул. М. Газалиева, 4

Контакты: Жумакаева Айнура Маратовна info@phyto.kz

Выявление группы риска, требующей дополнительного лечения или более тщательного наблюдения среди больных на ранних стадиях, либо оценка чувствительности к определенным видам терапии

и индивидуализации схем лечения больных распространенным процессом является актуальной задачей современной онкологии. Поэтому изучение новых молекулярных маркеров может быть использовано при разработке оригинальных препаратов, направленно воздействующих на молекулу лекарственного вещества и блокирующих регулируемые им процессы.

Поэтому оценка экспрессии и концентрации H-Ras онкобелков и их влияние на эффективность проводимой терапии рака молочной железы с включением ингибитора фarnезилтрансферазы — препарата арглабина как предполагаемого таргетного агента — являются актуальными.

В докладе обсуждаются результаты исследования молекулярно-генетических механизмов экспрессии белков и онкогенов H-Ras в 100 морфологических образцах пациентов с диагнозом «рак молочной железы», которые получили лекарственную химиотерапию и хирургическое лечение. При изучении экспрессии H-Ras иммуногистохимическим методом впервые показано, что 45 (45 %) пациентов с раком молочной железы имеют позитивное окрашивание исследуемых белков. Также при изучении концентрации онкобелков H-Ras методом вестерн-блот гибридизации обнаружено, что 43 (43 %) пациента имеют в разной степени положительную концентрацию изучаемых белков. Впервые обнаружено, что в группе пациентов, получивших терапию препаратом арглабин и стандартную схему АС (доксорубин + циклофосфан), не встречались онкобелки H-Ras. В группе пациентов с монотерапией препаратом арглабин ($n = 31$) в 33,5 % случаях (11 пациентов) обнаружены изучаемые белки, тогда как в 66,5 % случаях (18 пациентов) изучаемый белок не определен. При этом установлено, что наиболее эффективным режимом терапии являлся режим АС + арглабин, частота общего эффекта при положительной концентрации онкобелков H-Ras составила 86,6 % ($p = 0,03$). Установлено, что монотерапия препаратом арглабин показала достаточно высокую эффективность при отсутствии онкобелков H-Ras, частота общего эффекта составила 72,8 %. При комбинированном лечении АС и препаратом арглабин уровень экспрессии H-Ras повышается в 3,16 раза. Анализ корреляционной связи между процентным соотношением белка H-Ras, полученного методом вестерн-блот, и пороговыми циклами qPCR (реал-тайм ПЦР) для гена H-Ras показал обратную зависимость с коэффициентом корреляции $-0,78$ ($p < 0,0001$, Spearman). Уровень экспрессии белка и уровень экспрессии гена имеют прямую корреляционную зависимость на 78 %. У пациентов с положительной экспрессией H-Ras в результате терапии препаратом арглабин отмечается статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости до $16,5 \pm 1,1$ мес по сравнению со

стандартным режимом АС ($13,5 \pm 1,1$ мес) ($p < 0,05$), увеличение препарата арглабин к стандартному режиму АС также увеличивало этот показатель до $16,4 \pm 1,2$ мес ($p < 0,05$).

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И ПЕРВИЧНЫЙ СКРИНИНГ НОВЫХ ПРОСТЫХ И СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ЭПИПОДОФИЛЛОТОКСИНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ТОПОИЗОМЕРАЗЫ II

Н.А. Зефирова¹, Е.В. Нуриева¹, И.А. Елисеев¹,
С.А. Кузнецов², Е.Р. Милаева¹, О.Н. Зефирова¹

¹МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва,
Ленинские горы, 1;

²Институт биологических наук Университета Росток;
Германия, D-18059 Росток, ул. Альберта Эйнштейна, 3
Контакты: Елисеев Илья Андреевич ilya20031999@mail.ru

Введение. Используемые в химиотерапии ряда опухолевых заболеваний ингибиторы топоизомеразы II этопозид и тенипозид структурно представляют собой производные 4'-О-десметил-эпиподофиллотоксина. С целью поиска синтетически более доступных аналогов этих препаратов проведены молекулярный дизайн, синтез и первичный биоскрининг серии С4-простых и сложных эфиров эпиподофиллотоксина.

Материалы и методы. Молекулярное моделирование комплексов лиганд–белок проводили с использованием программы AutoDock Vina 1.1.2 и модели одного из сайтов связывания этопозид в комплексе топоизомеразы II с ДНК (PDB ID: 3QX3). Эпиподофиллотоксин получали эимеризацией подофиллотоксина (Sigma–Aldrich), сложные эфиры – этерификацией по Штеглиху, простые эфиры – реакцией спиртов с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и последующим разделением изомеров. Стандартный МТТ-тест (Roth GmbH, Карлсруэ, Германия) проводили на линиях клеток карциномы легких А549, аденокарциномы молочной железы MCF-7, эпителиальных клеток молочной железы MCF-10A и фибробластов легких VA13. Иммунофлуоресцентную микроскопию и изучение ингибирования роста клеток А549 для ряда веществ выполняли с помощью фазово-контрастного микроскопа Nikon Diaphot 300 (Nikon GmbH, Dusseldorf, Германия).

Результаты. Получена серия предложенных с помощью молекулярного моделирования С4-простых и сложных эфиров эпиподофиллотоксина с каркасными, мостиковыми, ароматическими и неароматическими гетероциклическими фрагментами. Показано, что антимитотическая активность 4-О-(адамант-1-илме-

тил)-L-эпиподофиллотоксина не связана с действием на микротрубочки. Для 4-О-((R)-3-(трет-бутоксикарбонил)тиазолидин-4-карбонил)-L-эпиподофиллотоксина выявлена заметная селективность цитотоксического действия к опухолевым клеткам в паре линий А549 (EC_{50} , $0,40 \pm 0,1$ мкМ)/VA13 ($3,6 \pm 0,6$ мкМ).

Заключение. Выявлены вещества, перспективные для дальнейшего изучения их связывания с топоизомеразой II.

Работа поддержана грантом РНФ
№ 22-63-00016.

ВЛИЯНИЕ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ НА СРОКИ НАЧАЛА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Т.Ю. Зиннурова, С.З. Сафина, А.В. Ларюков

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический
диспансер Минздрава Республики Татарстан
им. проф. М.З. Сигала»; Россия, 420029 Казань,
ул. Сибирский тракт, 29
Контакты: Зиннурова Татьяна Юрьевна
tatyana.zinnurova@tatar.ru

Введение. Рост заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований оставляет тему доступности и своевременности оказания специализированной медицинской помощи крайне актуальной. Одной из приоритетных задач здравоохранения является обеспечение защиты прав пациентов, выполняющую которую, государство обязано обеспечивать высокий уровень оказываемой медицинской помощи, гарантируя конституционные права граждан на жизнь и охрану здоровья.

Цель. Изучить влияние вирусной пневмонии на сроки начала лечения онкологического заболевания.

Материалы и методы. С июня 2020 года по декабрь 2021 года было проанализировано 8204 диагностических компьютерных топографических исследования (далее – КТ) у пациентов, впервые обратившихся в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала» (далее – РКОД МЗ РТ) в 2020 году.

Результаты. Пациенты с онкологическими заболеваниями относятся к группе высокого риска заражения инфекционными заболеваниями вследствие иммунодефицитного состояния, которое зачастую сочетается с остальными факторами риска развития инфекции: пожилой возраст, наличие диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Самым точным и чувствительным методом для диагностики вирусной пневмонии является компьютерная томография (КТ). В РКОД МЗ РТ всем первичным пациентам с 2019 года проводится КТ-диагностика для исключения вне-

больничной пневмонии. Было отобрано 720 КТ-исследований с подозрением на вирусную пневмонию у 595 пациентов в возрасте от 18 до 92 лет (средний возраст — $62 \pm 0,66$); 253 пациента были в возрасте старше 65 лет; мужчин и женщин было примерно равное количество — 51,1 и 48,9 % соответственно. Из 595 у 424 пациентов (71,3 %) подтвердился диагноз злокачественного новообразования (далее — ЗНО). У 424 пациентов на момент подтверждения диагноза ЗНО была обнаружена вирусная пневмония. Медиана обследования пациентов с COVID-19 составила 18,5 дня. 392 пациента с диагностированной вирусной пневмонией получили терапию по поводу ЗНО (из них: I–III стадии — 308 человек, IV стадия — 84 человека), 34,4 % (146 человек) на момент выявления вирусной пневмонии уже находились на стационарном лечении в РКОД. Терапия у данных пациентов не была прервана. Медиана пребывания пациентов в стационаре составила 16 дней. Вирусная пневмония вызвала задержку начала лечения ЗНО, у 62,9 % пациентов средняя задержка начала лечения составила 26 дней $\pm 1,9$. Летальность у пациентов с COVID-19 и получающих любое противоопухолевое лечение составила 16,1 % (63 пациента), из них 44,4 % имели IV стадию заболевания. Сопутствующая вирусная пневмония привела к прекращению лечения рака у 0,5 % (2) пациентов в соответствии со стратегией только наблюдения.

Заключение. По имеющимся сейчас данным, течение коронавирусной инфекции у пациентов с ЗНО без метастазов не отличается от течения этой инфекции у пациентов без рака. Определенно можно сказать, что формирование антител к коронавирусу происходит в те же сроки и с той же силой, как и у пациентов без онкологических заболеваний. Накопленные за прошедшие годы научные данные уже позволяют выбирать оптимальные тактики лечения и распределения пациентов с наличием сопутствующих заболеваний по медицинским учреждениям для проведения терапии коморбидных состояний в лечебных учреждениях города.

ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ПРИ ИММУНОТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Е.Ю. Златник, А.Б. Сагакянц, М.А. Теплякова,
Л.Ю. Владимирова, И.А. Новикова

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; Россия,
344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63
Контакты: Златник Елена Юрьевна
elena-zlatnik@mail.ru

Введение. Применение ингибиторов контрольных точек (ИКТ) при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) является новым подходом, способствующим улучшению результатов его лечения.

Цель работы — оценка влияния применения ИКТ в лечении больных НМРЛ на параметры врожденного и адаптивного иммунитета.

Материалы и методы. Иммунотерапию (ИТ) ниволумабом и пембролизумабом применяли во 2-й линии лечения у 30 больных НМРЛ (19 мужчин и 11 женщин, возраст — 46–70 лет). Общий ответ на лечение отмечен у 23 больных (76,67 %), у 7 больных (23,33 %) отмечена прогрессия — непрерывно прогрессирующее или рецидивирующее течение. Оценку иммунного статуса проводили до начала ИТ, после 4-го и 8-го курсов методом проточной цитометрии на анализаторе FACS Canto II с панелями моноклональных антител BD.

Результаты. Динамика иммунного статуса была различна в зависимости от эффекта иммунотерапии. При полном, частичном ответах или стабилизации отмечено возрастание уровня CD8⁺-клеток с 27,6 (25,2; 35,4) до 39,0 (35,7; 42,2) ($p = 0,043$), CD8⁺m-клеток — с 18,4 (13,1; 27,3) до 30,0 (29; 31) ($p = 0,027$); напротив, количество CD4⁺ и CD8⁺ с рецепторами апоптоза (CD95⁺) снижалось в 2 раза ($p = 0,023$ и $p = 0,047$ соответственно). При положительном ответе на ИТ количество PD-1⁺-лимфоцитов также снижалось по сравнению с исходным на 100 % для CD4⁺ ($p = 0,063$), на 98 % ($p = 0,044$) — для CD8⁺-клеток, а уровни CD4⁺ и CD8⁺, PD-L1⁺-лимфоцитов возрастали в 2 раза ($p = 0,024$) и 20 раз ($p = 0,028$) соответственно. При прогрессировании заболевания статистически значимыми изменениями после ИТ были только увеличение Treg ($p = 0,041$), а также экспрессии PD-L1, наиболее выраженное на CD4⁺-лимфоцитах (в 5,7 раза, $p = 0,0012$). Интересно, что исходный уровень НКТ-подобных клеток у этих больных был в 2,5 раза выше, чем у больных с последующим ответом на ИТ, и не менялся в ходе лечения.

Заключение. 1. Ответ на ИТ НМРЛ, в отличие от прогрессии, сопровождается стимуляцией Т-клеточного звена иммунитета, снижением апоптоза лимфоцитов. 2. Предиктором отсутствия эффекта ИТ

может служить высокий уровень НКТ-подобных клеток до начала лечения.

СЕЛЕКТИВНОЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ АЗОЛОПИРИДОИНДОЛОВ

А.А. Зонов¹, В.В. Мелехин^{1,2}, М.Д. Тохтуева¹,
А.П. Криночкин^{1,3}, М.И. Валиева¹, З. Я.К. Штайн¹,
Е.С. Старновская^{1,3}, Д.С. Копчук^{1,3}, Г.В. Зырянов^{1,3}

¹Уральский федеральный университет; Россия,
620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19;

²Уральский государственный медицинский университет;
Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

³Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
УрО РАН; Россия, 620108 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22
Контакты: Криночкин Алексей Петрович
a.p.krinochkin@urfu.ru

Введение. В настоящее время существует острая потребность в противоопухолевых препаратах с качественно новыми механизмами действия в связи с тем, что применяемые ранее в клинической практике препараты проявляли относительно высокую токсичность не только по отношению к опухолевым клеткам, но и к нормальным, а также в ряде случаев приводили к формированию резистентности. В настоящее время ведется поиск новых противоопухолевых препаратов среди многих классов химических соединений, в том числе среди азолопиридоиндолов.

Материалы и методы. В данной работе проведен анализ цитотоксического действия 10 новых соединений класса азолопиридоиндолов на культивируемых клетках почки эмбриона человека (НЕК-293), глиобластомы (A172), карциномы легкого (A549) и карциномы печени (НерG2) человека. Для оценки противоопухолевой активности был использован МТТ-тест, по результатам которого была определена концентрация вещества, снижающая жизнеспособность клеток на 50 % (IC₅₀). В качестве дополнительного теста проведена флуоресцентная микроскопия клеток с окраской акридиновым оранжевым и этидием бромидом, а также исследовано влияние соединений на способность к синтезу ДНК в опухолевых клеточных линиях через оценку пролиферативных свойств клеток.

Результаты. В ходе проведенных исследований было выяснено, что часть анализируемых соединений не проявляют выраженного токсического действия на культивируемые клетки (IC₅₀ >100 мМ). Однако пять соединений из общего пула препаратов проявили высокую избирательную активность по отношению к неопластическим клеткам (IC₅₀ от 1 до 22 мМ) по сравнению с нормальными клетками человека (IC₅₀ >100 мМ). Полученные результаты согласуются

с проведенными дополнительными исследованиями. При использовании флуоресцентной микроскопии было установлено, что добавление исследуемых соединений приводит к повышению количества погибающих опухолевых клеток, в то время как неопухолевые клетки не проявляли каких-либо изменений. Анализ способности к синтезу ДНК опухолевыми клетками под действием анализируемых соединений также продемонстрировал существенное снижение пролиферативной активности.

Заключение. В совокупности эти данные придают особое значение необходимости дальнейших исследований азолопиридоиндолов как потенциальных соединений с выраженным избирательным цитотоксическим эффектом против клеток злокачественных новообразований.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-73-00292).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВАКЦИН ПРОТИВ SARS-COV-2

П.И. Иванова¹, А.В. Лобов¹, Е.А. Погодина¹,
И.Ж. Шубина²

¹ООО «Экзактэ Лабс»; Россия, 117246 Москва, Научный пр-д, 20, стр. 2;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Иванова Полина Игоревна
ivanova.m.o.r@yandex.ru

Введение. В связи с распространением COVID-19 за короткие сроки были разработаны профилактические вакцины. Оценка эффективности вакцин проводится с помощью мониторинга специфического иммунного ответа и имеет важное значение для полноценного анализа его напряженности и вероятности повторного инфицирования.

Материалы и методы. Оценку специфического Т-клеточного иммунитета проводили методом ELISPOT (ТиграТест SARS-CoV-2, АО «ГЕНЕРИ-УМ», Россия). Антитела IgG к SARS-CoV-2 определяли ИФА (иммуноферментным анализом) SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ, АО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия, или ИХЛ (иммунохемилюминесцентным анализом) SARS-CoV-2-IgG II, Abbott, США). В исследование были включены 233 человека (от 21 до 88 лет).

Результаты. У 31,3 ± 3,8 % обследуемых обнаружены только специфические антитела IgG к SARS-CoV-2 (большинство обследуемых вакцинированы менее 6 мес до исследования). Количество серонегативных пациентов (вакцинированных более 6 мес

назад) с клеточным иммунным ответом увеличилось относительно вакцинированных менее 6 мес назад ($27,5 \pm 7,4$ % и $14,9 \pm 3,3$ %) при $p < 0,05$. Эффективность иммунного ответа после вакцинации пептидными вакцинами составляет $56,2 \pm 3,9$ %, после вакцинации цельновирионной инактивированной вакциной — $71,4 \pm 9,9$ %, после вакцинации векторными вакцинами — более 85 %.

Заключение. Исследование Т-клеточного иммунного ответа против SARS-CoV-2 вносит большой вклад в оценку напряженности иммунитета, особенно при оценке ответа через продолжительный период времени после вакцинации. При формировании иммунного ответа против SARS-CoV-2 после вакцинации наибольший процент отклика по клеточному звену наблюдается после использования пептидных и цельновирионных вакцин и в меньшей степени векторных ($31,3 \pm 11,6$ % и $28,6 \pm 9,9$ % относительно $17,3 \pm 3,1$ %).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛХС-1269 В МОДЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ МИКРОСФЕРЫ

Е.В. Игнатьева, З.С. Шпрах, И.В. Ярцева, А.В. Ланцова,
Л.Л. Николаева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Игнатьева Елена Владимировна
chem_analysis@ronc.ru

Введение. Гликозидное производное индолокарбазола ЛХС-1269 в экспериментах *in vivo* демонстрирует высокий противоопухолевый эффект и представляет интерес для терапии злокачественных новообразований. Для более эффективного проявления противоопухолевой активности получена модель пролонгированной лекарственной формы ЛХС-1269 — полимерные микросферы.

Материалы и методы. Образцы микросфер (МС) ЛХС-1269 исследовали, используя метод спектрофотометрии.

Результаты. Исследованы две модели МС ЛХС-1269, отличающиеся вспомогательными веществами, использованными для их получения [сополимеры молочной и гликолевой кислот — PUROSORB (PUR) или EVONIK (EV)]. Обе модели МС представляли собой порошок желтого цвета. Количественное определение ЛХС-1269 в микросферах проводили методом прямой спектрофотометрии с использованием стандартного образца (СО), которым служила исходная субстанция с известным содержанием ЛХС-1269. Для получения растворов действующего вещества, СО и вспомогательных веществ (ВВ) в качестве растворителя применили смесь диметилсульфоксида —

95 % этиловый спирт. Показано, что растворы ЛХС-1269 в выбранном растворителе пригодны для спектрофотометрических измерений: в диапазоне концентраций от 0,003 мг/мл до 0,010 мг/мл ЭСП эти растворы подчиняются закону Бугера—Ламберта—Бера, а наиболее интенсивный максимум поглощения при 317 ± 2 нм может служить аналитическим сигналом. Было показано также, что ЭСП растворов PUR и EV не имеют выраженных пиков, однако в области аналитического максимума ЛХС-1269 для них наблюдается небольшое собственное поглощение, которое следует учитывать при проведении анализа. В качестве раствора сравнения использовали 95 % этиловый спирт. Содержание ЛХС-1269 в моделях МС PUR и МС EV, определенное по разработанной методике, оказалось близко к ожидаемому (4 мг ЛХС-1269 в 100 мг порошка МС) и составило 4,18 мг и 4,21 мг соответственно.

Заключение. Разработанная методика позволяет определять количественное содержание ЛХС-1269 в моделях МС PUR или МС EV.

ВАЛИДАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛХС-1269 В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

Е.В. Игнатьева, З.С. Шпрах, И.В. Ярцева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Игнатьева Елена Владимировна
chem_analysis@ronc.ru

Введение. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для производного индолокарбазола ЛХС-1269, обладающего выраженной противоопухолевой активностью, разработана лекарственная форма (ЛФ) для парентерального введения. Важным этапом обеспечения стандартности и качества нового лекарственного средства является валидация аналитических методик.

Цель работы — показать, что методика количественного определения ЛХС-1269 в ЛФ валидна и позволяет получать достоверные и воспроизводимые результаты.

Материалы и методы. Образцы ЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора инъекций и инфузий 25 мг»; метод спектрофотометрии.

Результаты. Валидацию методики количественного определения ЛХС-1269 в ЛФ проводили в соответствии с действующими рекомендациями на образцах ЛФ и модельных смесях, полученных в лабораторных условиях. Показано, что вспомогательные вещества (ВВ) не влияют на положение и величину максимумов в электронных спектрах поглощения

(ЭСП) спиртовых растворов ЛФ ЛХС-1269, то есть методика специфична в отношении ЛХС-1269. Линейность методики проверяли, измеряя оптическую плотность в аналитическом максимуме при длине волны 286 ± 2 нм для проб с содержанием ЛХС-1269 в диапазоне от 70 до 130 % от номинального. Установлено, что рассчитанный коэффициент корреляции r , равный 0,9986, отвечает необходимому условию $|r| \geq 0,99$, а результаты определения описываются уравнением линейной зависимости $y = 104,71 \cdot x + 0,028$. Правильность методики подтверждали анализом серии модельных смесей, приготовленных с добавлением навески ЛХС-1269, соответствующей 70 %, 100 % и 130 % от номинального содержания. Показано, что относительная ошибка среднего результата измеряемой величины (ϵ) не превышает 2 %; полученные результаты приближаются к истинному значению и лежат внутри доверительного интервала среднего результата анализа $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 99,87 \% \pm 1,55 \%$. Прецизионность методики исследовали на однородных образцах как сходимости и внутрилабораторную прецизионность. Статистическая обработка полученных результатов показала, что численное значение коэффициента Стьюдента, рассчитанное по результатам анализа двух выборок, составило $t(95 \%, 8) = 1,269$ и 1,549 и меньше табличного значения (2,306). Относительное стандартное отклонение среднего результата ($Sr, \%$), равное 0,76 % и 0,95 %, и относительная ошибка среднего результата (ϵ) — 0,59 % и 0,73 % < 2,00 % свидетельствуют о том, что разработанная методика позволяет получать результаты, удовлетворяющие требованиям прецизионности.

Заключение. Полученные валидационные характеристики соответствуют принятым критериям. Методика пригодна для практического использования.

ВОЗМОЖНОСТИ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ, КОМПЬЮТЕРНЫХ И БИОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДОВ АНАЛИЗА ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ФИТОАДАПТОГЕНОВ

И.В. Казеев¹, В.Е. Шевченко¹, Е.В. Бочаров¹,
Р.В. Карпова¹, О.П. Шейченко², Н.С. Ионов³,
В.Г. Кучеряну⁴, В.В. Поройков³, Н.В. Пятигорская⁵,
О.А. Бочарова¹, В.С. Косоруков¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»; Россия, 117216 Москва, ул. Грина, 7, стр. 1;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», 119121 Москва, Погодинская ул., 10, стр. 8;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8;

⁵ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Казеев Илья Владимирович ilya_delta@mail.ru

Введение. Разработан состав мультифитоадаптогена (МФА) для профилактической онкологии. Определение качественного и количественного составов действующих веществ МФА позволит оценивать подлинность препарата, выявлять возможные фальсификации, гарантируя его эффективность и безопасность, а также обеспечивать корректное дозирование при использовании в клинике.

Цель исследования — разработка методологических подходов к стандартизации и обоснование биологической активности фитоадаптогенов на примере МФА с учетом современных физико-химических, компьютерных и биологического методов анализа.

Методы. В исследовании применяли инструментальные физико-химические методы анализа: спектроскопию ядерно-магнитного резонанса (ЯМР), спектрофотометрию (УФ), высокоэффективную жидкостную хроматографию с УФ-детектором (УФ-ВЭЖХ), газовую хроматографию — масс-спектрометрию (ГХ-МС), высокоэффективную жидкостную хроматографию с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Вместе с тем использовали компьютерный анализ *in silico* (программы PASS, Pharma-Expert), а также биологический анализ *in vitro* на клетках *Saccharomyces cerevisiae*.

Результаты. С помощью комбинации физико-химических методов определили перечень фитоэкстрактов (ЯМР-спектроскопия, УФ-спектрофотометрия) и выявили мажорные соединения (ГХ/МС, УФ-ВЭЖХ, ВЭЖХ/МС-МС), компьютерным анализом оценили их фармакологическую активность

и механизмы действия, а применяя биологический метод, показали возможность контроля качества адаптогена, распознавая фальсификаты.

Заключение. Совокупность использованных методов позволяет сформулировать алгоритм стандартизации и контроля качества МФА в частности и фитоадаптогенов в общем.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО ПРОТОКОЛА R-СНОР + ИНТЕРЛЕЙКИН-2 В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

О.А. Каленик, Н.Е. Конопля

*РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова; Республика Беларусь,
223040 Минский р-н, аг. Лесной*

*Контакты: Каленик Ольга Александровна
olga.a.kalenik@mail.ru*

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) составляет около 20–30 % случаев всех неходжкинских лимфом и характеризуется агрессивным течением. Стандартом лечения этой нозологической формы опухоли на протяжении последних двух десятилетий является комбинация антиCD-20-моноклонального антитела — ритуксимаба — с режимом СНОР. Стандартный терапевтический подход эффективен примерно у 60 % пациентов, в 40 % наблюдается либо первичная химиорезистентность, либо возникает ранний рецидив болезни, что характеризуется плохим прогнозом.

Материал и методы. Включены данные 152 пациентов с ДВКЛ, проходивших обследование и лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период 2015–2020 гг. Из их числа 59 пациентов включены в проспективную группу (R-СНОР + ИЛ-2 в суммарной курсовой дозе 5000000 МЕ), группу исторического контроля составили 93 человека, получавших стандартную терапию R-СНОР. ПЭТ/КТ выполнялось после 4 курсов терапии, метаболический ответ оценивали по шкале Довиль, к полному метаболическому ответу (ПМО) относили Довиль 1–2.

Результаты. В группе R-СНОР + ИЛ-2 частота ПМО составила 67,8 %, в контрольной — 50,5 % ($p\chi^2 = 0,044$). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группах R-СНОР + ИЛ-2 и R-СНОР составила соответственно 64,5 % и 80,7 % ($p = 0,04$). В группах благоприятного и промежуточного прогнозов (международный прогностический индекс — 0–3) ВБП статистически значимо не отличалась в зависимости от проведенного лечения. При высоком риске

(международный прогностический индекс — 4–5) 5-летняя ВБП в группах R-СНОР + ИЛ-2 и R-СНОР составила 71,4 % и 25,0 % соответственно ($p = 0,02$).

Заключение. Дополнительно включение ИЛ-2 в схему R-СНОР в первой линии лечения пациентов с ДВКЛ повышает частоту ПМО, по данным 18-ФДГ ПЭТ/КТ, после 4 курсов химиоиммунотерапии и ВБП в группе высокого риска.

ОРГАНИЗАЦИЯ КОЛЛЕКЦИЙ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ ЧЕЛОВЕКА

**Н.А. Калинина, Е.Н. Кособокова, М.А. Барышникова,
В.С. Покровский, Д.А. Хоченков, О.Н. Солопова,
Т.А. Богуш, В.С. Косоруков**

*ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Калинина Надежда Александровна
n.kalinina@ronc.ru*

Введение. Получение достоверных и воспроизводимых результатов в биологии и медицине требует использования биологических образцов контролируемого качества, обладающих достаточной информацией об их характеристиках, таких как предистория образца, информация по процедурам обработки, условиям хранения и т.д. Полный объем данных необходим для корректного определения целевого назначения полученных клеточных культур и анализа полученных результатов.

Цель исследования — изучение существующих в мировой практике подходов к организации коллекции биообразцов и внедрение процедур контроля качества образцов и ассоциированных с ними данных. Гармонизация процессов получения, обработки, хранения, описания и предоставления образцов надлежащего качества.

Материалы и методы. Сбор информации о пациенте, транспортировка и процессинг опухолевого материала проводятся после получения информированного согласия пациента с последующим фиксированием наиболее важных преаналитических переменных и этапов в соответствии с национальным руководством, рекомендациями ISBER и существующими ГОСТами. Образцы клеточных линий проходят контроль качества: оцениваются их жизнеспособность, контаминация, подлинность (STR-профилирование, кариотипирование) с последующей характеристикой (экспрессия маркеров, туморогенность, способность к миграции и др.).

Результаты. Проведен анализ существующей нормативной документации, рекомендаций и национальных руководств в части существующих «лучших практик» и их применимости к образцам клеточных линий человека. Определен обязательный перечень

документируемых данных. В рамках внедрения процедур надлежащей практики и контроля качества предоставляемого материала проведена оценка качества, систематизирована и дополнена информация о характеристиках образцов клеточных линий биоресурсной коллекции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Оработана процедура получения новых клеточных линий из образцов тканей пациентов, и проведена их характеристика.

Заключение. Следование существующим рекомендациям при получении и обработке биологического материала, а также стандартизация процессов позволяют контролировать качество предоставляемых образцов клеточных линий.

*Работа выполнена в рамках НИР «Создание и развитие биоресурсной коллекции генетически и фенотипически охарактеризованных клеточных линий и первичных опухолей человека»
№ 075-15-2021-1060.*

ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ НОВОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ФИТОПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА АВРАНА ЛЕКАРСТВЕННОГО НА РАННЕЙ СТАДИИ ПЕРЕХОДА ОТ ДОКЛИНИЧЕСКИХ К КЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ

Т.Ю. Калюта, А.С. Федонников

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»
Минздрава России; Россия, 410054 Саратов,
ул. Большая Казачья, 112
Контакты: Калюта Татьяна Юрьевна
tatianakaluta@yandex.ru

Введение. Решающими факторами для принятия решения о переходе лекарственного средства (ЛС) из фазы доклинических (ДКИ) в фазу клинических исследований (КИ) являются потенциал преобладания пользы над риском и потенциальная клинико-экономическая эффективность (КЭЭ).

Цель — оценка потенциала нового противоопухолевого ЛС на основе экстракта аврана лекарственного (ЭАЛ) на стадии перехода от ДКИ к КИ с учетом его КЭЭ.

Материалы и методы. Использованы данные ДКИ и данные федеральной статистики для расчета некоторых параметров потенциальной КЭЭ ЛС на основе ЭАЛ.

Результаты. В ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России установлено замедление темпов роста перевиваемого рака почки, начиная с 5-го дня после начала введения.

Индекс торможения по массе опухоли составил 71 % при пероральном, 73 % — при внутримышечном введении. Доля пациентов, у которых может применяться ЭАЛ, расчетно — до 95 % при раке мочеполовых органов (МПО) III–IV стадии, т. к. он не проявляет токсических свойств в доклинике. Стоимость стандартного лечения таких пациентов при дополнении его ЛС на основе ЭАЛ будет снижаться за счет уменьшения доли пациентов, проходящих повторные курсы химиотерапии, за счет торможения роста опухолей. Ожидается снижение уровня кахексии за счет антикахектического действия ЭАЛ. Расчетная выживаемость при перерасчете результатов ДКИ на человека может вырасти с 75 лет до 78,5 года.

Заключение. Ожидаемый результат внедрения фармаразработки соответствует приоритетам НТР России: снижение смертности, улучшение качества жизни, связанного с состоянием здоровья; импортозамещение, рыночное превосходство (коммерческая перспективность). Применение ЛС на основе ЭАЛ у пациентов с неоперабельными злокачественными образованиями МПО III–IV стадии может улучшить статус 60–85 тысяч онкобольных на уровне РФ ежегодно.

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ К СОМАТОСТАТИНУ 1, 2 И 5-ГО ТИПОВ В КЛЕТКАХ ПЕРЕВИВАЕМЫХ ОПУХОЛЕЙ МЫШЕЙ

М.П. Киселева, Л.М. Борисова, В.В. Делекторская,
З.С. Шпрах, И.Ю. Кубасова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Киселева Марина Петровна
marina-kiselyova@mail.ru

Введение. Рецепторы к соматостатину (SSTRs), известные как семиспиральные G-белковые трансмембранные рецепторы GPCR, выполняют функцию активаторов внутриклеточной сигнальной трансдукции и отвечают за связь между клетками. Показано, что клетки первичных опухолей и их метастазы экспрессируют повышенный уровень SSTRs, в этой связи идентификация экспрессии SSTRs является важнейшим фактором прогноза эффективности лечения.

Цель исследования — оценить экспрессию SSTR1, SSTR2 и SSTR5 в клетках перевиваемых опухолей мышей с использованием иммуногистохимического метода.

Материалы и методы. Экспрессию SSTRs изучали в образцах аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ, аденокарциномы молочной железы Ca-755, эпидермоидной карциномы легкого Льюиса (LLC) и меланомы В-16, которые перевивали мышам-самкам линии Balb/c и гибридам F₁ (C₅₇Bl/6 × DBA/2) массой

тела 18–22 г подкожно по стандартной методике. Образцы опухолевой ткани получали от животных на 7–9-й дни после трансплантации и направляли на иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, которое проводили на серийных парафиновых срезах иммунопероксидазным методом с применением первичных антител от фирмы-производителя Abbiotec, USA. Оценку реакции в опухоли проводили полуколичественным методом с учетом интенсивности окрашивания и количества антигенпозитивных клеток.

Результаты. При выявлении SSTRs выраженность их специфической реакции значительно различалась. Положительной реакцией считали мембранную или мембранно-цитоплазматическую экспрессию SSTRs в 50–100 % опухолевых клеток. Слабо положительную или очаговую реакцию расценивали как негативную. При ИГХ-окрашивании опухолевых клеток антителами к SSTR1, SSTR2 и SSTR5 положительную экспрессию наблюдали в образцах АКАТОЛ (80, 80 и 60 % опухолевых клеток соответственно), Са-755 (100, 100 и 80 % соответственно), LLC (40, 80 и 60 % соответственно), В-16 (20, 60 и 80 % соответственно).

Заключение. На основании полученных результатов перевиваемые опухоли мышей с учетом ИГХ-оценки их рецепторного статуса могут рассматриваться как модели для доклинического исследования аналогов соматостатина.

НОВАЯ СИСТЕМА ДОСТАВКИ В ВИДЕ ПОЛИМЕРНЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.А. Клименко^{1,2}, М.Б. Сокол¹, Н.Г. Яббаров¹,
М.Р. Моллаева¹, М.В. Чиркина¹, И.Б. Сиваев³,
В.И. Брегадзе³, Е.Д. Никольская¹

¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН;
Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4;

²Российский химико-технологический университет
им. Д.И. Менделеева; Россия, 125047 Москва, Миусская
площадь, 9;

³Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН; Россия, 119334 Москва,
ул. Вавилова, 28, стр. 1

Контакты: Клименко Максим Александрович
klimenko.maksim@yandex.ru

Введение. Злокачественные образования по-прежнему остаются ведущей причиной смертности по всему миру. Перспективным подходом в лечении онкологических заболеваний представляется метод бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ), основанный на поглощении стабильным изотопом ¹⁰B нейтрона

с образованием ⁷Li и альфа-частицы с высокой энергией, достаточной для уничтожения опухолевой клетки. Однако для успешного проведения терапии концентрация бора на грамм опухоли должна составлять ~20 мкг. Наноразмерные системы доставки, синтез которых в настоящее время является перспективным направлением, могут помочь достичь необходимой концентрации изотопа в опухолевых клетках. Одной из перспективных систем доставки являются наночастицы (НЧ) из сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA).

Материалы и методы. Получение НЧ проводили методом двойных эмульсий с последующим упариванием растворителя. В качестве модельного соединения для БНЗТ была выбрана натриевая соль 1,2-дикарболлида кобальта. Были применены планы Бокса–Бенкена для оптимизации условий получения НЧ с наилучшими показателями.

Результаты. С помощью планов Бокса–Бенкена варьировали количество полимера, объем растворителя, концентрацию стабилизатора эмульсий. Была оптимизирована методика синтеза НЧ. Полученные НЧ были охарактеризованы с определением среднего диаметра (методом динамического светорассеяния), дзета-потенциала, общего содержания препарата (спектрофотометрическим методом).

Заключение. Была подобрана оптимальная технология получения НЧ, синтезированы наночастицы, определены их характеристики: средний диаметр — 130 нм, дзета-потенциал — 17 мВ, общее содержание препарата — 1 масс. %, что представляет перспективным для проведения эффективной БНЗТ с помощью данной системы доставки.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ АИРА БОЛОТНОГО В КАЧЕСТВЕ ХИМИОПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Л.А. Кокоев

Институт биомедицинских исследований — филиал
ФГБУН «ФНЦ «ВНЦ РАН»; Россия, 362025 Владикавказ,
ул. Пушкинская, 47

Контакты: Кокоев Леонид Александрович
kokoevlev15@mail.ru

Введение. Рост онкологических заболеваний обусловлен воздействием на организм многих повреждающих факторов. Основным видом лечения является химиотерапия, которая не всегда эффективна, токсична и дорогостояща. Все чаще используются соединения растительного происхождения для предупреждения рака. Ряд исследований показывают антиканцерогенную активность полисахаридов, однако имеющих

сведений недостаточно для однозначного вывода об их применении с целью профилактики рака.

Цель — изучение химиопрофилактической активности полисахаридов аира болотного на возникновение индуцированных N-нитрозодиэтиламино (N-НДА) опухолей печени у крыс.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 90 крысах. I группа — интактные; II — животные, получавшие N-НДА с питьевой водой в дозе 100 мг/л 4 мес; III — животные, получавшие наряду с N-НДА полисахариды аира болотного в дозе 75 мг/кг с пищей 6 мес. По окончании исследования проводили макроскопическое и микроскопическое исследования печени. Результаты обрабатывали статистически.

Результаты и обсуждение. Первые опухоли во II группе появились на 12-й неделе, при этом в III-й — на 17-й. Во II группе неопластические изменения печени развились у 93,7 %, а в III-й — у 50 %, что было меньше в 1,87 раза ($p < 0,05$). Макроскопическая оценка в баллах составила по группам $3,2 \pm 0,3$ и $1,87 \pm 1,7$ ($p < 0,05$). Встречаемость злокачественных опухолей при микроскопическом исследовании в III группе была достоверно ниже контрольной группы и распределилась следующим образом: гепатоцеллюлярная карцинома — 14 и 9 случаев ($p < 0,05$), холангиоцеллюлярная карцинома — 2 и 1, гепатома — 5 и 3, холангиома — по 2 случая, гемангиома — 5 и 1 ($p < 0,05$), гиперплазия гепатоцитов — 5 и 1 ($p < 0,05$), гиперплазия протоков — 9 и 7. Таким образом, полисахариды аира болотного проявляют антиканцерогенную активность, выражающуюся в достоверном снижении частоты возникновения и степени малигнизации неоплазий печени.

Заключение. Полисахариды аира болотного оказывают ингибирующее влияние на индуцированный канцерогенез печени у крыс, что проявляется в достоверном снижении частоты возникновения и степени малигнизации неопластических изменений. Это позволяет сделать вывод о необходимости их дальнейшего изучения и возможного внедрения в качестве средства химиопрофилактики злокачественных новообразований.

КОЛЛЕКЦИЯ КУЛЬТУР КЛЕТОК ПОЗВОНОЧНЫХ ИНЦ РАН: ОПЫТ ЭФФЕКТИВНОЙ РАБОТЫ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

А.М. Кольцова, А.С. Мусорина, Г.Г. Полянская

ФГБУН «Институт цитологии РАН»; Россия, 194064

Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-кт, 4

Контакты: Кольцова Анна Михайловна koltsova.am@mail.ru

Активное использование клеточных культур во второй половине XX века для решения задач клеточной и молекулярной биологии показало необходимость создания специальных биобанков, основными задачами которых были сбор образцов клеточных линий, контроль их соответствия заявленным характеристикам, работа по их наращиванию и хранению, обеспечение их доступности для пользователей. Создание в 1978 году Всесоюзной коллекции клеточных культур позволило объединить существующие на то время в СССР в различных научных организациях небольшие коллекции, определить общие принципы и стандарты работы. Головной в этом объединении стала Коллекция культур клеток позвоночных (КККП) Института цитологии РАН (ИНЦ РАН). В 2004 г. на ее базе в ИНЦ РАН был создан Центр коллективного пользования «Коллекция культур клеток позвоночных». На протяжении всего существования КККП выполняет поставленные перед ней задачи и оказывает услуги научным организациям на территории России. Стабильная и эффективная работа Коллекции обеспечивается развитой инфраструктурой и наличием квалифицированного персонала.

Технические и кадровые ресурсы ЦКП КККП используются не только для поддержания фондов Коллекции. Наряду с услугой по выдаче образцов коллекционных клеточных линий ЦКП КККП оказывает услуги по депонированию клеточных линий в связи с процедурой патентования и проводит обучение методам работы с клеточными линиями. В 2021 г. ЦКП КККП был поддержан грантом Министерства науки и ВО (Соглашение № 075-15-2021-683), что позволило обновить и расширить приборную базу ЦКП, а также в сотрудничестве с российскими IT-компаниями внедрить современные информационные системы для систематизации рабочих баз данных и упрощения доступа пользователей к материалам Коллекции. Были введены новые услуги. В рамках Программы поддержки биоресурсных коллекций (Соглашение № 075-15-2021-1063) ведется пилотная работа по объединению информации о фондах коллекций, выполняющих работы по гранту, в форме единого сайта. Успешная реализация данного проекта позволит впоследствии привлечь остальных держателей подобных коллекций и создать эффективную

платформу для поиска доступных к получению био-образцов и информации о них.

ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ КОМОРБИДНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.Н. Комарова^{1,2}, Н.С. Задонцева¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 656001

Алтайский край, Барнаул, пр-кт Ленина, 40

²Западно-Сибирская дирекция здравоохранения ОАО «РЖД»; Россия, 630003 Новосибирск,

ул. Владимирский спуск, 2а

Контакты: Комарова Анна Николаевна a.n.komarova@bk.ru

Введение. Большинство онкологических пациентов имеют различную соматическую патологию, которая может влиять как на течение самого заболевания, так и на возможности его лечения.

Цель — определить влияние коморбидной патологии на качество жизни онкологического больного, возможности проведения у данной категории специального противоопухолевого и восстановительного лечения.

Материалы и методы. В исследование были включены 76 пациентов с различными формами онкологической патологии, получающих химиотерапию. Оценка сопутствующих заболеваний проводилась согласно индексам коморбидности, а также исходя из результатов инструментальных исследований.

Результаты. Полное отсутствие сопутствующей патологии наблюдалось у 5,2 % больных, наличие более 4 конкурентных заболеваний — у 14,4 %. Самой частой сопутствующей патологией была гипертоническая болезнь (75 %). На втором месте — дисциркуляторная энцефалопатия (69 %). У 85,8 % на фоне проводимого лечения развились различные проявления токсического характера. При этом также наблюдалась коморбидность воздействия. Сочетанное поражение органов и систем отмечено у 22,3 % пациентов. Основной проблемой при использовании химиотерапии была миелотоксичность — 84,2 %, на 2-м месте — кардиотоксичность (40,7 %), на 3-м — нейротоксичность (38,1 %), на 4-м месте — гепатотоксичность (31,5 %), на 5-м — кожная токсичность (14,4 %). Для преодоления токсичности использовались различные группы препаратов: кардио-, гепато-, нейропротекторы, эмоленды. На фоне лечения улучшения состояния удалось достичь у 89,4 % пациентов.

Заключение. При планировании специального лечения особое внимание необходимо уделять наличию коморбидной патологии, своевременная терапия которой может предотвратить развитие осложнений химиотерапии, особенно таких грозных, как нейро- и кардиотоксичность.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ МЕЛАНОМЫ БИОРЕСУРСНОЙ КОЛЛЕКЦИИ

К.М. Коноплина, Е.Н. Кособокова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава

России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24

Контакты: Коноплина Ксения Михайловна

k.konoplina@ronc.ru

Введение. Генетический анализ клеточных линий меланомы биоресурсной коллекции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России направлен на выявление достоверных нуклеотидных вариантов (генные, хромосомные мутации в ДНК), а также подтверждение выявленных вариантов транскриптомным секвенированием.

Цель исследования — генетическая характеристика образцов меланомы методом экзомного и транскриптомного секвенирования.

Материалы и методы. В работе использовали 19 клеточных линий, полученных из опухолевого материала больных, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Проводили выделение ДНК и РНК (DNeasy Blood and Tissue kit, Qiagen; innuPREP DNA/RNA Mini Kit, Analytik Jena); оценку качества (Bioanalyzer 2100, Agilent) и количества ДНК и РНК (Qubit 4.0, ThermoFS); подготовку библиотек для экзомного (SureSelect Human All Exon, Agilent) и транскриптомного секвенирования (MGIEasy Universal DNA Library Prep Set, MGI Tech); проводили параллельное высокопроизводительное секвенирование образцов на платформе MGISEQ-2000 и биоинформатическую обработку полученных данных.

Результаты. Анализ вариантов, подтвержденных транскриптомным секвенированием, показал, что среди маркеров, значимых для меланом, обнаружены: мутация BRAF^{V600E} — в 11 из 19 клеточных линий, мутация NRAS^{Q61R} — в 6 из 19. Выявлены редкие варианты: мутация BRAF^{L597Q} (клеточная линия mel Si), комбинация мутаций TP53 и BRAF^{V600E} (mel Bgf), комбинация мутаций TP53, BRAF^{V600E}, CDKN2A (mel Hn), комбинация мутаций KRAS^{G12C} и PTEN (mel Pet).

Заключение. Результат исследования — перечень нуклеотидных вариантов в кодирующих областях 19 клеточных линий меланом — является значимым материалом для изучения молекулярно-биологических закономерностей меланомы человека. Среди полученных вариантов присутствуют мутации, являющиеся, согласно литературным данным, значимыми маркерами для меланом.

Работа выполнена в рамках НИР
№ 1022040600453-9-3.2.21;3.4.2.

ПРЕДКЛИНИЧЕСКОЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЦИФЕТРИЛИНА В ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

О.И. Коняева, П.О. Варакса, Н.П. Ермакова,
Н.Ю. Кульбачевская

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Коняева Ольга Ивановна konyaeva.olga@bk.ru

Введение. Целью настоящего исследования явилось предклиническое токсикологическое изучение новой липосомальной лекарственной формы цифетрилина (ЛЛФ ЦФ) на мелких и крупных лабораторных животных.

Материалы и методы. Изучена острая токсичность ЛЛФ ЦФ при внутривенном и подкожном применении в широком диапазоне доз на мышах и крысах, самцах и самках, в максимально возможных объемах при внутривенном и подкожном введениях. При изучении хронической токсичности ЛЛФ ЦФ вводили ежедневно 15-кратно внутривенно: крысам в трех суммарных дозах: 150 мг/кг — максимально возможный объем при фиксированной концентрации, 75 мг/кг — 1/2 от максимально возможной дозы, и суммарная доза 15 мг/кг — доза, близкая к эффективной терапевтической дозе (ТД) для мышей, пересчитанная на крыс; собакам препарат вводили в суммарных дозах 40, 20 и 4 мг/кг, пересчитанных с доз, полученных в хроническом эксперименте на крысах.

Результаты. Установлено, что ЛЛФ ЦФ в опытах по острой и хронической токсичности не вызвала гибели животных, не оказывала влияния на общее состояние животных, не вызвала внешних проявлений токсичности, не изменяла поведенческие реакции животных. ЛЛФ ЦФ при 15-кратном введении крысам и собакам в максимальных дозах вызвала количественные и качественные изменения электрической активности сердца, которые могут считаться проявлением кардиотоксичности. Морфологические признаки кардиотоксичности не обнаружены. У крыс и собак выявлены обратимые морфологические изменения в надпочечниках, щитовидной железе, а также повышение активности оксифильных клеток гиповиза. Лимитирующий вид токсичности не установлен, так как препарат вызывает незначительные морфофункциональные изменения различной степени обратимости практически во всех системах органов крыс и собак.

Заключение. С учетом функциональных и морфологических изменений во внутренних органах животных все исследуемые суммарные дозы ЛЛФ ЦФ для крыс и суммарные дозы 4 и 20 мг/кг для собак охарактеризованы как высокие нетоксические дозы

(ВНТД) — дозы, не вызывающие нарушений в органах и тканях животных. Суммарная доза 40 мг/кг для собак охарактеризована как низкая токсическая доза (НТД) — доза, вызывающая слабые, незначительные изменения.

УРОВЕНЬ МРНК ИЛ-10 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.А. Коровин^{1,2}, А.В. Алясова², Н.В. Красногорова³,
Д.В. Новиков⁴, В.В. Новиков^{3,4}

¹ГБУЗНО «Городская больница №33»; Россия, 603076
Нижний Новгород, пр-кт Ленина, 54;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский
университет»; Россия, 603005 Нижний Новгород,
пл. Минина и Пожарского, 10/1;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского»; Россия, 603022 Нижний Новгород,
пр-кт Гагарина, 23;

⁴ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский инсти-
тут эпидемиологии и микробиологии им. академика
И.Н. Блохиной»; Россия, 603950 Нижний Новгород,
ул. Малая Ямская, 71

Контакты: Коровин Олег Александрович
dok.kor1177@mail.ru

Введение. Цитокинам принадлежит важная роль в иммунном ответе организма на опухоль. Представляется целесообразным тестирование мРНК ИЛ-10 в периферической крови больных раком предстательной железы (РПЖ) для прогнозирования течения опухолевого процесса.

Цель исследования — изучить изменения уровня мРНК ИЛ-10 в периферической крови больных РПЖ в соответствии с клиническими и гистологическими признаками.

Материалы и методы. В исследование вошли 63 пациента в возрасте 56–82 лет (медиана — 64 ± 2,3 года) с впервые диагностированным РПЖ. Обследование больных в предоперационном периоде проведено в соответствии со стандартами АОР для РПЖ. Контрольную группу, сопоставимую по возрасту, составили 30 практически здоровых мужчин. В образцах крови, взятых накануне операции, определяли мРНК ИЛ-10 методом дуплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием амплификатора CFX96 (Bio-Rad). Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью компьютерных программ Statistica, версия 8.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты. Уровень мРНК ИЛ-10 в периферической крови больных РПЖ был в 2,6 раза ($p < 0,01$) ниже по сравнению с группой здоровых мужчин. У больных с показателями ПСА 4–10 нг/мл тестируемый

показатель был в 2,8 раза ($p < 0,05$) ниже нормы, при ПСА больше 10 нг/мл — в 4,2 раза ($p < 0,01$) по сравнению с нормой. В случаях метастазов в регионарных лимфоузлах уровень мРНК *ИЛ-10* в 3,1 раза ($p > 0,05$) был ниже нормы, при отсутствии регионарных метастазов тестируемый показатель снижался в 2,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с нормой. Рост опухоли до размеров T2 сопровождался снижением содержания мРНК *ИЛ-10* в 2,1 раза ($p < 0,01$) от уровня нормы, при опухолях размером T3 — в 3,2 раза ($p < 0,05$). По-видимому, статистически значимое снижение уровня мРНК *ИЛ-10* у больных РПЖ связано с подавлением ее синтеза по механизму обратной связи интерлейкином-10, проонкогенный потенциал которого позволяет уходить из-под иммунного надзора опухолевыми клеткам.

Заключение. Таким образом, развитие РПЖ сопровождается снижением уровня мРНК *ИЛ-10* в периферической крови больных, усиливающимся при прогностически неблагоприятных вариантах заболевания.

НОВЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПРЕОДОЛЕНИЮ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК С ПОМОЩЬЮ КАТИОННЫХ ПЕПТИДОВ

Н.А. Королёва, О.Г. Ковтун, А.А. Рудакова,
М.А. Барышникова, А.А. Лушникова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Лушникова Анна Александровна lan21@yandex.ru

Введение. Исследование механизмов развития и преодоления резистентности к противоопухолевым препаратам — актуальная ресурсосберегающая задача. Известно, что приобретенная устойчивость опухолевых клеток к доксорубину (Dox) обусловлена гиперэкспрессией на клеточной поверхности белка-транспортера рGP, который выводит молекулы Dox из этих клеток. Избирательная цитотоксичность дендритных катионных пептидов (ДКП) обусловлена их связыванием с активными центрами ключевых шаперонных белков NCL и NPM и последующим запуском апоптоза.

Цель исследования — анализ механизмов преодоления лекарственной устойчивости клеток рака молочной железы (РМЖ) и гастроинтестинальной опухоли (ГИСО) кишечника с помощью ДКП путем компьютерного моделирования межмолекулярных взаимодействий.

Материалы и методы. 2D- и 3D-структуры белковых мишеней NCL (2KRR) и NPM (2P1B), рGP и FGFR2 получены из PDB (Protein Data Bank).

Взаимодействия между белками и ДКП оценивали с помощью программы Maestro Schrödinger Inc. Лиганд-токсичный для опухолевых клеток ДКП — AM-2 с формулой Mir-KRPARPAR-NH_2 и молекулярной массой 1391 Да, зарядом 4^+ , его структура сходна с природным аналогом. В экспериментах *in vitro* и МТТ-тестах использованы две сублинии клеток РМЖ — чувствительная (HBL-100) и резистентная к Dox (HBL-100/Dox); две сублинии клеток ГИСО — чувствительная (GIST Naïve T1) и резистентная (GIST T1 IMR) к иматинибу (гливеку), обе — с мутацией C-KIT 11ex delV560-Y578. Резистентность возникла при культивировании клеток исходной линии в присутствии соответствующего препарата.

Результаты. Выживаемость опухолевых клеток снизилась при дозе ДКП 2 мкг/мл до 5 % для клеток HBL-100 и до 18 % — для клеток HBL-100/Dox, $\text{IC}_{50} = 0,75$ мкг/мл. Значения оценочной функции (scores) по модулю: NCL — AM-2 = 8,2, NPM — AM-2 = 8,0; в паре рGP — AM-2 = 9,0. Результаты парного молекулярного докинга указывают на взаимодействие ДКП с белком-транспортером рGP и с NCL/NPM. Резистентность клеток GIST T1 IMR к иматинибу вызвана активацией FGFR2-сигналинга. Анализ scores AM-2 — FGFR2 указывает на инактивацию этого рецептора и преодоление резистентности к иматинибу в клетках GIST T1 IMR, что подтверждается экспериментально *in vitro*.

Заключение. ДКП позволяет преодолеть приобретенную лекарственную устойчивость клеток РМЖ и ГИСО путем конкурентного взаимодействия с белком-транспортером рGP (РМЖ) или рецептором FGFR2 (ГИСО) с последующей их инактивацией.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРА ГЛИКОЛИЗА В ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЕ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО АГЕНТА

Д.А. Коршунов, И.В. Кондакова

НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»; Россия,
634009 Томск, пер. Кооперативный, 5
Контакты: Коршунов Дмитрий Афанасьевич ieved@ya.ru

Введение. Изменение метаболизма глюкозы в раковых клетках, известное как эффект Варбурга, является новой областью исследований противоопухолевых агентов. На сегодняшний день было идентифицировано множество соединений, направленных на метаболизм глюкозы. Однако многие из них потерпели неудачу на ранних стадиях клинических испытаний, демонстрируя системную токсичность. Ингибитор гликолиза йодоацетат (ЙА) обладает выраженным противоопухолевым действием, но, как

и другие ингибиторы гликолиза, имеет небезопасный профиль. Липосомы (ЛС) являются хорошим элементом для адресной доставки и уменьшения системной токсичности препаратов.

Цель исследования — установить влияние инкапсулирования ЙА в липосомы на его противоопухолевые свойства и системную токсичность.

Материалы и методы. ЛС готовили методом экстракции. Количественную оценку дозы ЙА, инкапсулированного в ЛС, проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Токсическое действие оценивали по биохимическим маркерам крови. Противоопухолевую и антиметастатическую активность изучали на модели карциномы Льюиса с применением краткосрочной (4 дня) и 2-недельной долгосрочной схем.

Результаты. Количественный анализ ЙА в ЛС показал, что при максимально допустимой концентрации ЛС в 10 мг/мл предельная концентрация для вводимого в вену препарата составила 8 мг/кг. Анализ биохимических показателей выявил, что ЙА токсичен для различных органов, но не оказывает токсического действия на печень. Инкапсуляция в ЛС приводила к устранению всех его токсических свойств. Эффективность торможения роста первичного очага ЙА в свободной форме достигала 15 % при краткосрочном применении. При этом торможение роста метастазов было на уровне 45 %. В группе лечения с ЛС терапевтический эффект в отношении первичного очага увеличился до 25 %, что является умеренным показателем противоопухолевого эффекта для данной модели. Однако липосомальная форма также снижала антиметастатическую эффективность ЙА при краткосрочном применении. Использование ЛС с ЙА при длительном курсовом введении обеспечивало торможение роста опухоли у животных на 40–50 % как в первичном очаге, так и в отношении метастазирования.

Заключение. Липосомальная форма ЙА по сравнению со свободной формой имеет безопасный профиль, умеренную противоопухолевую активность, и его антиметастатический эффект проявляется в условиях длительного приема. Йодоацетат в виде липосом можно рассматривать как перспективную дополнительную терапию злокачественных опухолей.

НА ПУТИ ОТ БИОРЕСУРСНОЙ КОЛЛЕКЦИИ ДО БИОБАНКА: ОПЫТ НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА

Е.Н. Кособокова, В.С. Косоруков

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Кособокова Екатерина Николаевна
e.kosobokova@ronc.ru

Введение. Формирование биобанка, отвечающего международным стандартам, из биоресурсных коллекций отдельных лабораторий — непростая задача, требующая мультидисциплинарного подхода. Для трансформации коллекций образцов в полноценный биобанк требуется введение в структуру таких ключевых компонентов, как: 1) доступная база ассоциированных с образцами данных; 2) стандартизация всех этапов; 3) система управления качеством; 4) политика этичного подхода к процессу сбора, хранения и передачи образцов.

Цель исследования — организация на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России биобанка как комплексной структуры, обеспечивающей получение, хранение, описание и предоставление образцов надлежащего качества.

Материалы и методы. Для характеристики и контроля качества образцов оцениваются показатели, разработанные для каждого типа образца. Например, для клеточных линий — жизнеспособность, контаминация (бактериальная, дрожжевая, вирусная, внутривидовая), подлинность (STR-профилирование, кариотипирование), генопрофилирование, туморогенность и другие. Поддержание высокого качества образцов коллекции обеспечивается системой менеджмента качества, определяющей комплекс мер и постоянно реализуемых операций.

Результаты. В биоресурсной коллекции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» проведена инвентаризация образцов из разных лабораторий НИИ ЭДиТО и сформирован реестр, разработаны и внедрены стандартные операционные процедуры по проведению оценки качества и характеристики образцов коллекции, подготовлены методологии характеристики образцов, введена в работу информационная система для автоматизации процессов управления учетом, каталогизации и логистики образцов биоресурсной коллекции, начата подготовка лотов и паспортов на разные типы образцов.

Заключение. Комплексный подход к оценке и контролю качества образцов и процессов функционирования биобанка позволяет обеспечивать высокий уровень материала и гарантировать соответствие международным стандартам.

*Работа выполнена в рамках НИР
«Создание и развитие биоресурсной коллекции»*

генетически и фенотипически охарактеризованных
клеточных линий и первичных опухолей человека»
№ 075-15-2021-1060.

СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ N-(ПУРИН-6-ИЛ) АМИНОПОЛИМЕТИЛЕНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

В.П. Краснов¹, О.А. Воздвиженская¹, М.А. Барышникова²,
А.Г. Першина³, Д.А. Груздев¹, Г.Л. Левит¹

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
УрО РАН, Россия, 620108 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский
университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск,
Московский тракт, 2

Контакты: Краснов Виктор Павлович sa@ios.uran.ru

Введение. Пуринсодержащие соединения играют исключительно важную роль в обмене веществ и жизнедеятельности клеток. Этим обусловлено то, что среди производных пурина обнаружено немало соединений, обладающих противоопухолевой активностью, на основе которых созданы лекарственные препараты. Перспективными представляются синтез и исследование новых производных пурина. **Целями** настоящего исследования являлись синтез производных N-(пурин-6-ил)аминополиметиленакарбоновых кислот и исследование их цитотоксической активности.

Материалы и методы. Синтезирован ряд новых конъюгатов пурина, изучена их цитотоксическая активность в отношении 9 линий опухолевых клеток.

Результаты. Установлена высокая цитотоксическая активность пуринил-производных (RS) — ω-аминоалканоил-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2Н- [1,4] бензоксазина, особенно соединения, содержащего фрагмент 11-аминоундекановой кислоты в качестве линкера (VOA-145) в отношении клеток опухолевых линий A549, SK-BR-3, SNU-1, Jurkat, CT-26, MDA-MB231, 4T1, COLO201, HepG2. Токсичность в отношении данных культур опухолевых клеток превосходила токсичность в отношении нормальных клеток (фибробласты легкого человека WI-38). Изучение цитотоксической активности структурных аналогов наиболее активных соединений позволило установить ряд взаимосвязей структура — активность. Исследование влияния соединения VOA-145 на клеточный цикл позволило заключить, что данное вещество является блокатором митотического деления клеток.

Заключение. Выявлена новая группа производных пурина, перспективных для разработки на их основе новых противоопухолевых препаратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке
РНФ (грант № 19-13-00231-П).

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ КОМБИНАЦИЕЙ ПРЕПАРАТОВ НА МОДЕЛИ ГЛИОБЛАСТОМЫ *IN VITRO* И *IN VIVO*

В.В. Куделькина¹, А.С. Халанский¹, А.И. Алексеева¹,
А.М. Косырева¹, А.Н. Копылов², С.Э. Гельперина³

¹НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ
им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 117418 Москва,
ул. Щуровы, 3;

²НИЯУ «МИФИ»; Россия, 115409 Москва, Каширское ш., 31;

³Российский химико-технологический университет
им. Д.И. Менделеева; Россия, 125047 Москва, Миусская
площадь, 9

Контакт: Куделькина Вера Владимировна
verakudelkina8047@gmail.com

Введение. Противоопухолевый антибиотик доксорубин (Докс) широко применяют в химиотерапии. Для селективной доставки Докс к клеткам опухоли используют наночастицы из сополимера молочной и гликолевой кислот (ПЛГ), которые снижают резистентность клеток опухоли к Докс. Противоопухолевый эффект Докс при терапии глиобластомы (ГБ) 101.8 у крыс повышается при комбинации с донорами оксида азота (NO) за счет увеличения проницаемости эндотелия сосудов. Интерферон α (ИФНα) обладает прямой цитотоксичностью и компенсирует иммуносупрессию, вызванную химиотерапией. Повысить эффективность терапии можно за счет сочетания лекарственных веществ с разными механизмами действия.

Материалы и методы. В нашей работе исследовали влияние на рост опухоли Докс в ПЛГ-наночастицах (Докс — ПЛГ), ИФНα и NO нитроглицерина (НГ) как в системе *in vitro* (клетки ГБ крысы С6) — МТТ-тест, так и *in vivo* (ГБ 101.8 крысы) — продолжительность жизни (УПЖ) и выживаемость. В эксперименте *in vivo* 32 самкам крыс Вистар с ГБ 101.8 проводили терапию в следующих режимах: Докс — ПЛГ + НГ; Докс — ПЛГ + ИФНα; Докс — ПЛГ + ИФНα + НГ.

Результаты. Наименьшую метаболическую и пролиферативную активность клеток глиомы С6 *in vitro* наблюдали при использовании высокой концентрации ИФНα (10 нг/мл). На этой клеточной культуре также показан больший антипролиферативный эффект комбинации ИФНα с Докс — ПЛГ и НГ, чем в контроле, и выше, чем в группах Докс — ПЛГ + НГ и Докс — ПЛГ + ИФНα. Медианы выживаемости и УПЖ животных всех групп увеличивались относительно группы без лечения. Наибольшую медиану продолжительности жизни (27 сут), выживаемость до 100 сут (1 животное) и УПЖ 131 % наблюдали у крыс, получавших комбинацию Докс — ПЛГ + ИФНα + НГ.

Заключение. Таким образом, терапия ГБ как в системе *in vivo* — С6, так и *in vitro* — 101.8 комбинацией Докс — ПЛГ + ИФНα + НГ оказывает выраженный

противоопухолевый эффект, что можно учитывать при разработке новых более эффективных методов лечения ГБ.

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ ПРОМОТОРА *WIFI* КАК ВОЗМОЖНОГО БИОМАРКЕРА ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

С.В. Куревлев, П.А. Струева

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;
Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Контакты: Струева Полина Александровна
polly.strueva@yandex.ru

Введение. Ген *WIFI* является одним из подавляющих рост опухоли генов. Он кодирует белок, ингибирующий работу WNT-белков, играющих значимую роль в эмбриогенезе. Более того, предполагают, что он также участвует в дифференциации мезодермы. В некоторых работах была выявлена корреляция между метилированием гена *WIFI* и развитием различных видов онкопатологии. Так, гиперметилирование гена было ассоциировано с раком толстой кишки. Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) является одним из наиболее распространенных видов рака в мире на данный момент. К тому же в последнее время заболеваемость и смертность от данного типа рака растут. Было доказано, что метилирование ДНК наряду с другими эпигенетическими факторами влияет на онкогенез. В ряде работ было обнаружено гиперметилирование промоторов различных генов в образцах слюны, сыворотки и плазмы крови пациентов с ПРГШ, в связи с чем целью настоящей работы стала оценка уровня метилирования промоторной области гена *WIFI* в нормальной и опухолевой тканях пациентов с ПРГШ.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 25 пациентов с ПРГШ. Материалом для исследования выступали образцы опухолевых и нормальных тканей головы и шеи. Количественный уровень ДНК был оценен с помощью метода бисульфитной конверсии и метилчувствительного анализа кривых плавления с высоким разрешением.

Результаты. Средний уровень метилирования промоторной области гена *WIFI* в опухолевой ткани составил $0,30 \pm 18$, в то время как в нормальной ткани — $0,15 \pm 0,07$. Таким образом, было обнаружено статистически значимое различие уровня метилирования. Необходимо отметить, что пациенты с плоскоклеточным неороговевающим раком стали исключением, так как у них различия в уровне метилирования между опухолевой и нормальной тканями не достигли статистически значимых величин.

Заключение. Основываясь на полученных результатах, можно заключить, что одним из молекулярных механизмов, вовлеченных в развитие ПРГШ, являются метилирование гена *WIFI* и, соответственно, изменение экспрессии данного гена. Следовательно, уровень метилирования данного гена может выступать в качестве биомаркера ПРГШ.

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С АНАЛОГОМ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ГОРМОНА СОМАТОСТАТИНА

А.В. Ланцова¹, Е.В. Санарова¹, Л.Л. Николаева^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава
России (Сеченовский Университет); Россия, 119991
Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Ланцова Анна Владимировна lantsova1979@mail.ru

Введение. В настоящее время аналоги соматостатина включены в стандартные режимы терапии для лечения нейроэндокринных опухолей. В лаборатории химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России синтезирован гидрофобный аналог соматостатина (АС), на основе которого разработан состав таблеток с высокой противоопухолевой активностью. Однако при пероральном введении большинство белковых и пептидных соединений теряют их активные структуры в кислом окружении желудка или подвергаются ферментативному разложению. Кроме того, многие препараты для достижения необходимого терапевтического эффекта требуют многократного введения и поддержания определенной концентрации в организме. Одним из методов пролонгации является инкапсулирование действующего вещества в биоразлагаемый полимер.

Целью настоящего исследования являлась разработка новой модели пролонгированной лекарственной формы на основе АС.

Материалы и методы. Для получения моделей пролонгированной лекарственной формы использовали различные сополимеры молочной и гликолевой кислот (СПМГ). Модели готовили методом одностадийного диспергирования с последующим испарением растворителя. В качестве органического растворителя использовали хлороформ, а в качестве дисперсионной среды — 1–2 % водный раствор поливинилового спирта, очистку от невключенной АС проводили с помощью центрифугирования. При выборе параметров процесса производства изучали влияние на качество получаемой до центрифугирования суспензии, соотношения водной фазы и дисперсионной среды, а также скорости перемешивания.

Результаты. Прозрачная надосадочная жидкость после центрифугирования образовывалась только при соотношении препаратов: СПМГ 1:10–1:30, что указывает на 99 % включение АС в модель пролонгированной формы. Для полного удаления растворителя применяли лиофилизацию с быстрым замораживанием. При этом оказалось, что хорошо растираемый порошок после лиофилизации образуется без применения криопротекторов.

Заключение. В результате проведенных исследований получены оптимальный состав и технология получения пролонгированной лекарственной формы АС. В дальнейших исследованиях планируются установление основных показателей качества данной модели лекарственной формы и передача ее на доклинические исследования.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ АКТИВИРОВАННОЙ КУМАРИНОМ С-525 ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ КОМПЛЕКСА ЦИТОХРОМА С С КАРДИОЛИПИНОМ

И.Н. Левченко¹, Г.К. Владимиров², И.В. Володяев³

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Левченко Ирина Николаевна
irnlevchenko@yandex.ru

Введение. Применение физических активаторов способствует усилению интенсивности свечения на 2–3 порядка, не влияя на химические процессы. Физический активатор С-525 перехватывает возбуждение у триплетно-возбужденных кетонов, образующихся при рекомбинации перекисных радикалов по механизму Рассела. При нахождении значений и количества точек пероксидазной активности хемилюминесценции (ХЛ) на 3–4 порядка выше, чем сами возбужденные кетоны.

Материалы и методы. Точность решения определяется наличием кардиолипина для стабилизации рН, тушением Fe^{2+} и присутствием С-525. Факторы, которые искажали количество и значение точек пероксидазной активности: недостаточное добавление пероксида водорода, избыточное количество азота (II), метанола, денатурация белка, изменение конформации CytC в комплексе CytC–CL. Проанализированы системы липопероксидазной и квазилипоксигеназной реакций.

Результаты. Комплекс CytC–CL отличается от нативного CytC по свойствам: (1) обладает флуоресценцией тирозиновых и триптофановых остатков; (2) теряет поглощение в полосе Core (405–410 нм); (3) обладает пероксидазной активностью и катализирует образование липидных радикалов в мембране.

Заключение. Пероксидазная активность зависит как от концентрации CytC, так и от соотношения, определяющего процент абсолютного количества денатурированной формы; наибольшее значение точек пероксидазной активности при усилении ХЛ с С-525; механизм усиления ХЛ – перенос энергии от молекулы кетона в электронно-возбужденном состоянии на флуоресцентный уровень кумарина С-525.

ИССЛЕДОВАНИЕ Т- И В-КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО СТАТУСА К COVID-19 В КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.В. Лобов^{1,2}, Е.А. Погодина¹, П.И. Иванова^{1,2},
Е.В. Сорокина², И.Ж. Шубина³

¹ООО «Экзактэ Лабс»; Россия, 117246 Москва, Научный проезд, 20, стр. 2;

²ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова»; Россия, 105064 Москва, Малый Казенный пер., 5А;

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24

Контакты: Лобов Антон Викторович lobov-anton@list.ru

Введение. В связи с распространением новой коронавирусной инфекции целью данного исследования стали оценка специфического антиCOVID-19 Т- и В-клеточного иммунитета и установление их корреляции в популяции условно здоровых лиц.

Материалы и методы. В исследование включены 187 субъектов с отсутствием COVID-19 в анамнезе последних 6 мес. Для Т-клеточной сенсibilизации использовали метод EliSpot к пептидам SARS-CoV-2. В 20 образцах периферической крови (МНПК) проведена неспецифическая индукция (R848 и ИЛ-2) секреции антител и определены IgG к RBD-домену SARS-CoV-2 методом иммунохемилюминесценции.

Результаты. Наличие сенсibilизации к пептидам S-белка обнаружено у 72 субъектов (38,5 %), к пептидам белков N, M, ORF3a, ORF7a – у 70 субъектов (37,4 %). При этом 102 субъекта (54,6 %) имели Т-клеточный иммунитет к SARS-CoV-2 – к одной из панелей. Из 20 образцов МНПК при индукции секреции антител в 8 (40 %) образцах без антиковидного Т-клеточного иммунитета были выявлены антитела в половине случаев после 8 дней индукции. В 12 образцах (60 %) с Т-клеточным ответом обнаружены антитела в 4-х (33,3 %) из них после 4 дней и в 100 % после 8 дней инкубации.

Заключение. Исследование показало наличие антиSARS-CoV-2 Т-клеточного иммунитета у большей части (54,6 %) условно здоровой популяции, при этом индуцированная секреция специфических IgG к RBD-домену SARS-CoV-2 была обнаружена во всех образцах МНПК с установленным антиковидным Т-клеточным иммунитетом и лишь в половине случаев без выявленного антиSARS-CoV-2 Т-клеточного иммунитета, что подтверждает наличие В-клеточной памяти, которая сохраняется дольше Т-клеточной. Комбинированное определение Т- и В-клеточного иммунитета представляет несомненный интерес, и необходимо продолжение изучения взаимосвязи и характера клеточной памяти.

ВЭБ-1 И ВЭБ-2 КАК МАРКЕРЫ ВИРУСА У БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОГЛОТКИ В РОССИИ

А.К. Лубенская, В.Э. Гуревич, К.В. Смирнова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Лубенская Александра Кирилловна
lubenskaya.96@mail.ru

Введение. Структурные особенности вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) имеют определяющее значение для проявления его биологических свойств. На основе различий в последовательностях генов *EBNA2*, *EBNA3A*, *B* и *C* идентифицированы два типа вируса — ВЭБ-1 и ВЭБ-2, обладающие разной способностью трансформировать В-клетки *in vitro* и, возможно, играющие разную роль в возникновении ВЭБ-ассоциированных опухолей, поскольку заболеваемость раком носоглотки (РНГ) характеризуется, так же как и инфицированность ВЭБ-1 и ВЭБ-2, географической и этнической вариабельностью. Исходя из сказанного, цель данной работы состояла в сравнительном изучении распространенности ВЭБ-1 и ВЭБ-2 у больных РНГ и больных другими, не ассоциированными с ВЭБ опухолями полости рта.

Материалы и методы. Для изучения использовали образцы плазмы крови больных РНГ и другими опухолями головы и шеи (ДОГШ), поступивших для обследования и терапии в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Среди больных РНГ встречались два гистологических варианта опухоли — ороговевающий и неороговевающий недифференцированный рак. Последний вариант был представлен случаями, ассоциированными с ВЭБ. Чтобы выяснить, связан ли РНГ в России с 1-м или 2-м типами ВЭБ, образцы плазмы крови больных РНГ изучали на инфицированность обоими типами вируса, далее проводилась гнездовая ПЦР, с помощью последующего гель-электрофореза определяли тип ВЭБ, а полученные данные сопоставляли с результатами

аналогичного тестирования больных ДОПР, не ассоциированных с ВЭБ.

Результаты. У больных РНГ преобладал второй тип вируса (ВЭБ-2 — 59 % против ВЭБ-1 — 41 %). Напротив, у больных ДОПР несколько чаще встречался его 1-й тип (ВЭБ-1 — 54 % и ВЭБ-2 — 46 %). В обоих случаях у больных РНГ и ДОПР различия между процентным содержанием типов вируса были статистически недостоверными.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что генетические особенности популяции и факторы окружающей среды, существенным образом влияя на репликацию ВЭБ, не влияют на выбор персистирующего типа вируса и что, таким образом, ни один из его типов не обладает преимуществом в индукции процесса, приводящего к возникновению РНГ.

ЭКСПАНСИЯ НК-КЛЕТОК КАК ИНСТРУМЕНТ ИММУНОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.И. Лукашина, М.Д. Моллаев, А.В. Посвятенко,
А.В. Кибардин, М.А. Масчан, С.С. Ларин

ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии
и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава
России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1
Контакты: Лукашина Марина Игоревна
mlukashina@mail.ru

Введение. Иммуноterapia наряду с хирургией, химио- и радиотерапией подтвердила свою эффективность в лечении злокачественных опухолей. Одним из направлений иммунотерапии является адаптивный перенос иммунокомпетентных клеток в организм пациента. Для этой цели чаще всего используют Т- и НК-клетки. Иммуноterapia НК-клетками предполагает введение пациенту значительных количеств клеток. До недавнего времени это было ключевым ограничением. В настоящее время разработаны технологии масштабной экспансии НК-клеток.

Материалы и методы. Источником для экспансии НК-клеток являлась периферическая кровь. Выделение моноклеарной фракции клеток проводили в градиенте плотности фикола, а также применяли магнитную сепарацию. Полученную моноклеарную фракцию культивировали в присутствии фидерной линии K562-mIL15-mIL21-4-1BBL в течение 3 нед.

Результаты. В результате культивирования были получены значительные количества НК-клеток: увеличение от исходного количества — от 50 000 до 100 000 раз, содержание НК-клеток в конечной популяции составляло от 80 до 98 %. Оценку функциональной активности полученных клеток проводили в прямом цитотоксическом тесте с флуоресцентной

визуализацией против опухолевых клеточных линий: K562, меланомы, нейробластомы. В цитотоксическом тесте наблюдали 100 % гибель мишеней через 48–72 ч кокультивирования. Кроме того, с помощью проточного цитометрического анализа проводили оценку маркера дегрануляции (CD107a) против клеточной линии K562. При кокультивировании НК-клеток и клеток K562 маркер дегрануляции увеличивался в среднем в 4 раза по сравнению с интактными клетками. Для оценки возможности хранения полученных функциональных НК-клеток их криоконсервировали. Функциональную активность после размораживания проверяли в тестах, аналогичных свежеприготовленным клеткам. Все характеристики сохранялись.

Заключение. Таким образом, разработан и апробирован протокол экспансии и масштабной наработки НК-клеток, пригодных для клинического применения.

КАТИОННЫЕ ПЕПТИДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

А.А. Лушникова¹, Н.А. Королёва¹, О.Г. Ковтун¹,
А.А. Рудакова¹, М.А. Барышникова¹, Г.Б. Смирнова¹,
С.М. Андреев²

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФБГУ «Институт иммунологии» ФМБА РФ; Россия,
115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Лушникова Анна Александровна lan21@yandex.ru

Введение. Разработка молекулярно-направленных препаратов с избирательной противоопухолевой активностью позволяет обеспечить их адресную доставку в опухоли и персонализировать лечение. Дендримерные катионные пептиды (ДКП), близкие по структуре к природным пептидным соединениям, обладают противоопухолевой, иммуномодулирующей, противовирусной активностями и специфично подавляют рост целого ряда неоплазий. Возможно использование ДКП в качестве транспортеров в опухолевые клетки молекул ДНК и РНК, химиопрепаратов, а флуоресцентно меченные ДКП – для мониторинга опухолевого роста.

Цель работы – анализ механизмов индуцированной ДКП гибели опухолевых клеток *in vitro* и на п/к ксенографтах ряда опухолей *in vivo*.

Материалы и методы. Культуры клеток 5 линий протокового рака поджелудочной железы (РПЖ), 2 линий меланомы кожи (МК) и линии Huh-7 гепатокарциномы (ГК), 2 сублиний рака молочной железы (РМЖ), фибробласты человека линии H1036 – контроль. Цитотоксичность 7 Arg/Lys-обогащенных ДКП с молекулярной массой 1–2 кДа изучена

в стандартных МТТ-тестах путем проточной цитометрии и микроскопически с флуоресцентно меченным Cy5*-КП (R8K4K2KAC-NH₂), который с интервалом 2 ч вносили по 0,5–1 мкг/мл в микроячейки Eppendorf с опухолевыми клетками и контролем. Экспрессию генов *NCL/NPM* и кодируемых ими белков анализировали путем ОТ-ПЦР, ИГХ-окрашивания препаратов с фиксированными клетками и вестерн-блоттинга.

Результаты. Определены оценочные функции (scores) для парного докинга и межбелковых взаимодействий с молекулярной динамикой этих процессов (Maestro/Schrödinger Inc., ZDOCK). Выявлены основные клеточные мишени для ДКП – гиперэкспрессированные в опухолевых клетках шаперонные белки нуклеолин/*NCL* и нуклеофозмин/*NPM* и белки-посредники, регулирующие пролиферацию и другие ключевые процессы. Обнаружена избирательная гибель опухолевых клеток (до 85–90 %) по сравнению с нормальными клетками – преимущественно апоптоз, существенное торможение роста п/к мышинных ксенографтов РПЖ, МК и ГК (ТРО 72–87 %). Представляет интерес молекулярно направленный транспорт химиопрепаратов в опухолевые клетки с приобретенной лекарственной устойчивостью с помощью конъюгатов ДКП + цитостатик (доксорубицин, бортезомиб и т. п.).

Заключение. Исследования ДКП позволят разработать новые подходы к комбинированной терапии рака, обосновать применение тестированных ДКП в системной и восстановительной терапии целого ряда онкологических заболеваний.

БИОДЕГРАДИРУЕМЫЙ НАКОЖНЫЙ ПАТЧ ДЛЯ ОТСРОЧЕННОЙ ГЕМОСТИМУЛЯЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

К.И. Макринский¹, Д.В. Соколова^{2,3,6}, Д.В. Филоненко⁴,
Н.Ю. Анисимова^{2,5}, М.В. Киселевский^{2,5}

¹ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии
им. А.Н. Фрумкина РАН»; Россия, 119071 Москва,
Ленинский пр-кт, 31, корп. 4;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;
Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁴ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»; Россия, 111123
Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6;

⁵НИТУ «МИСИС», Россия, 119049 Москва, Ленинский
пр-кт, 4, стр. 1;

⁶Научный центр трансляционной медицины АНО ВО
«Научно-технологический университет «Сириус»; Россия,
354340 Сочи, Олимпийский пр-кт, 1

Контакты: Макринский Кирилл Игоревич
kirmak1999@gmail.com

Введение. Целью данной работы является разработка средства для трансдермального введения гемостимуляторов с целью лечения и предотвращения развития лейкопении после введения цитостатиков.

Материалы и методы. Для получения патчей готовили водный раствор гиалуроновой кислоты с добавлением 12 мкг гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) (филграстим, «Тева», Израиль), который заливали в микроигольную форму и высушивали. В качестве модели были использованы 4 группы мышей линии Balb/c, которым внутрибрюшинно вводили 0,01 мг циклофосамида (эндоксан, Baxter, Германия). Сразу после этого часть мышей обрабатывали G-CSF. На лишенную шерсти кожу животных одной группы накладывали по одному патчу с последующей фиксацией пластырем. Мышам 3-й группы вводили раствор с 12 мкг G-CSF подкожно. Четвертую группу рассматривали в качестве контроля. Через 3 сут у всех мышей забирали кровь для проведения клинического анализа, извлекали селезенки и костный мозг бедренных костей. Морфологию селезенки исследовали с помощью гистологических методов. Пролиферативную активность клеток костного мозга оценивали, определяя концентрацию CD34(+), Ki-67(+)-клеток методом проточной цитометрии.

Результаты. Применение накожных патчей обеспечивало сохранение клеточного состава белой пульпы селезенки, повышение концентрации нейтрофилов и лейкоцитов крови в целом, а также достоверное увеличение содержания CD34(+), Ki-67(+)-клеток в костном мозге в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Введение раствора G-CSF в данном режиме

не приводило к достоверному системному проявлению указанных положительных сдвигов относительно контрольной группы.

Заключение. Было показано, что применение микроигольных патчей сразу после введения цитостатического препарата позволило обеспечить реализацию гемостимулятором филграстимом терапевтического эффекта, который нивелировал развитие лейкопении после введения циклофосамида.

ВЕБ-ПЛАТФОРМА БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ «БИОВИТРИНА»

К.А. Мальсагова, А.С. Букреева, А.Л. Кайшева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»; Россия, 119121
Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8

Контакты: Мальсагова Кристина Ахмедовна
kristina.malsagova86@gmail.com

Введение. Современные биобанки функционируют как сложные структуры, основанные на взаимодействии клиницистов, исследователей, медицинского персонала и специалистов по биоэтике. Система веб-репозиторий биологических образцов «БиоВитрина» предназначена для визуализации информации об имеющихся в организации образцах биологического происхождения (<https://bb.ibmc.msk.ru>).

Материалы и методы. Использованный при разработке набор инструментов включал: PostgreSQL 12, скриптовый язык программирования Python 3.8, Django 3.2.7, Angular 12.2.13, Nginx, Docker 3, Redis 6.

Результаты. Биологические образцы в каталоге систематизированы согласно международной классификации болезней МКБ-10. После выбора наиболее подходящих под научную задачу биообразцов пользователь имеет возможность оформить запрос на их получение. Необходимым условием для получения биологических образцов является последующая публикация результатов экспериментальных исследований в веб-ресурсе «БиоВитрина». Такой обмен аналитическими результатами исследований позволит избежать повторения схожих исследований и способствует сохранению материальных ресурсов.

Заключение. «БиоВитрина» разработана с целью оптимизации инфраструктуры биобанков организаций и обеспечения доступности информации об имеющихся у них биоресурсных коллекциях. Это позволит решить множество вопросов, связанных с использованием различных типов биоматериала как в исследовательских, так и в клинических целях в области персонализированной биомедицины.

Работа выполнена в рамках проекта по созданию
и развитию научных центров мирового уровня
«Цифровой дизайн и персонализированное

здравоохранение» при финансовой поддержке
Министерства образования и науки
Российской Федерации
(соглашение № 075-15-2022-305).

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОНТРОЛЯ ПОДЛИННОСТИ И ВНУТРИВИДОВОЙ КОНТАМИНАЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ

А.А. Мальченкова, Е.Н. Кособокова, В.С. Косоруков
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Мальченкова Анастасия Алексеевна
nastya.malchenkova@yandex.ru

Введение. Обязательным условием организации процесса биобанкирования является стандартизация всех этапов. Высокое качество предоставляемых биоресурсной коллекцией ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России образцов обеспечивается регламентированием процедур подтверждения подлинности и отсутствия контаминации клеточных линий. Нами был выбран метод STR-профилирования для решения поставленных задач, а также для рутинного контроля образца, необходимого на всех этапах его жизненного цикла.

Цель исследования — внедрение стандартной операционной процедуры метода STR-профилирования в работу биоресурсной коллекции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России как ключевого компонента контроля качества образцов.

Материалы и методы. Для получения STR-профилей образцов использовали набор реагентов «COGrDIS ЭКСПЕРТ 26» («Гордиз», Россия), разделение и анализ полученных продуктов амплификации проводили на приборе 3500xL Genetic Analyzer с помощью программного обеспечения GeneMapper 6.0. Сравнение STR-профилей коммерческих клеточных линий проводили с профилями, представленными в таких международных базах данных, как ATCC и DSZM.

Результаты. В рамках инвентаризации коллекции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России получен 21 уникальный профиль и подтверждены профили 20 коммерческих клеточных линий. При выполнении стороннего заказа наблюдался случай значительного изменения профиля клеточной линии НЕК293 относительно референса, представленного в базе данных ATCC, что, предположительно, обусловлено длительным культивированием. В ходе рутинной идентификации для одной из культивируемых клеточных линий была зафикси-

рована потеря гетерозиготности на ранних перевиваемых пассажах, характерная для многих опухолевых линий. При анализе клеточных линий разного происхождения выявлены ошибки идентификации в процессе культивирования (3 линии оказались одного происхождения), подтвержденные полноэкзомным секвенированием.

Заключение. Внедрение в рутинную работу метода STR-профилирования позволило охарактеризовать клеточные линии биоресурсной коллекции, контролировать качество образцов клеток в процессе культивирования, а также выявить изменения и внутривидовую контаминацию на каждом этапе работы с клеточной культурой.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021).

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.Я. Мамедов, И.Ю. Фейдоров
ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»; Россия, 111123
Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6
Контакты: Мамедов Ильгар Ясим оглы tammedov.ilgar@bk.ru

Введение. Пептид-рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) является компонентом современного подхода к лечению метастатических высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Суть метода заключается во внутривенном введении синтетических аналогов соматостатина, несущих радиоактивные изотопы. Данный вид лечения позволяет достигнуть лучшей безрецидивной и общей выживаемости в большинстве случаев, что подтверждено в ряде международных исследований.

Цель — представить результаты лечения больных метастатическими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы (НЭО ПЖ) с применением ПРРТ.

Материалы и методы. Представлены результаты лечения 3 больных в возрасте 50, 51 и 53 лет, среди которых — 2 женщины и 1 мужчина, с верифицированными метастазами высокодифференцированной НЭО ПЖ в печени.

Результаты. У больной 1 (Б1) было выполнено радикальное лечение по поводу НЭО G1 хвоста поджелудочной железы с последующей панкреатэктомией через 16 мес по поводу рецидива НЭО G2 в головке ПЖ, с дальнейшим прогрессированием в области

чревного ствола и метастазами НЭО G1 в печени. У 2 больных (Больной 2 и Больной 3) были диагностированы первично распространенные НЭО G2 ПЖ в теле и хвосте соответственно с метастазами в печени. Все больные получали системную лекарственную противоопухолевую терапию в соответствии с одобренными протоколами. Больной 2 (Б2) давали эвсролимус (10 мг) + ланреотид (120 мг) в течение 13 мес до прогрессирования. Больная 3 (Б3) после удаления первичного очага НЭО G2 в хвосте ПЖ в течение 23 мес получала сунитиниб (37,5 мг) и ланреотид (последние 6 мес) до прогрессирования. Больная 1 (Б1) после прогрессирования получала различные одобренные схемы лекарственного лечения в течение 99 мес с эпизодами стабилизации и прогрессирования. Всем больным в период с 09.2020 года по 09.2022 года проводилась системная радионуклидная терапия Lu^{177} . У Б2 после 2 сеансов отмечался полный ответ со стороны метастазов в печени и частичный ответ со стороны первичного очага, что позволило провести радикальное хирургическое лечение. У Б3 после 6 сеансов Lu^{177} и РЧА очага в печени удалось добиться полного ответа в течение 6 мес. У Б1 после 3 сеансов Lu^{177} зарегистрированы значимый ответ со стороны локорегионального рецидива и полный регресс метастазов в печени.

Заключение. В настоящее время системная радионуклидная терапия Lu^{177} является эффективным методом лечения больных диссеминированными высококодифференцированными НЭО ПЖ, позволяющим значительно увеличить продолжительность жизни. ПРРТ в составе комплексного лечения имеет выраженный противоопухолевый эффект и переносится без значимой токсичности. Однако требуются большая выборка и более длительный период наблюдения для оценки долгосрочной эффективности метода.

БИОСОВМЕСТИМОСТЬ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO* УПРОЧНЕННЫХ СПЛАВОВ ZN-1 %MG И ZN-1 %MG-0,1 %CA, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ МЕТАЛЛОКОНСТРУКЦИЙ В ОНКООРТОПЕДИИ

Н.С. Мартыненко¹, О.В. Рыбальченко¹,
Н.Ю. Анисимова^{1,2,3}, М.В. Шинкарева³, Д.Р. Темралиева¹,
К.М. Новрузов³, Е.А. Лукьянова¹, Е.А. Корнюшенков²,
Д.В. Филоненко⁴, М.В. Киселевский^{2,3}, С.В. Добаткин^{1,3}

¹ФГБУН «ИМЕТ им. А.А. Байкова РАН»; Россия, 119334
Москва, Ленинский пр-кт, 49;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

³НИТУ «МИСИС», Россия, 119049 Москва,
Ленинский пр-кт, 4, стр. 1;

⁴ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»; Россия, 111123
Москва, ш. Энтузиастов, 86, тр. 6

Контакты: Мартыненко Наталья Сергеевна
nataliasmartynenko@gmail.com

Введение. В данной работе проводили исследование биологической активности сплавов на основе цинка, перспективных для онкоортопедии. Сплавы были обработаны равноканальным угловым прессованием (РКУП) для повышения их прочности и способности обеспечить функциональность металлоконструкции при остеосинтезе.

Материалы и методы. В работе исследовали сплавы Zn-1 %Mg и Zn-1 %Mg-0,1 %Ca до и после РКУП, а в качестве модельных систем — клетки крови мышей линии СВА. Проводилась оценка гемолитической активности эритроцитов (4 и 24 ч, 37 °C) и цитотоксичности сплавов относительно мононуклеарных лейкоцитов (24 ч, 37 °C). Также была исследована противоопухолевая цитотоксическая активность на клетках рака яичников человека линии SCOV3 *in vitro* (48 ч, 37 °C).

Результаты. Исследования показали, что РКУП сплавов не приводит к росту гемолитической активности и цитотоксичности относительно клеток крови. Однако контакт со сплавами индуцировал достоверное угнетение метаболической активности клеток рака яичников в сравнении с контролем. При этом РКУП приводило к увеличению данного эффекта (28 vs 49 % и 38 vs 59 % для сплавов Zn-Mg и Zn-Mg-Ca до и после РКУП соответственно).

Заключение. Таким образом, можно сделать вывод о биосовместимости изученных сплавов. Также выявлено, что оба сплава обладали выраженным цитотоксическим воздействием относительно опухолевых клеток линии SCOV3, особенно после РКУП.

Полученные данные указывают на перспективность разработки на основе изучаемых сплавов

медицинских изделий, перспективных, в частности, для онкоортопедии.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-13-00024.

БЕЛОК БЕТА-III ТУБУЛИН ВИЗУАЛИЗИРУЕТ РАННИЕ ЭТАПЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В НОРМАЛЬНОЙ ТКАНИ ОРГАНА-МИШЕНИ

М.А. Маяк^{1,2}, А.А. Башарина¹, Н.С. Сапрыкина¹,
Н.О. Вихлянцева¹, А.Б. Равчеева¹, Т.А. Богуш¹,
В.С. Косоруков¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва,
Ленинские горы, 1

Контакты: Маяк Маргарита Александровна
rita.mayak@yandex.ru

Введение. Опухоль-ассоциированный белок бета-III тубулин (TUBB3) практически не выявляется в нормальных тканях, но высокоэкспрессирован в эпителиальных новообразованиях. Мы предположили, что в случае выявления TUBB3 в визуально нормальной ткани этот белок может визуализировать ранние этапы метастазирования. Экспериментальная проверка гипотезы проведена на модели метастазирующей в легкие опухоли Льюиса.

Материалы и методы. Иммунофлуоресцентная оценка экспрессии TUBB3 в ткани легкого проведена методом проточной цитометрии в разные сроки после подкожной трансплантации опухоли. Использованы антитела: первичные к TUBB3 (ab52623) и вторичные — конъюгированные с DyLight 650 (ab98510). Оценены два показателя экспрессии TUBB3: уровень — доля клеток, экспрессирующих маркер (%); интенсивность — экспрессия маркера в пересчете на клетку (у. е.).

Результаты. 1. В ткани легкого интактных мышей отмечена лишь незначительная фоновая флуоресценция TUBB3, тогда как уже на 11-е сутки после трансплантации опухоли в визуально нормальной ткани легкого выявлена экспрессия TUBB3 с уровнем и интенсивностью экспрессии маркера в 2 и 3 раза выше ($p = 0,03$). 2. На 24-е сутки в легком визуализированы метастатические очаги, в ткани которых уровень и интенсивность экспрессии TUBB3 в 3 и 18 раз выше по сравнению с интактным легким. 3. На 24-е сутки TUBB3 выявлен также в визуально «нормальной» ткани, окружающей метастаз, с уровнем и интенсивностью в 2 и 4 раза выше, чем в ткани интактного легкого ($p = 0,03$).

Заключение. Опухоль-ассоциированный белок TUBB3 может быть использован для формирования

панелей опухолей с разной скоростью метастазирования и для мониторинга молекулярной вовлеченности в опухолевый процесс визуально «нормальной» ткани органа.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение о субсидии № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021) и в рамках НИР № 123021500076—3.

СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НЕОАНТИГЕННЫХ ВАКЦИН

М.В. Миронова, Я.О. Садовская, А.А. Рудакова,
М.А. Барышникова, Д.В. Гусев, Е.Н. Кособокова,
В.С. Косоруков

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24

Контакты: Миронова Мария Владимировна
mv_mironova@ronc.ru

Введение. В настоящее время большой интерес в области лечения онкологических заболеваний вызывает иммунотерапия, основанная на использовании лекарственных препаратов, помогающих иммунной системе распознавать опухолевые антигены и уничтожать опухоли. Создание терапевтических противоопухолевых вакцин на основе синтетических неоантигенных пептидов является одним из наиболее перспективных направлений иммунотерапии.

Материалы и методы. С помощью биоинформатического анализа данных секвенирования опухоли B16-F10 были определены пептидные последовательности, включающие в себя от 16 до 27 аминокислот, обладающие потенциальным противоопухолевым эффектом. Для их получения был выбран твердофазный метод синтеза в автоматическом режиме. Синтез проводили с использованием автоматизированного пептидного синтезатора Intavis “ResPep Sli”. Молекулярную массу и чистоту полученных пептидов подтверждали методом ВЭЖХ-МС. Иммуногенность пептидов изучали методом ELISPOT. Исследование противоопухолевой эффективности проводили на мышах C₅₇Bl/6J с подкожно перевитой меланомой B16-F10.

Результаты. В ходе работы синтезировали 29 неоантигенных пептидов, спрогнозированных с помощью биоинформатического метода, а также уже известные последовательности пептидов SIINFEKL и SVYDFFVWL. Были подтверждены иммуногенность и противоопухолевый эффект пептидов в составе противоопухолевой вакцины.

Заключение. В группах мышей, иммунизированных синтезированными пептидами в составе модели противоопухолевой вакцины, наблюдали торможение роста опухоли и увеличение продолжительности

жизни животных. По результатам исследований отобраны 22 пептида, которые переданы на дальнейшие биологические испытания.

СОЗДАНИЕ ОПУХОЛЕЙ НА МЫШАХ BALB/C КЛЕТКАМИ СОЛИДНОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ КАРЦИНОМЫ 4Т1 И ЕЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ TR57

Е.Ю. Мндлян¹, Д.И. Ржевский², О.И. Пацап²,
Е.И. Ушакова³, Р.И. Атауллаханов³, А.Н. Мурашев²,
И.В. Одинокова¹, Э.Л. Холмухамедов¹

¹ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной
биофизики РАН»; Россия, 142290 Пущино,
ул. Институтская, 3;

²Филиал ФГБУН «Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН»;
Россия, 142290 Пущино, пр-кт Науки, 6;

³ФБГУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России;
Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24
Контакты: Мндлян Екатерина Юрьевна
mndlyanuyu@gmail.com

Введение. Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) является наиболее агрессивным и устойчивым к лечению типом рака у женщин. Актуальным является поиск новых химиотерапевтических агентов для его лечения. Данное исследование направлено на создание модели солидной метастатической карциномы для изучения эффективности противоопухолевой терапии экспериментальным препаратом класса имипридонов — TR57.

Материалы и методы. Для создания модели опухолей суспензию клеток карциномы 4Т1 (ТНРМЖ) вводили подкожно в нареберную область самок мышей BALB/c. Видимые опухолевые образования размером около 3–4 мм появлялись через 9–10 дней после инокуляции; по достижении опухолями размера 4–6 мм начинали внутрибрюшинное введение препарата TR57. На протяжении всего эксперимента, в течение 50 дней, отслеживали динамику роста опухоли и выживаемость, после окончания эксперимента проводили патоморфологический и гистологический анализы.

Результаты. Было показано, что в контрольной группе обработка препаратом TR57 не вызывала общетоксического действия, однако приводила к снижению массы тела животных. В экспериментальных группах с инокулированными опухолевыми клетками обработка TR57 вызывала уменьшение размеров опухолей. По результатам микроскопического обследования органов выявлены уменьшение площади опухолевой ткани и числа опухолевых клеток в первичном опухолевом очаге и уменьшение количества метастазов у животных, получавших препарат TR57, по сравнению с необработанными животными.

Заключение. Полученные результаты позволяют говорить о перспективности дальнейших исследований препарата TR57 для терапии опухолей ТНРМЖ.

*Работа выполнена при поддержке
гранта РНФ 23-25-00160.*

ДЕТЕКЦИЯ МАРКЕРА CD133 В ГЛИОБЛАСТОМЕ ЧЕЛОВЕКА С ПОМОЩЬЮ АПТАМЕРОВ

В.Л. Моисеенко¹, О.М. Антипова¹, С.А. Павлова²,
Л.В. Фаб², Г.В. Павлова², З. А.М. Копылов¹

¹МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва,
Ленинские горы, 1;

²Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии РАН; Россия, 117485 Москва,
ул. Бутлерова, 5А;

³НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко; Россия,
125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16
Контакты: Моисеенко Валерия Львовна
valerian.moiseenko@gmail.com

Введение. Трансмембранный белок CD133 — важный маркер опухолевых стволовых/прогениторных клеток глиобластомы (ГБ). Для детекции CD133 на поверхности клеток используются антитела. В литературе описано несколько ДНК- и РНК-аптамеров («химических антител»), отобранных к CD133. Цель работы заключалась в оценке возможности использования опубликованных РНК- и ДНК-аптамеров для детекции CD133 на клетках линейных культур и клетках пациентов.

Материалы и методы. Оценивали эффективность узнавания нативного CD133 на поверхности клеток 2'F-пиримидин-РНК-аптамерами A15 (15 нт) и B19 (19 нт) и ДНК-аптамером Cs5 (51 нт), содержащими флуоресцентные метки Cy5 или FAM. Детекцию CD133 проводили на линейных клетках Сасо-2, НСТ116 и на клетках первичных культур ГБ человека G01 и Sus методами проточной цитофлуориметрии и конфокальной микроскопии.

Результаты. Показано, что РНК- и ДНК-аптамеры связываются как с клетками линейных культур, так и с клетками пациентов. При этом интенсивность флуоресценции сдвигается сопоставимо при связывании аптамеров A15 и B19 с линейными клетками. Клетки Сасо-2 окрашиваются РНК-аптамерами с меткой Cy5 и ДНК-аптамерами с метками FAM или Cy5 лучше, чем клетки культуры НСТ116, что согласуется с большей экспрессией мРНК CD133 в клетках культуры Сасо-2. Клетки первичных культур по-разному окрашиваются аптамерами.

Заключение. РНК- и ДНК-аптамеры узнают CD133 на линейных клетках, выявляя стволовые/прогениторные клетки. Взаимодействие РНК- и ДНК-

аптамеров с клетками первичных культур опухолей ГБ требует дальнейшего исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Минобрнауки России № 075-15-2021-1343 от 4 октября 2021 года.

ПОИСК КОМБИНАЦИИ ВОРИНОСТАТ/ДОКСОРУБИЦИН, ОБЛАДАЮЩЕЙ СИНЕРГЕТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ НА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Р. Моллаева, Н.Г. Яббаров, М.Б. Сокол,
М.В. Чиркина, Е.Д. Никольская

ФГБУ «Институт биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля РАН», Россия, 119334 Москва,
ул. Косыгина, 4

Контакты: Моллаева Мария Романовна
mollaevamariia@gmail.com

Введение. Применение матриц зависимости Лоеве позволяет оценить синергетический эффект комбинированного лечения препаратами. В настоящем исследовании на основе матриц зависимости рассчитывали оптимальные соотношения вориностата (SAHA) и доксорубина (DOX), обладающие наибольшим синергизмом, и анализировали изменения в механизме гибели опухолевых клеток.

Материалы и методы. Было использовано программное обеспечение SynergyFinder 2.0 для оценки синергизма комбинации SAHA/DOX в отношении опухолевых клеток молочной железы линий HCC-1954, SKBR-3, MCF-7, MCF-7/ADR, MDA-MB-231. Определяли значения IC₅₀ SAHA и DOX, которые затем использовали как исходные для составления матрицы (64 комбинации SAHA/DOX) и получения данных индекса синергизма. Анализ клеточной гибели, уровня глутатиона и фрагментации ДНК проводили с использованием коммерческих наборов с помощью проточного цитофлуориметра.

Результаты. На основе математической модели было выявлено, что комбинация SAHA/DOX проявляла синергизм на клетках HCC-1954, MCF-7/ADR и SKBR-3, которые относятся к HER2-позитивному подтипу. Оптимальное соотношение SAHA/DOX равно 30 к 1 соответственно. Было продемонстрировано, что комбинация SAHA/DOX в указанном соотношении индуцирует больше разрывов в цепях ДНК по сравнению с SAHA и более выражено снижает уровень глутатиона по сравнению с DOX.

Заключение. С помощью математической модели Лоеве было выявлено, что опухолевые клетки, относящиеся к HER2-позитивному подтипу, наиболее чувствительны к терапии комбинацией SAHA/DOX.

Использование математического подхода также позволило выявить оптимальное соотношение SAHA/DOX. Использование SAHA и DOX в комбинации активирует апоптотический и ферроптотический механизмы гибели клеток. Таким образом, комбинация SAHA/DOX представляется перспективной системой для лечения опухолевых заболеваний молочной железы.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00293,
<https://rscf.ru/project/22-25-00293/>*

УСИЛЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДОКСОРУБИЦИНА В ПРИСУТСТВИИ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗ

В.А. Мумятова¹, К.А. Колесова², Б.А. Третьяков¹,
С.Я. Гадомский¹, Н.В. Филатова¹, А.А. Терентьев¹

¹ФИЦ «Проблем химической физики и медицинской химии
РАН»; Россия, 142432 Московская область, Черноголовка,
пр-кт Академика Семёнова, 1;

²ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет»;
Россия, 153025 Иваново, ул. Ермака, 39

Контакты: Мумятова Виктория Александровна
tummyatova@icp.ac.ru

Введение. В настоящее время особую значимость в качестве средств противоопухолевой терапии приобретают ингибиторы гистондеацетилаз (HDAC), в частности, их применяют для усиления чувствительности опухолевых клеток к действию цитотоксических агентов. В связи с этим актуальными являются синтез новых ингибиторов HDAC и разработка подходов комбинированного действия, обеспечивающих снижение доз противоопухолевых препаратов без потери эффективности.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на культурах опухолевых клеток HeLa и HepG2. Исследование ингибирующей активности соединений проводили с помощью наборов Fluorogenic HDAC (1, 3, 6, 8) assay kit (BPS Bioscience, USA). Цитотоксическое действие потенциальных ингибиторов в комбинации с доксорубином (DOX) исследовали с помощью МТТ-теста при разных режимах введения: с 24/48/72 ч предварительной обработкой клеток исследуемыми соединениями перед введением DOX.

Результаты. Исследуемые соединения проявили низкую цитотоксичность для клеток HeLa и HepG2 (более 1 мМ). В концентрации 100 мкМ соединения наиболее эффективно ингибируют активность HDAC3. При комбинированном применении соединений и DOX наблюдается усиление цитотоксического действия DOX только для клеток линии HeLa во всех исследуемых режимах.

Заключение. Исследуемые соединения проявляют ингибирующие свойства по отношению к HDAC3 и специфично для клеток HeLa усиливают противоопухолевое действие доксорубина.

*Работа выполнена при поддержке
Министерства образования и науки РФ
№ АААА-А19-119092390041-5
и гранта РФФИ 20-03-00950 А.*

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ И АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЖЕЛУДКА

Мурат уулу К.

ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2;

ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1»; Россия, 630047 Новосибирск, ул. Залесского, 6

Контакты: Мурат уулу Кутбидин k.murat_uulu@g.nsu.ru

Введение. Ежегодно рак желудка регистрируется более чем у 1 млн человек, у более 600 тыс. из них заканчивается летальным исходом. Проблема эффективного лечения рака желудка остается актуальной до сегодняшнего дня. На момент начала лечения большинство больных имеют запущенные стадии заболевания — III, IV.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе городской клинической больницы № 1 в отделении абдоминальной онкологии, в него включены 30 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет, из них — 23 мужчины, средний возраст — 65 лет, и 7 женщин, средний возраст — 72 года.

Результаты. Предоперационная химиотерапия отмечалась удовлетворительной переносимостью, токсические проявления наблюдались у 6 (20 %) больных. Эметогенные реакции встречались у всех больных, нейтропения I—II степени — у 4 (13,3 %), анемия легкой и средней степени тяжести — у 2 (6,6 %), желудочное кровотечение — у 1 (3,3 %). Непосредственная оценка эффективности НАПХТ: частичный регресс отмечен у 29 (96,6 %) больных. У 1 (6,6 %) больного выявлено прогрессирование. После предоперационной химиотерапии выполнены гастрэктомия + лимфаденэктомия Д2 с наложением межкишечного анастомоза по Брауну 29 (96,6 %) больным. Послеоперационные осложнения выявлены у 3 (10 %) больных: кровотечение — у 1 (3,3 %), анастомозит — у 1 (3,3 %), несостоятельность эзофагоэюноанастомоза — у 1 (3,3 %). Эффективность АПХТ отмечена у 27 больных. У 2 (6,6 %) пациентов в связи с тяжелой переносимостью схема ХТ FLOT заменена на FOLFIRI. Токсические

явления наблюдались у 4 (13,3 %), анемия легкой и средней степени тяжести — у 3 (10 %), нейтропения I—III степени — у 2 (6,6 %). Прогрессирование болезни отмечено у 3 (10 %).

Заключение. Эффективность неоадьювантной ХТ отмечена у 29 (96,6 %) больных с частичным регрессом опухоли. У 1 (6,6 %) больного выявлено прогрессирование заболевания в режиме FLOT. После неоадьювантной химиотерапии выполнены гастрэктомия + лимфаденэктомия Д2 с наложением межкишечного анастомоза по Брауну 29 (96,6 %) больным. В течение одного года эффективность комплексного лечения установлена у 27 (90 %). У 2 (6,6 %) больных в течение 6 мес зафиксировано прогрессирование.

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА *GRATIOLA OFFICINALIS*, ЗАГРУЖЕННОГО В ПОЛИМЕРНЫЕ МИКРОКАПСУЛЫ, НА КЛЕТКИ КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА SK-BR-3 И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ HELA *IN VITRO*

**Н.А. Наволокин^{1,2}, А.Б. Бучарская^{1,2}, М. Ломова²,
Н.В. Полуконова¹, Г.Н. Маслякова^{1,2}**

*¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»
Минздрава России; Россия, 410054 Саратов,
ул. Большая Казачья, 112*

*²ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»;
Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83
Контакты: Наволокин Никита Александрович
nik-navolokin@yandex.ru*

Введение. Ранее нами было установлено, что экстракт *Gratiola officinalis*, полученный авторским способом, обладает противоопухолевой, антикахексической и антиоксидантной активностями, поэтому он перспективен для сопроводительной терапии и реабилитации онкологических больных. Вместе с тем по-прежнему актуальной задачей является поиск способов эффективной адресной доставки в опухолевые клетки новых противоопухолевых препаратов.

Цель работы — оценить противоопухолевое действие экстракта *Gratiola officinalis*, загруженного в полимерные микрокапсулы, на клетки карциномы молочной железы человека SK-BR-3 и рака шейки матки HeLa *in vitro*.

Материалы и методы. Экстракт *Gratiola officinalis* L. был помещен в полиэлектролитные капсулы со средним размером 3–5 мкм, концентрация экстракта *Gratiola officinalis* в суспензии капсул составила 0,18 мг/мл. Экстрактом в капсулах воздействовали на клетки карциномы молочной железы человека SK-BR-3 и клетки рака шейки матки HeLa. Клетки окрашивали йодистым пропидием, акридиновым оранжевым, Hoechst 33258. Определяли количество

погибших клеток, клеток с признаками апоптоза и аутофагосомами.

Результаты. Через 24 ч после воздействия инкапсулированного экстракта *Gratiola officinalis* гибель клеток SK-BR-3 отмечалась в 100 %, в клетках HeLa количество мертвых клеток увеличилось на 34 % по сравнению с контролем. В обеих клеточных культурах при этом увеличивалось количество клеток с апоптозом и уменьшалось — с аутофагосомами.

Заключение. Микрокапсулированный экстракт *Gratiola officinalis* обладает более выраженным противоопухолевым действием на опухолевые клетки, чем чистый экстракт *Gratiola officinalis*, кроме того, он препятствует образованию аутофагосом. Полученные результаты позволяют рассматривать микрокапсулирование как эффективную стратегию доставки экстракта *Gratiola officinalis* к опухолевым клеткам и перспективный способ преодоления защитной аутофагии *in vitro*.

СОЗДАНИЕ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МИКРОРНК ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАЗВИТИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

К. В. Невская¹, А. Г. Першина¹, Д. С. Долгашева²,
М. К. Ибрагимова^{1, 2}, И. А. Цыденова²,
Н. В. Литвяков^{1, 2}, Е. В. Удуг¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

²НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5

Контакты: Невская Ксения Владимировна
nevskeyaksenia@gmail.com

Введение. Согласно современным представлениям начало роста метастаза обусловлено дедифференцировкой опухолевых клеток, что, в свою очередь, опосредовано белковыми продуктами генов стволовости *SOX2*, *MYC*, *OCT*, *NANOG* и других (Litviakov et al., 2020, Ibragimova et al., 2022). Одними из физиологических ингибиторов экспрессии данных генов являются микроРНК. В связи с этим перспективным направлением является разработка препаратов на основе микроРНК — ингибиторов генов стволовости — для предотвращения роста вторичных опухолевых узлов.

Материалы и методы. Исследования выполнены на клеточных линиях рака молочной железы человека — T47D и BT474. Трансфекцию микроРНК мимиков выполняли с использованием метафектена. Экспрессию генов стволовости (*TERT*, *OCT4*, *SMO*, *SNAI2*, *MYC*, *TGFBR1*, *KLF4*, *BMI1*, *VIM*, *FLT3*, *SMAD2*, *KLF1*, *MOB3B*, *LAT*, *LMNB*, *SOX*) оценивали при помощи метода qPCR, профилирование экспрессии генов выполняли с использованием полнотранс-

криптомных микроматриц Clarium S (Affymetrix, USA). Эффективность микроРНК мимиков оценивали по их способности подавлять образование маммосфер дифференцированными (CD44⁺) опухолевыми клетками исследуемых линий после индукции интерлейкином 6.

Результаты. В результате скрининговых исследований были отобраны 3 микроРНК, эффективно ингибировавшие экспрессию генов стволовой пластичности. Добавление смеси данных микроРНК к клеткам линии T47D приводило к снижению количества образующихся маммосфер (в концентрации 25 нМ — на 38,9 %, в концентрации 50 нМ — на 66 %). Аналогичные результаты были получены на клетках линии BT474.

Заключение. Получены твердые липидные наночастицы, содержащие композицию из трех микроРНК, для тестирования в экспериментах *in vivo* на ксенографтах.

Работа выполнена при финансовой поддержке
Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации (соглашение от 29.09.2021
№ 075-15-2021-1073).

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ИНЪЕКЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ГИДРОФОБНОГО СОЕДИНЕНИЯ ИЗ ГРУППЫ ИНДОЛКАРБАЗОЛОВ

Л. Л. Николаева^{1, 2}, А. В. Ланцова¹, Е. В. Санарова¹,
О. Л. Орлова¹, А. В. Оборотов¹, М. В. Дмитриева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Николаева Людмила Леонидовна
alima91@yandex.ru

Введение. ЛХС-1269 — таргетное производное индокарбазола, по своим свойствам относится к гидрофобным соединениям, что затрудняет получение инъекционной лекарственной формы, необходимость создания которой определена в биологических исследованиях. В лаборатории разработки лекарственных форм ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России проведены исследования по созданию модели лекарственной формы на основе ЛХС-1269 для парентерального применения.

Материалы и методы. Субстанция ЛХС-1269 синтезирована в лаборатории химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Для приготовления модельных составов лекарственной формы использовали различные

солюбилизаторы, для ускорения процесса растворения применяли нагревание и перемешивание. Для стабилизации полученных растворов проводили лиофилизацию при различных режимах. Модельные растворы и лиофилизаты оценивали по основным химико-фармацевтическим параметрам: внешнему виду, количественному содержанию, стабильности при хранении, pH и вязкости.

Результаты. После изучения влияния различных солюбилизаторов и растворителей в 30 различных моделях лекарственных форм в качестве основного растворителя выбрали 95 % спирт, но образование истинного раствора наблюдалось только при одновременном растворении в спирте субстанции ЛХС-1269 с одним или несколькими вспомогательными веществами. Наиболее стабильной по химико-фармацевтическим параметрам оказалась модель с поливинилпирролидоном. При разбавлении модельных составов водой для инъекций наблюдалось их помутнение. Применение 0,9 % NaCl, 5 % глюкозы, а также различных буферных растворов не позволило получить стабильный прозрачный раствор. После проведения серии экспериментов в качестве растворителя для разбавления модельных составов выбрали 5 % водный раствор полисорбата 80. Для стабилизации данной модели провели разработку режима лиофилизации. Наиболее эффективным оказался режим с длительным замораживанием и длительным выдерживанием при низкой температуре после включения вакуума.

Заключение. В результате проведенных исследований разработаны состав и технология получения лиофилизированной лекарственной формы ЛХС-1269.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ МК-366.2022.3 «Создание инновационного отечественного лекарственного препарата из класса производных индокарбазола, обладающего мультитаргетным противоопухолевым и антиангиогенным действием».

ИМПЛАНТИРУЕМАЯ БИОДЕГРАДИРУЕМАЯ БИОИНЖЕНЕРНАЯ КОНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ ДОСТАВКИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

К.М. Новрузов¹, Н.С. Мартыненко², Д.В. Филоненко³,
Э.А. Оганисян⁴, Д.С. Соколова⁵, О.В. Рыбальченко²,
Р.Я. Власенко¹, М.В. Киселевский¹, 5, Н.Ю. Анисимова^{1,5}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²ФГБУН «ИМЕТ им. А.А. Байкова РАН»; Россия, 119334 Москва, Ленинский пр-кт, 49;

³ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», Россия, 111123 Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6;

⁴ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1;

⁵НИТУ «МИСиС»; Россия, 119049 Москва, Ленинский пр-кт, 4, стр. 1

Контакты: Новрузов Керям Мурсали оглы nkeryam@gmail.com

Введение. Вследствие низкой таргетированности активированных клеток относительно опухоли при системном введении лимфокин-активированных киллеров (ЛАК) возможно развитие осложнений вследствие их неспецифической цитотоксической активности. Для снижения риска развития осложнений, а также для усиления эффективности было предложено обеспечить локализованное внесение клеток паратуморально.

Материалы и методы. Скаффолд из биodeградируемого сплава магния WE43 после интенсивной пластической деформации в виде тонкого полого стержня длиной 4–5 мм и толщиной 2–3 мм заполняли гелем с 5 000 000 аллогенных ЛАК, который вводили паратуморально мышам линии C57Black/c с привитой меланомой B16 ($n = 5$). Цитотоксичность оценивали по результатам МТТ-цитотоксического теста на клетках линии К-562. Эффект торможения роста опухоли оценивали путем измерения объема опухолевого узла.

Результаты. Индекс цитотоксической активности разработанных образцов *in vitro* составил 54 ± 10 %. Эффект торможения роста опухоли, зафиксированный на 11-е сутки наблюдения, составил 74 ± 10 %.

Заключение. Использование предложенного подхода способно обеспечить направленную транспортировку и длительное выживание клеток, депонированных в гидрогеле в область введения, а также обеспечить реализацию ими пролонгированного местного цитотоксического воздействия клеток-эффекторов на опухолевые клетки путем непосредственного цитотоксического воздействия и активации звеньев врожденного и адаптивного иммунитета пациента.

Исследования выполнены в рамках государственного задания № 075-01176-23-00.

ИМПЛАНТИРУЕМОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЦЕЛЕВОЙ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТА АНТИ-PD-1 ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МЕСТНОГО РЕЦИДИВА ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

К.М. Новрузов¹, Э.А. Оганнисян², Б.Б. Страумал^{3,4},
О.А. Когтенкова³, Д.В. Соколова^{1,5,6}, М.В. Киселевский^{1,4},
Н.Ю. Анисимова^{1,4}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия,
105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1;

³ИФТТ РАН; Россия, 142432 Московская обл.,

Черноголовка, ул. Академика Осипяна, 2;

⁴НИТУ «МИСЦ»; Россия, 119049 Москва,
Ленинский пр-кт, 4, стр. 1;

⁵НИИ молекулярной и клеточной медицины ФГАОУ ВО
«РУДН»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁶Научный центр трансляционной медицины
АНО ВО «Научно-технологический университет «Сириус»;
Россия, 354340 Сочи, Олимпийский пр-кт, 1
Контакты: Новрузов Керям Мурсали оглы
nkeryam@gmail.com

Введение. Известно, что при системном введении препаратов анти-PD-1 часто наблюдаются тяжелые побочные эффекты. Целью работы была разработка устройства для целенаправленного внесения действующего препарата в паратуморальную область.

Материалы и методы. Для получения основы экспериментальных образцов использовали заготовки с ровной поверхностью площадью не менее 1 см² из титанового сплава ВТ6. После шлифовки в них выпиливали отверстия диаметром 1–2 мм, которые плотно заполняли препаратом анти-PD-1. Активность образцов оценивали после 3 сут инкубации с мононуклеарными лейкоцитами крови пациента с метастазами рака молочной железы в бедренную кость, оценивая изменение фенотипа лимфоцитов методом проточной цитометрии и их цитотоксическую активность относительно клеток рака молочной железы линии MCF7 в сравнении с интактным контролем.

Результаты. Цитотоксическая активность клеток, инкубированных с образцами разработанного устройства, достоверно превышала клеточную активность в контроле в 1,5–2,2 раза ($p < 0,05$). Одновременно наблюдали значительные изменения фенотипа лимфоцитов, свидетельствующие о снижении в 2,4 раза экспрессии ингибиторного рецептора PD-1 цитотоксическими Т-лимфоцитами и натуральными киллерами под воздействием контакта с тестируемыми изделиями ($p < 0,05$ в сравнении с контролем).

Заключение. Под влиянием анти-PD-1 происходила блокировка ингибиторных PD-1 рецепторов,

ассоциированных с активированными лимфоцитами, что позволило в полной мере реализовать их противоопухолевый потенциал.

САРКОПЕНИЯ КАК МИШЕНЬ РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОБОЛЬНЫХ

О.А. Обухова, И.А. Курмуков, П.А. Дибирова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Обухова Ольга Аркадьевна
obukhova0404@yandex.ru

Введение. Паранеопластическое влияние опухоли реализуется в глобальную перестройку метаболических процессов, результатом чего становится повышенный распад собственного белка на фоне подавления его синтеза. Возникающая вследствие этого саркопения выступает как достоверно неблагоприятный прогностический фактор. Программы реабилитации в онкологии активно изучаются, и отдельные исследования подтверждают эффективность и безопасность такого лечения. **Цель исследования** — оценить распространенность и возможности коррекции саркопении в онкологии.

Материалы и методы. Проведен поиск исследований в базах данных MEDLINE, PubMed, eLibrary, опубликованных с 2013 по 2023 г., в которых сообщалось о распространенности саркопении у онкологических больных старше 18 лет, ее влиянии на прогноз противоопухолевого лечения и существующих программах реабилитации. Критериями включения были возраст старше 18 лет, наличие онкологического заболевания, оценка саркопении до начала лечения с использованием валидированных методов (КТ, МРТ, двойная рентгеновская абсорбциометрия, биоимпедансометрия), прогностическое значение, методы коррекции саркопении и их эффективность.

Результаты. Отобрана 21 статья. По результатам анализа было выявлено, что распространенность исходной саркопении составила 38,6 %. При раке пищевода и мелкоклеточном раке легкого наблюдалась самая высокая распространенность мышечного истощения. Саркопения, диагностированная до начала лечения, была достоверно и независимо связана с количеством послеоперационных осложнений, осложнений радиотерапии и индуцированной химиотерапией токсичностью, а также с худшей общей и безрецидивной выживаемостью. Эффективным методом коррекции является мультимодальная реабилитация, сочетающая нутритивную поддержку, сопроводительную терапию, лечебную физкультуру и психологическую помощь.

Заключение. Исходная саркопения широко распространена в онкологии и оказывает значительное

влияние на результаты противоопухолевого лечения. Применение мультимодальной реабилитации обладает достаточным потенциалом для уменьшения мышечного истощения и создания благоприятных условий достижения лучших результатов противоопухолевой терапии.

СОЗДАНИЕ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗ

В.Н. Осипов¹, Д.В. Гусев¹, Л.М. Борисова¹,
А.А. Варганиян¹, О.В. Тиньков², А.В. Колотаев³,
Д.С. Хачатрян³

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²Приднестровский государственный университет
им. Т.Г. Шевченко; Молдова, 3300 Приднестровье,
Тирасполь, ул. Мира, 33;

³Национальный исследовательский центр «Курчатовский
институт»; Россия, 123098 Москва, пл. Академика
Курчатова, 1

Контакты: Осипов Василий Николаевич ovn65@yandex.ru

Введение. Гистондеацетилазы (HDAC) являются перспективными мишенями для создания противоопухолевых препаратов. Четыре ингибитора HDAC одобрены для медицинской практики. Целью работы являются дизайн, синтез и оценка биологических свойств новых эффективных ингибиторов гистондеацетилаз для различных изоформ.

Материалы и методы. Для дизайна потенциальных ингибиторов использовались построенные компьютерные QSAR-модели. Синтез соединений проводился с использованием классических методов органической химии и модифицированных методик. Цитотоксическую активность заявляемых соединений определяли с помощью МТТ-теста. Для определения влияния соединений на активность ферментов HDAC люминесцентным методом использовался коммерческий скрининговый набор HDAC-Glo (TM).

Результаты. Разработаны адекватные компьютерные QSAR-модели, позволившие провести виртуальный скрининг и правильно предсказать класс активности новых перспективных соединений. Были синтезированы более 70 соединений из нескольких групп производных хиназолина. Ряд образцов, исследованных на пяти линиях опухолевых клеток, обладают цитотоксической активностью в микромолярном диапазоне. Активность нескольких образцов по отношению к ферменту HDAC6 превышает или сравнима с активностью известного ингибитора HDAC – вориностата. Необходимо отметить высокую селективность соединений к ферменту HDAC6 по сравнению с HDAC1. Полученные соединения также обладают высокой антиангиогенной активностью.

Заключение. В результате работы продемонстрирован рациональный подход для поиска новых ингибиторов HDAC и найдены перспективные соединения, которые могут стать основой для дальнейших исследований в направлении создания эффективных средств, которые могут использоваться в медицине для лечения онкологических заболеваний.

ТЕРАНОСТИКИ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

П.В. Островерхов¹, Н.В. Суворов¹, Д.В. Петрова¹,
Д.Ю. Медведев¹, Д.С. Кожанова¹, Е.А. Плотникова^{1,2},
М.Н. Усачев¹, М.А. Грин¹

¹ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический
университет»; Россия, 119454 Москва, пр-кт Вернадского, 78;

²МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ
радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва,
2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Островерхов Пётр Васильевич
ostroverhov@mirea.ru

Введение. Для создания ФС 3-го поколения существуют различные подходы, одним из которых является иммобилизация фотоактивных пигментов на поверхности наночастиц (НЧ). Последние, как известно, способны выступать в роли транспортеров для лекарственных препаратов и биоактивных молекул, которые, будучи загруженными в НЧ, удерживаются в зоне интереса за счет EPR-эффекта. Кроме транспортной функции НЧ играют роль функциональной платформы для создания диагностических и терапевтических средств. Также в настоящее время в клинической практике для увеличения результативности противоопухолевого лечения активно применяют комбинированную терапию, которая включает использование двух различных методов воздействия на опухоль – химиотерапию и ФДТ. Комбинация цитотоксического агента и ФС в одной молекуле реализует синергический противоопухолевый эффект, преодоление множественной лекарственной устойчивости и снижение терапевтических доз препарата, что как следствие приводит к уменьшению побочных эффектов.

Материалы и методы. В работе были использованы фотосенсибилизаторы на основе природных хлоринов, цисплатин, антрациклиновые антибиотики и магнитные НЧ. Полученные соединения были изучены комплексом физико-химических методов анализа.

Результаты. В данной работе нами были получены наноконструкции на основе ¹³¹-аминоалкилкарбамоильных производных бактериохлорина и магнитных НЧ и разработан метод введения фрагмента цисплатина

в структуру природных хлоринов. Эффективность полученных тераностиков была показана входе испытаний *in vitro* и *in vivo*.

Заключение. В работе была показана перспективность комбинирования ФДТ с другими терапевтическими и диагностическими методами.

ЭФФЕКТОРНЫЕ ЛИМФОЦИТЫ С HER2-СПЕЦИФИЧЕСКИМ РЕЦЕПТОРОМ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЛАНОМЫ

Н.А. Персиянцева¹, М.А. Замкова¹, П.О. Шатунова^{1,2,3},
И.О. Чикилева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова»; Россия, 105064
Москва, Малый Казенный пер., 5А;

³ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава
России (Сеченовский Университет); Россия, 119435
Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр. 4

Контакты: Чикилева Ирина Олеговна irinatchikileva@mail.ru

Введение. Опухоль-ассоциированный антиген (ОАА) HER2 представлен на поверхности солидных опухолей самых различных локализаций (молочная железа, яичники, легкие, костная ткань и т.д.). Присутствует данный антиген также на поверхности около 3 % злокачественных меланом. Таким образом, HER2-специфические CAR-лимфоциты могут оказаться эффективны для терапии подобных меланом, что было протестировано нами в моделях HER2⁺-меланом *in vitro*.

Материалы и методы. Нами был создан ряд конструкций CAR к ОАА HER2 с разными рецепторными доменами: 1) Генно-инженерный одноцепочечный антигенсвязывающий участок моноклональных HER2-специфических антител. 2) Комплекс таргетного препарата трастузумаба с CAR на основе низкоаффинного рецептора иммуноглобулинов G CD16. Были использованы сигнальные участки CAR 3-го поколения (OX40, CD28, CD3 ζ). Конструкции CAR были клонированы в векторы для временной и постоянной экспрессии в клетках млекопитающих (pMax-Cloning (Lonza), MIGR, Lenti-PGK-Blast (Addgene)). Модификацию человеческих активированных лимфоцитов осуществляли путем либо спинокуляции, либо нуклеофекции. Цитотоксическую активность определяли в МТТ-тесте по лизису HER2⁺-линий меланом с низкой (МТР) и высокой (Mel-IL) экспрессией. Экспрессия HER2 была показана путем проточной цитометрии со специфическими антителами.

Результаты. В результате исследования была показана значительная цитотоксическая активность

HER2-специфических CAR-эффекторов в отношении обеих линий меланомы (40–70 %). Аналогичные данные были получены в доклиническом исследовании Forsberg E.M.V. et al.

Заключение. Таким образом, HER2-специфические CAR-лимфоциты потенциально могут использоваться для лечения HER2-позитивной злокачественной меланомы.

ДОСТАВКА МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ В ОПУХОЛЬ

А.Г. Першина^{1,2}, Е.С. Хмелевская¹, Л.В. Ефимова¹,
А.М. Демин³, В.П. Краснов³

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский
университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск,
Московский тракт, 2;

²НИ ТПУ; Россия, 634050 Томск, пр-кт Ленина, 30;

³Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
УрО РАН, Россия, 620108 Екатеринбург,
ул. С. Ковалевской, 22

Контакты: Першина Александра Геннадьевна allysy@mail.ru

Введение. Наночастицы – перспективные носители, способные изменять фармакокинетику противоопухолевого препарата, позволяющие контролировать их накопление в опухоли (например, методом МРТ) и управлять их поведением *in vivo* (например, за счет движения по градиенту магнитного поля, разогревания переменным магнитным полем). Несмотря на успешное клиническое использование ряда нанолечей, понимание внутренних процессов, протекающих после введения наночастиц в организм, на сегодняшний день весьма ограничено, а механизмы проникновения наночастиц в опухоль и воздействие наночастиц на разные популяции клеток внутри опухоли малоизучены.

Материалы и методы. В работе исследовали магнитные наночастицы оксида железа (МНЧ), модифицированные силоксановой оболочкой и полиэтиленгликолем, без и конъюгированные с нацеливающим пептидом рНЛР. Эксперименты выполняли на мышках линии Balb/c с экспериментальной опухолью молочной железы 4Т1. Распределение МНЧ в опухоли после внутривенного введения исследовали методом иммунофлуоресцентного анализа, методом проточной цитометрии клеточных суспензий опухоли и методом секвенирования единичных клеток.

Результаты. Выявлено, что эндотелиальные клетки играют большую роль в проникновении МНЧ в опухоль. Установлено, что в опухоли МНЧ накапливаются преимущественно в макрофагах. Показано, что модификация пептидом рНЛР увеличивает эффективность проникновения МНЧ в опухолевые клетки, эндотелиоциты и фибробласты. Поглощение

МНЧ клетками опухоли и опухолевого микроокружения приводит к изменению их экспрессионного профиля.

Заключение. Полученные данные о влиянии МНЧ на клетки опухоли и опухолевого микроокружения могут быть использованы для повышения эффективности противоопухолевой терапии.

ИЗУЧЕНИЕ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ НА АППАРАТЕ ГАММА-НОЖ

А.А. Пиневи^{1,2}, Н.Л. Варгания¹, А.В. Карташев¹,
Л.Н. Киселева¹, И.И. Бодэ², Т.Е. Понежа¹, В.Е. Макаров¹,
М.П. Самойлович^{1,2}

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии
и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова»;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, 70;

²Санкт-Петербургский государственный университет;
Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9
Контакты: Пиневиц Агния Александровна
agniapinevich@gmail.com

Введение. Одним из современных методов лечения больных с опухолями головного мозга является радиохирургическое облучение с помощью установки Гамма-нож. Глиобластомы характеризуются крайней гетерогенностью индивидуальных опухолей и клеточного состава каждой опухоли.

Материалы и методы. Линии глиобластом A172, R1, T2 и T98G подвергали однократному облучению на аппарате Гамма-нож в дозах 6–15 Гр. В течение последующего месяца исследовали ростовые характеристики облученных клеток и оценивали активность генов, отвечающих за прогрессию опухолей.

Результаты. Исследованные линии глиобластом демонстрировали высокую гетерогенность ответа на облучение. ЛД100 для линии A172 составляла 10 Гр, для глиобластомы R1 — 12 Гр. В культурах этих линий после облучения в дозах, близких к летальным, фаза массовой клеточной гибели занимала 14 сут, после чего возобновлялась пролиферация одиночных резистентных клеток. В результате в течение следующих 2 нед численность популяций восстанавливалась до исходных параметров. В линиях T98G и T2 при увеличении дозы облучения свыше 15 Гр не удалось достигнуть гибели всей клеточной популяции. В культурах при этом сохранялись непролиферирующие крупные полиплоидные клетки, обладавшие высокой метаболической активностью. Эти клетки, называемые дремлющими, сохраняли жизнеспособность в течение месяцев, не возобновляли пролиферацию, но проявляли высокую экспрессию ряда генов, продукты которых способны воздействовать на микроокружение опухолей.

Заключение. Исследование радиочувствительности клеток, облученных на аппарате Гамма-нож, позволяет *in vitro* оценить появление резистентных к действию облучения клеток, ответственных за рецидивирование. Понимание разнообразия и биологии резистентных клеток позволит найти способы их элиминации.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава РФ.

ПЕРСПЕКТИВА ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОЧАСТИЦ ОКСИДА ТАНТАЛА В БИОСТЕКЛЕ ДЛЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

О.С. Плотникова^{1,3}, В.И. Апанасевич¹, М.А. Медков²,
Д.Н. Грищенко², И.В. Панкратов³

¹ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России; Россия, 690002
Владивосток, пр-кт Острякова, 2;

²ИХ ДВО РАН; Россия, 690022 Владивосток,
пр-кт 100-летия Владивостока, 159;

³ГБУЗ ПКОВ; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59
Контакты: Плотникова Ольга Сергеевна
radiolog2906@gmail.com

Введение. Один из основных используемых методов лечения опухолей — лучевая терапия. Однако только часть энергии ионизирующего излучения поглощается опухолью, остальная рассеивается в здоровых тканях, оказывая на них негативное влияние. Актуален поиск эффективных методов улучшения лечения методом лучевой терапии.

Цели исследования — экспериментальное подтверждение торможения перевиваемой животным опухоли, подтверждение действия композиционного материала, состоящего из Bioglass 45S5 с включением CaT2O5 в качестве радиомодифицирующего агента.

Материалы и методы. Эксперимент *in vivo* проводился на 28 мышах, которым под кожу задней правой лапы перевивали опухоль: 500 000 клеток/мышь аденокарциномы Эрлиха в физиологическом растворе. После этого животных разделили на две группы, отличающиеся способом лечения опухоли. Группа 1 — через 10 дней локально, на область опухоли, проводили облучение. Группа 2 — через 10 дней локально, в область опухоли, вводили 0,3 мл экспериментальной суспензии с последующим облучением СОД 20 Гр ионизирующего излучения. Дальнейшее наблюдение за животными проводилось в течение 63 дней — до естественной смерти последнего животного.

Результаты. В результате исследования было установлено, что в группе 1 медиана выживаемости составила 11 дней, а в группе 2 — 39 дней. В ходе настоящего исследования установлено, что применение стеклокерамики, содержащей микрочастицы CaTa₂O₅,

позволяет более эффективно проводить лечение злокачественных новообразований.

Заключение. Проведение лучевой терапии представленным способом позволит решить 3 вопроса: 1) значительно улучшить локальный контроль над опухолевым ростом; 2) снизить лучевую нагрузку на окружающие зону операции ткани; 3) визуализировать зону облучения за счет рентгеноконтрастности препарата.

ИЗУЧЕНИЕ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА SARS COV-2 У ПАЦИЕНТОВ С Фолликулярной лимфомой В ПРОЦЕССЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Е.А. Погодина¹, А.В. Лобов¹, П.И. Иванова¹,
Е.Е. Блинова², Е.С. Нестерова², И.Ж. Шубина³

¹ООО «Экзакт Лабс»; Россия, 117246 Москва, Научный проезд, 20, стр. 2;

²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24

Контакты: Погодина Екатерина Александровна
ekaterina.pogodina@exactelabs.com

Введение. Пациенты с лимфомами подвержены особому риску неблагоприятного исхода COVID-19.

Цели исследования — оценка иммунного ответа пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ) на COVID-19 и оценка динамики гуморального и клеточного иммунитета пациентов с ФЛ в курсе химиотерапии ритуксимабом.

Материалы и методы. Были собраны данные исследования IgG к SARS-CoV-2 для 555 здоровых добровольцев (296 женщин и 259 мужчин 18–60 лет), перенесших легкую форму COVID-19, не вакцинированных. Также проводится оценка Т-клеточного и гуморального антиковидного ответа у пациентов с ФЛ. Обследованы 9 пациентов (6 женщин и 3 мужчины 30–71 года). Исследование IgG к RBD-домену SARS-CoV-2 (ИХЛ, Abbott Architect, США) и Т-клеточного ответа на SARS-CoV-2 (ELISPOT, Тигра-Тест, «Генериум», РФ) проводили у всех (9/9) до лечения, а у 5/9 — также после 4 курсов терапии (режимы полихимиотерапии с введением ритуксимаба в 0-й день каждого курса).

Результаты. Уровень IgG к SARS-CoV-2 у пациентов с ФЛ снижается после химиотерапии. До лечения уровень антител у пациентов был от 410 до 5680 BAU/ml при среднем значении для здоровых добровольцев 694,5 BAU/ml, а после лечения снизился (от 157 до 596 BAU/ml). Т-клеточный ответ у пациентов с ФЛ увеличивался: среднее количество спотов в панели № 1 (пептиды белка S) увеличилось с 0–25 до 8–39, в панели № 2 (пептиды белков N, M

и пр.) — с 0–34 до 9–102 спотов, меняясь с отрицательного на положительный результат.

Заключение. Уровень гуморального иммунного антиковидного ответа у пациентов с ФЛ и здоровых добровольцев сопоставим. На небольшой группе пациентов с ФЛ было показано снижение гуморального и увеличение Т-клеточного ответа при противоопухолевой терапии. Проведенное исследование имеет ограничение ввиду небольшого количества пациентов, предполагается продолжение исследования.

СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХЛОРОФИЛЛА А: ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

В.А. Погорилый, В.И. Ефимова, А.Р. Романенко,
Д.М. Ефимова, М.А. Грин

ФГБОУ ВО «МИРЭА — Российский технологический университет»; Россия, 119454 Москва, пр-кт Вернадского, 78

Контакты: Погорилый Виктор Алексеевич

pogorilviktor@gmail.com

Введение. Серосодержащие производные хлоронового и бактериохлороинового ряда обладают прооксидантным действием, приводящим опухолевые клетки к окислительному стрессу, за счет которого увеличивается эффективность противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В работе были использованы производные бактериопурпурина (БП), для модификации которого использовали коммерчески доступные реактивы. Структуры соединений подтверждены современными физико-химическими методами анализа. В исследованиях *in vitro* фотоиндуцированную цитотоксичность оценивали по выживаемости опухолевых клеток как визуально (с помощью инвертированного микроскопа), так и с помощью МТТ-теста. Кинетику накопления в опухоли и фотоиндуцированную токсичность изучали на мышах-опухоленосителях с привитой подкожно саркомой S37.

Результаты. Впервые получен ряд серосодержащих производных на основе природного БП и предложен механизм их действия на антиоксидантную систему опухолевых клеток. Исследования *in vitro* на линии клеток HeLa показали увеличение фотоиндуцированной цитотоксичности у серосодержащих производных от 2 до 7 раз по сравнению с исходным пигментом. На животных-опухоленосителях были показаны увеличение контрастности флуоресценции в опухоли по сравнению со здоровой тканью в 1,2–4 раза и (как следствие) более высокая фотодинамическая эффективность по сравнению с исходным БП.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности разработки серосодержащих ФС для противоопухолевой ФДТ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект FSFZ-2023-0004).

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ОЛАПАРИБА У ПАЦИЕНТОК С МУТАЦИЕЙ ГЕНОВ *BRCA1/2* ПРИ ПЛАТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНОМ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ И ПРОГРЕССИРУЮЩЕМ HER2-НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.С. Подгайная¹, С.В. Сидоров^{1,2}, А.И. Акулова¹, И.В. Зорькина², А.В. Тархов², К.А. Круглова²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» – Институт медицины и психологии им. В. Зельмана; Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2;

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1»; Россия, 630047 Новосибирск, ул. Залесского, 6
Контакты: Подгайная Валерия Сергеевна
v.alekseeva@g.nsu.ru

Введение. Наличие в опухоли мутации генов *BRCA1/2* определяет наследственную предрасположенность к раку яичников (РЯ) и раку молочной железы (РМЖ), выделяет таких пациенток в особую подгруппу нуждающихся в персонализированном подходе к лечению. Олапариб – PARP-ингибитор, таргетный препарат, механизм действия которого направлен на остановку репарации однонитевых разрывов ДНК, блокируя герминальную или соматическую мутацию в генах *BRCA1/2*.

Материалы и методы. Объект исследования: 12 больных платиночувствительным распространенным РЯ, 8 больных прогрессирующим HER2-негативным РМЖ. Сформированы 4 группы. Первая группа – 6 пациенток с диагнозом «РЯ», мутацией *BRCA1/2*, получающие олапариб по 300 мг 2 раза в сутки; 2-я группа – 6 пациенток с диагнозом «РЯ», мутацией *BRCA1/2*, получающие химиотерапию (ХТ) (DC; TP; GC); 3-я группа – 4 пациентки с диагнозом РМЖ, мутацией *BRCA1/2*, получающие олапариб по 300 мг 2 раза в сутки; 4-я группа – 4 пациентки с диагнозом «РМЖ», мутацией *BRCA1/2*, получающие ХТ (винорелбин; эрибулин). Критерии оценки эффективности: время до прогрессирования, медиана выживаемости. Критерии включения: пациентки с прогрессирующим платиночувствительным распространенным РЯ и прогрессирующим HER2-негативным РМЖ с мутацией генов *BRCA1/2*, I–IV ст. Критерии исклю-

чения: отсутствие мутации в генах *BRCA1/2*, отсутствие в лечении адъювантной или неoadъювантной ХТ.

Результаты. Из 20 больных платиночувствительным распространенным РЯ были выявлены мутации генов *BRCA1/2* у 12 пациенток (60 %), из 20 больных прогрессирующим HER2-негативным РМЖ – у 8 пациенток (40 %). Среди больных РЯ, получающих олапариб, у 5 пациенток (83 %) наблюдается стабилизация процесса, у 1 (17 %) – прогрессирование заболевания. Время до прогрессирования составило 10 мес. Среди больных РЯ, получающих ХТ, у 6 пациенток – прогрессирование заболевания (100 %). Время до прогрессирования – 7 мес. Среди больных РМЖ, получающих олапариб, у 2 пациенток (50 %) – стабилизация процесса, у 2 пациенток (50 %) – прогрессирование заболевания. Время до прогрессирования – 4,5 мес. Среди больных РМЖ, получающих ХТ, у 4 пациенток (100 %) – прогрессирование заболевания. Время до прогрессирования – 4,5 мес. На сегодняшний день медиана выживаемости пациенток не достигнута.

Заключение. Таким образом, у пациенток с диагнозами «платиночувствительный распространенный РЯ» и «прогрессирующий HER2-негативный РМЖ» применение олапариба оказалось более эффективным, чем ХТ.

В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С В-КЛЕТОЧНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ ПОВЫШЕНО КОЛИЧЕСТВО МОНОЦИТОВ CD14⁺/IDO⁺ ПО СРАВНЕНИЮ СО ЗДОРОВЫМИ ДОНОРАМИ

А.В. Пономарев¹, З.А. Соколова¹, Ю.Б. Черных², Т.Е. Бялик¹, О.Р. Журавлёв², П.В. Царапаев¹, Т.А. Митина², М.А. Барышникова¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, Москва 115522, Каширское ш., 24;

²ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

Введение. В литературе имеются данные о повышении количества иммуносупрессивных популяций клеток в периферической крови пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) по сравнению с нормой. Также отмечено, что количество моноцитарных MDSC (Myeloid-derived suppressor cells), экспрессирующих иммунорегуляторный фермент IDO (Indoleamine 2,3-dioxygenase), увеличивается у пациентов с ХЛЛ по сравнению с нормой. Ингибирующее действие IDO на Т-клетки связано с истощением незаменимой аминокислоты триптофана и образованием иммуносупрессивных метаболитов

триптофана в результате этого процесса. Нами обнаружено увеличение количества экспрессирующих IDO-клеток для всех моноцитов периферической крови у пациентов с ХЛЛ. Возможно, данные клетки могут способствовать уклонению опухоли от иммунного надзора наряду с другими механизмами.

Материалы и методы. Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» и было одобрено этическими комитетами указанных учреждений. Пациенты и здоровые добровольцы подписали информированное согласие. Образцы периферической крови были взяты у 28 не-леченых пациентов с ХЛЛ. Контрольную группу составили 7 здоровых добровольцев схожей возрастной группы. Выделение мононуклеаров периферической крови производилось на фиколе. С помощью проточной цитометрии на приборе FACS Canto II определяли количество клеток CD14⁺/IDO⁺ от всех CD14⁺-моноцитов.

Результаты. Медианы значений количества клеток CD14⁺/IDO⁺ составляют 6,4 % в норме и 15,5 % при ХЛЛ. Обнаруженные различия были статистически значимы, $p = 0,0355$.

Заключение. Количество изучаемых иммуносупрессивных клеток CD14⁺/IDO⁺ в периферической крови у пациентов с ХЛЛ увеличено по сравнению с нормой.

ПРИРОДНЫЕ ХЛОРИНЫ КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ В ТЕРАПИИ РАКА

А.А. Попов, Н.С. Кирич, А.П. Шелягина, Д.А. Минаков,
Е.В. Сущенко, М.А. Грин

ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет»; Россия, 119454 Москва, пр-кт Вернадского, 78
Контакты: Попов Александр Александрович
alexander.p.tmb@gmail.com

Введение. Одним из методов лечения онкологических заболеваний является фотодинамическая терапия (ФДТ), которая заключается в применении фотоактивных веществ — фотосенсибилизаторов (ФС), при облучении светом превращающих внутриклеточный кислород в его активные формы, что приводит к гибели опухоли. Основными преимуществами ФДТ являются неинвазивность, снижение побочных эффектов и меньшая стоимость в сравнении с другими методами лечения. Использование ФДТ совместно с химиотерапией показало высокую эффективность в исследованиях *in vitro*, *in vivo* и в клинической практике. Такой комбинированный подход к терапии позволяет достичь лучших результатов по сравнению с каждым из методов в отдельности благодаря синергетическому эффекту.

Материалы и методы. Исходные хлорины получали из природного хлорофилла, который выделяли методом экстракции из сине-зеленой водоросли *spirulina platensis*. Бромпроизводное терпиридина получали синтетическим путем по известной методике.

Результаты. В ходе работы была разработана методика получения и осуществлен химический синтез конъюгата N-гидроксипурпуринимида с терпиридином. Структура соединения была подтверждена физико-химическими методами анализа. На основе вышеупомянутого конъюгата было получено комплексное соединение с платиной, которое представляет собой аналог цисплатина с объемным и стерически затрудненным хлориновым лигандом. В дальнейшем планируется проведение биологических исследований полученного соединения.

Заключение. Было показано, что на основе природных хлоринов возможно создание соединений, способных выполнять роль как ФС, так и химиотерапевтического агента. Такие соединения позволят проводить комбинированную ФДТ с химиотерапией для достижения наибольшей эффективности в лечении онкологических заболеваний.

РАЗРАБОТКА И КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК ЛАПАТИНИБА

Я.А. Поскедова¹, А.В. Оборотов²

¹ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Поскедова Яна Алексеевна
yana.poskedova@outlook.com

Введение. Лапатиниб является высокоселективным ингибитором тирозинкиназы и применяется для терапии наиболее агрессивной формы рака молочной железы, вызванной гиперэкспрессией рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (ErbB2 (HER2/neu)). В настоящий момент на первый план выходит разработка эффективного и безопасного дженерика лапатиниба.

Цель исследования — разработка оптимальных технологических условий для производства таблеток лапатиниба и комплексная оценка качества полученного дженерика.

Материалы и методы. Для производства лекарственной формы лапатиниба (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) применяли метод влажного гранулирования. Для оценки качества полученных таблеток проводили тест «Растворение», определяли однородность дозирования и однородность массы. Количество лапатиниба в таблетках определяли спектрофотометрически. Для подтверждения эквивалентности

оригинального препарата (тайверб) и разработанного дженерика лапатиниба проведен тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР).

Результаты. Экспериментально установлено, что получение таблеток лапатиниба методом прямого прессования невозможно, так как смесь для таблетирования, состав которой воспроизведен по прописи оригинального препарата, не обладает необходимыми технологическими характеристиками (текучесть — 0 г/сек, насыпная плотность — 0,198 г/мл³). Таблетки, полученные с использованием метода влажной грануляции, выдерживали испытание по показателям однородности дозирования и однородности массы. Высвобождение лапатиниба в среду растворения при проведении теста «Растворение» составляло более 85 % для каждого измерения ($n = 12$) во временной точке 30 минут. При проведении ТСКР доказана эквивалентность препаратов в среде контроля качества (фактор подобия $f_2 = 53,66$), а также в буферных растворах со значением pH 1,2 ($f_2 = 87,78$) и 4,5 ($f_2 = 68,94$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о возможности масштабирования процесса производства таблеток лапатиниба для серийного выпуска препарата.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ БЕТА (ERβ) В ПРОГНОЗЕ АГРЕССИВНОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ)

П.Д. Поцелуева^{1,2}, Т.А. Богун¹, А.А. Башарина¹,
А.Б. Равчеева¹, Н.О. Вихлянцева¹, В.С. Косоруков¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва,
Ленинские горы, 1

Контакты: Поцелуева Полина Денисовна
apppologe@gmail.com

Введение. ERβ — это важный биологический регулятор и мишень антиэстрогенов, однако, в отличие от ERα, их значимость в прогнозе РМЖ остается неопределенной.

Цель исследования — выявление прогностической значимости ERβ при сравнительной оценке уровня и частоты встречаемости экспрессии ERβ в группах с благоприятным и неблагоприятным прогнозами РМЖ по показателю экспрессии маркера пролиферативной активности опухоли Ki-67.

Материалы и методы. Количественно иммунофлуоресцентным методом и проточной цитометрией оценен уровень экспрессии ERβ в 68 хирургических образцах РМЖ (% клеток, экспрессирующих маркер).

Использовали первичные антитела к ERβ (клон 14C8, ab288) и вторичные, конъюгированные с DyLight650 (ab98729). Уровень экспрессии Ki-67 исследован рутинно иммуногистохимическим методом. Статистический анализ проведен методами ранговой корреляции Спирмена, χ^2 и доверительных интервалов. Проведена оценка различий в уровне экспрессии ERβ в прогностически благоприятной и неблагоприятной группах по уровню экспрессии Ki-67 — ≤ 20 % и > 20 %.

Результаты. Высокая экспрессия ERβ (выше показателя, близкого к медиане, — > 50 %) чаще выявлялась в прогностически благоприятной группе по экспрессии Ki-67 (< 20 %), чем в неблагоприятной, — 41 % vs 18 %, $p = 0,02$. Иными словами, частота выявления высокой экспрессии ERβ в группе с благоприятным по сравнению с неблагоприятным прогнозом по Ki-67 более чем в 2 раза выше. При этом уровень экспрессии ERβ не коррелирует со значением Ki-67 ($r = -0,16$; $p > 0,05$).

Заключение. Высокий уровень ERβ (> 50 %) можно рассматривать как благоприятный фактор прогноза РМЖ и наряду с другими молекулярными и клиническими характеристиками опухоли использовать для индивидуального прогнозирования агрессивности течения болезни.

Поддержано Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение о субсидии № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021) и в рамках НИР № 1022040600453-9-3.2.21; 3.4.2.

ГИБРИДНОЕ СОЕДИНЕНИЕ B6NO ПРОЯВЛЯЕТ АНТИОКСИДАНТНЫЕ, NO-ДОНОРНЫЕ, КАРДИО- И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРИ ДЕЙСТВИИ ВЫСОКИХ ДОЗ ЦИСПЛАТИНА IN VIVO

Т.Р. Приходченко, А.А. Балакина, В.И. Амозова,
Д.В. Мищенко

ФИЦ «Проблем химической физики и медицинской химии
РАН»; Россия, 142432 Московская область, Черноголовка,
пр-кт Академика Семёнова, 1

Контакты: Приходченко Татьяна Романовна
t_prikhodchenko@list.ru

Введение. Часто используемые в практике высокие дозы противоопухолевых препаратов приводят к усилению токсического действия, в том числе и на здоровые клетки и ткани. В первую очередь активизируется генерация активных форм кислорода (АФК) и усиливаются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительного стресса. **Целью работы** было выявление антиоксидантных, NO-донорных, кардио- и гепатопротекторных свойств нового гибридного соединения B6NO.

Материалы и методы. В экспериментах *in vitro* использовали неопухолевые (Vero) и опухолевые (HepG2) клетки. Внутриклеточное накопление АФК определяли с помощью флуоресцентного красителя DCFH-DA. Для определения уровня внутриклеточного накопления NO использовали краситель DAF-FM DA. Исследование цитотоксичности проводили с помощью МТТ-теста. Влияние на ПОЛ *in vivo* оценивали по изменению накопления малонового диальдегида в гомогенате сердца. Влияние цисплатина (ЦП) в комбинации с B6NO на биохимические показатели в сыворотке крови животных проводили с помощью биохимического анализатора BioChem Analette. Животные были получены из УНУ «Питомник и виварий ФИЦ ПХФ и МХ РАН».

Результаты. Показано, что B6NO является малотоксичным соединением и снижает содержание АФК до контрольного уровня в нормальных клетках Vero в условиях индукции окислительного стресса трет-бутилгидроксипероксидом, тогда как на опухолевых клетках HepG2 этот эффект был значительно слабее. Выявлено, что B6NO вызывает внутриклеточное накопление NO в нормальных и опухолевых клетках. Было показано, что B6NO проявляет кардио- и гепатопротекторную активность после токсического воздействия высоких доз клинического цитостатика ЦП *in vivo*.

Заключение. Показано, что новое гибридное соединение B6NO является малотоксичным, проявляет антиоксидантные свойства и обладает кардио- и гепатопротекторными свойствами, снижая токсические повреждения, вызванные применением высокой дозы ЦП.

*Работа выполнена при поддержке
Министерства образования и науки РФ
№ АААА-А19-119071890015-5,
№ АААА-А19-119071890015-6.*

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ МОНИТОРИНГА И ПЕРСОНИФИКАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

В.И. Прохорова, С.А. Красный, Т.П. Цырь, Л.А. Державец, О.В. Готыко, Ю.Н. Грачев, Е.И. Белевич, Н.А. Мавричева, О.А. Грицкова

*РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова; Республика Беларусь,
223040 Минский р-н, аг. Лесной
Контакты: Прохорова Вioлетта Игоревна
Vprohorova@mail.ru*

Введение. Показателями биологической активности опухоли и ее метастатического потенциала

является ряд клеточных и молекулярных маркеров, влияющих на приобретение опухолевыми клетками высокой инвазивной и метастатической способности. Выбор оптимального сочетания молекулярных и клеточных факторов может быть использован для определения вероятности опухолевой прогрессии и возможности их применения для индивидуального подхода к тактике лечения и мониторингу.

Материалы и методы. В исследование включены 167 пациентов с глиобластомами, 92 — с астроцитомами и 33 — с олигоастроцитомами (Grade I–IV). Проанализированы уровни в крови VEGF-165, PDGF-AB, TGF-β2, EGF, MMP-9, Ang-1, TNF-α, IL-8, Tu M2-PK, BDNF, NGF-β и CNTF до начала лечения, и разработан метод оценки вероятности опухолевой прогрессии у пациентов с глиальными опухолями. Тестирование показателей проводили на ИФА-анализаторе. Для разработки метода применяли многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса. Для разделения пациентов на группы высокой и низкой вероятности опухолевой прогрессии использовали ROC-анализ.

Результаты. Установлено, что вероятность опухолевой прогрессии значимо ассоциирована с уровнем MMP-9 и Ang-1 ($R_{\text{Spearman}} = 0,31, p < 0,006$). С использованием регрессионных коэффициентов и концентраций MMP-9 и Ang-1 построено линейное уравнение Z, по которому ведется оценка вероятности опухолевой прогрессии:

$$Z = 0,151 \times [\text{MMP-9}] - 0,248 \times [\text{Ang-1}],$$

где Z — показатель регрессионной функции, пограничное значение которого составляет 0,7; MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9 (нг/мл); Ang-1 — ангиопоэтин-1 (нг/мл).

При значении $Z \geq 0,7$ прогнозируется высокая вероятность опухолевой прогрессии, при значении $Z < 0,7$ — низкая. Чувствительность метода составила 78,8 %, специфичность — 76,0 %, эффективность — 77,4 %.

Заключение. Метод рекомендуется использовать для раннего обнаружения высокой вероятности опухолевой прогрессии у пациентов с глиальными опухолями, что позволит улучшить персонафикацию их лечения.

АНАЛИЗ АКТИВАЦИИ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА В МОДЕЛИ ДЕНДРИТНОКЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНАЦИИ НА БАЗЕ ФДТ-ИНДУЦИРОВАННЫХ КЛЕТОК ГЛИОМЫ GL261 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ИЗ ГРУППЫ ТЕТРА(АРИЛ)ТЕТРА- ЦИАНОПОРФИРАЗИНОВ (PZ III)

Т.С. Редькин¹, В.Д. Турбанова¹, Е.Е. Слепцова¹,
Е.В. Кондакова¹, М.О. Савюк^{1,2}, М.В. Ведунова¹,
Д.В. Крысько¹⁻³

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского»; Россия, 603022 Нижний Новгород,
пр-кт Гагарина, 23;

²Гентский университет; Campus University Hospital Ghent,
C. Heymanslaan 10, 9000 Ghent, Belgium

³Институт исследования рака; Campus University Hospital
Ghent, C. Heymanslaan 10, 9000 Ghent, Belgium

Контакты: Редькин Тихон Сергеевич
big.t.nsday@outlook.com

Введение. Традиционные методы терапии глиом не дают гарантий полного выздоровления и отсутствия рецидива заболевания. Перспективным способом лечения этого типа онкологий является использование иммуногенной клеточной смерти (ICD), индуцированной фотодинамическим воздействием. Интерлейкин 12p70 является одним из главных индукторов противоопухолевого иммунитета в доклинических моделях иммунизации. Его обнаружение свидетельствует об устойчивой противоопухолевой реакции и коррелирует с лучшей выживаемостью.

Материалы и методы. Клетки глиомы GL261 подвергались фотодинамической активации с применением фотосенсибилизатора pz III. Дендритноклеточная вакцина на базе лизатов фотоиндуцированных клеток вводилась внутрибрюшинно дважды мышам линии C57Bl/6. Интракраниальная опухоль моделировалась через 7 дней после последней иммунизации. Содержание цитокинов определялось в сыворотке крови на 5-е сутки после инокуляции опухоли.

Результаты: pz III индуцирует иммуногенную клеточную смерть, что в модели глиобластомы мыши приводит к активации адаптивного иммунного ответа. После вакцинации высокие уровни IL-12p70 и ряда других молекул в биологическом материале животных свидетельствуют об активации противоопухолевого ответа. Вместе с тем это подтверждает подавление развития опухолевого очага и увеличение выживаемости иммунизированных животных.

Заключение. Способность вакцин на основе pz III активировать адаптивное звено иммунной системы

делает данный фотосенсибилизатор перспективным для использования в терапии глиом.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ
22-25-00716 (<https://rscf.ru/project/22-25-00716/>).

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСПРЕССИИ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (ПР) В ТКАНИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО (НМРЛ)

И.П. Романов, Т.А. Богуш, А.А. Башарина,
А.Г. Гришанина, С.А. Самсоник, Н.О. Вихлянцева,
В.С. Косоруков

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Романов Илья Павлович biosophy@yandex.ru

Введение. ПР являются важным регулятором процесса опухолевого роста и могут рассматриваться как одна из мишеней противоопухолевой терапии. Настоящее исследование посвящено количественной оценке экспрессии ПР в ткани НМРЛ.

Материалы и методы. Иммунофлуоресцентным методом и проточной цитометрией исследована экспрессия ПР в 112 хирургических образцах НМРЛ. Использованы первичные антитела к ПР (NBP2-46388) и вторичные — конъюгированные с DyLight650 (ab98729). Анализ количественных показателей экспрессии (уровень — % и интенсивность — у. е.) произведен в программе FlowJo. Статистическая обработка выполнена в программе GraphPad Prism.

Результаты. Экспрессия ПР выявлена во всех образцах НМРЛ, при этом отмечено ненормальное распределение уровня экспрессии ПР (тест Шапиро—Уилка, $p = 0,03$). Средний уровень экспрессии ПР составил $53 \% \pm 16 \%$, медиана — 55 %. Обнаружена очень сильная ассоциативная связь между уровнем и интенсивностью экспрессии маркера (коэффициент ранговой корреляции Спирмена = 0,94; $p < 0,00$). При исследовании разных гистотипов НМРЛ с высоким ($\geq 65 \%$) и низким ($< 65 \%$) уровнем экспрессии ПР отмечено двукратное увеличение медианы общей выживаемости пациентов с низким уровнями ПР как при аденокарциноме (33 мес vs 16 мес, $p = 0,03$), так и при плоскоклеточном раке (24 мес vs 12 мес, $p = 0,01$). В то же время не выявлено различий в уровне экспрессии ПР в ткани НМРЛ в зависимости от стадии болезни, пола пациентов и статуса курения.

Заключение. Ткань НМРЛ характеризуется высоким уровнем экспрессии прогестероновых рецепторов (в среднем около 50 %), при этом показатель не связан со стадией болезни, полом пациента и статусом курения. Вместе с этим выявленная неблагоприятная прогностическая значимость высокого

уровня экспрессии ПР ($\geq 65\%$) позволяет рассматривать их как мишень для гормональной терапии НМРЛ, в частности с применением антигестагенов, подавляющих действие прогестерона на уровне рецепторов.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение о субсидии № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021) и в рамках НИР (№ 123021500076–3).

ГЕЛЬ «ФЛЮРОСКАН» КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ СУБСТАНЦИЯ ДЛЯ БИК-ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ПОВЕРХНОСТНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

В.Д. Румянцева^{1,2}, И.П. Шилов², А.В. Иванов³,
Ю.В. Алексеев⁴, М.А. Грин¹, М.В. Рябов⁴

¹ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет»; Россия, 119454 Москва, пр-кт Вернадского, 78;
²ФИРЭ им. В.А. Котельникова РАН; Россия, 141190 Фрязино (МО), пл. Введенского, 1;

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

⁴ФГБУ «НПЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина» ФМБА России; Россия, 121165 Москва, ул. Студенческая, 40
Контакты: Румянцева Валентина Дмитриевна vdрут@mail.ru

Введение. Для исследований в ближнем ИК (БИК) – диапазоне (800–1100 нм) в настоящее время отсутствуют чисто диагностические препараты для люминесцентной диагностики (ЛД) опухолей поверхностной локализации.

Цель работы – разработка фармацевтической композиции (ФК) в виде геля для БИК-диапазона на основе иттербиевых комплексов порфиринов (ИКП) и опыт применения его в клинической практике.

Материалы и методы. В качестве основы геля использовали дикалиевую соль Yb-комплекса 2,4-ди-(α -метоксиэтил)дейтеропорфирина IX (Yb-ДМДП). Этот комплекс получают на основе гемина крови и соли иттербия. Анализ состава ИКП проводили с помощью ВЭЖХ. Регистрацию ЭСП осуществляли на спектрофотометре LS-5B Perkin Elmer. Спектрально-кинетические характеристики изучали с помощью разработанного в ФИРЭ измерительного стробоскопического стенда.

Результаты. Для ЛД новообразований кожи и слизистых оболочек была разработана ФК, состоящая из Yb-ДМДП в концентрации 0,05–0,1 мас. %, люминесцирующая в БИК-области спектра, и различных гелей (кремофор, тизоль), глюкозамина и глицерина, названная «Флюроскан». У геля отсутствовала световая токсичность, свойственная порфиринам. Подлинность препарата доказывали с помощью данных

ЭСП Yb-комплекса в ДМСО. Наногель применяли у 35 дерматологических больных. Гель наносили на здоровую кожу и поверхность новообразований и выдерживали 20 мин. Затем остатки препарата тщательно удаляли и измеряли уровни интегральной люминесценции с помощью разработанного в ФИРЭ лазерно-волоконного флуориметра. Показано, что уровни люминесценции между здоровой кожей и опухолевыми очагами существенно различаются (в 5–25 раз).

Заключение. Разработанный наногель в сочетании с методикой БИК-люминесцентной диагностики позволяет выявлять объективные различия между морфологически нормальными и патологически измененными тканями при диагностике опухолей поверхностной локализации.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проект № FSFZ-2023-0004), а также в рамках госзадания ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН.

ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ IN VITRO

В.А. Рыбачук^{1,2}, Л.И. Попова¹, А.П. Петрикина¹,
Н.В. Михайловский¹, Е.В. Абакушина¹

¹ООО «Текон Медицинские приборы»; Россия, 123298 Москва, ул. 3-я Хорошевская, 16, к. 2;

²МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Абакушина Елена Вячеславовна abakushina@mail.ru

Введение. Иммуноterapia является современным методом лечения онкологических больных. Одним из перспективных подходов является адоптивная иммуноterapia (АИТ), основанная на использовании активированных *in vitro* лимфоцитов с высоким цитотоксическим потенциалом. **Целью** данной работы было сравнение способов экспансии и активации НК-клеток для адоптивной иммунотерапии

Материалы и методы. Мононуклеарные клетки выделяли из периферической крови 4 доноров по стандартной методике на градиенте плотности и культивировали в полной питательной среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich) двумя способами: с добавлением ИЛ-2 в течение 10–12 дней (цитокин-индуцированные киллеры (ЦИК)) или с добавлением ИЛ-2, ИЛ-15 и/или ИЛ-21 и фидерных клеток линии К-562 в течение 14 дней (НК-клетки). Выделение и культивирование НК-клеток проводили по трем протоколам: с добавлением только ИЛ-15, только ИЛ-21 или смеси ИЛ-15 и ИЛ-21. Оценку пролиферативной активности осуществляли каждые 3 дня с помощью гемоцитометра.

Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили с помощью панели антител CD45/3/56/16 на точном цитометре Amnis ImageStream MKII (Luminex) на 0, 7 и 14-й дни культивирования.

Результаты. Показано, что при культивировании ЦИК более 7 дней происходит ингибирование пролиферации лимфоцитов и снижение доли НК-клеток. Индекс пролиферации (ИП) ЦИК составил в среднем 1,9. Доля субпопуляций Т-клеток на 7-й день культивирования составляла $81,6 \pm 3,8$ %, а НК-клеток — $11,8 \pm 5,2$ %, при этом $70,9 \pm 18,5$ % имели фенотип CD56+ CD16+. ИП при экспансии НК-клеток с добавлением ИЛ-15, ИЛ-21 или смеси ИЛ-15 и ИЛ-21 и фидерных клеток составил 149,6 раза, 435,2 раза и 222,5 раза соответственно. Перегруппировка основных популяций лимфоцитов при культивируемых на смеси интерлейкинов происходила уже на 7-й день. Наблюдалось увеличение доли НК-клеток до $67,6 \pm 12,9$ % и уменьшение доли Т-клеток до $24,4 \pm 12,4$ %. Распределение популяций на 14-й день культивирования составило: $10,5 \pm 3,2$ % — Т-клетки и $88,1 \pm 4$ % — НК-клетки; при этом $88,4 \pm 5,8$ % имели фенотип CD56+ CD16+.

Заключение. Полученные результаты позволяют оценить предложенные способы экспансии лимфоцитов для их возможного применения в адоптивной иммунотерапии. При использовании только ИЛ-2 для стимуляции ЦИК не удастся достичь высокого уровня пролиферации, а субпопуляционный состав лимфоцитов представлен в основном Т-клетками. При использовании комбинаций из ИЛ-2, ИЛ-15 и ИЛ-21, а также фидерных клеток при культивировании до 14 дней получен клеточный продукт, содержащий более 80 % НК-клеток, обладающих высоким цитолитическим потенциалом. При этом максимальный уровень пролиферации отмечен при культивировании лимфоцитов с добавлением ИЛ-2, ИЛ-21 и фидерных клеток. Данный тип культивирования лимфоцитов может быть использован для получения клеточных продуктов. Для дальнейшего исследования эффективности активации лимфоцитов необходимо дополнительно оценивать уровень активационных маркеров при различных способах культивирования.

НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ АМФИФИЛЬНЫХ СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА И МЕТИЛФЕОФОРБИДА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ФДТ

А.Ю. Рыбкин¹, Л.Р. Сизов¹, Е.А. Уракова^{1,2},
Н.В. Филатова¹, А.В. Козлов¹,
С.В. Курмаз¹, Н.С. Горячев^{1,2}

¹ФИЦ «Проблем химической физики и медицинской химии РАН»; Россия, 142432 Московская область, Черноголовка, пр-кт Академика Семёнова, 1;

²МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Рыбкин Александр Юрьевич alryb@icp.ac.ru

Введение. Разработка эффективных неинвазивных методов терапии онкологических заболеваний, таких как фотодинамическая терапия (ФДТ), является актуальной задачей современного здравоохранения. Одним из способов повышения эффективности ФДТ является включение препарата-фотосенсибилизатора (ФС) в наноструктуры на основе биосовместимых полимеров для увеличения его растворимости в воде и избирательности накопления в опухоли.

Материалы и методы. Путем солюбилизации метилфеофорбида а (МФФ, производное хлорина еб) амфифильными сополимерами N-винилпирролидона с (ди)метакрилатами различного состава и молекулярной массы получен ряд наночастиц (НЧ) размером 20–100 нм, содержащих до 1,5 % активного вещества (Rybkin A.Yu. et al. *Pharmaceutics* 2023;15:273). Изучены их фотофизические свойства, способность генерировать активные формы кислорода, и оценено фототоксическое действие *in vitro* на культуре опухолевых клеток HeLa.

Результаты. Обнаружено, что при взаимодействии водных растворов исследуемых НЧ с модельными биологическими мембранами степень агрегации МФФ резко снижается, а квантовый выход синглетного кислорода и сигнал флуоресценции возрастают. Показано, что за счет высвобождения МФФ из НЧ в биологические структуры его фототоксическое действие на клетки HeLa в 1,5–2 раза превышает действие ФС сравнения — тринатриевой соли хлорина еб, одного из наиболее эффективных препаратов для ФДТ, применяемых в настоящее время в клинической практике.

Заключение. Разработанный подход позволяет получать НЧ гидрофобного ФС на основе амфифильных сополимеров, обладающие высокой растворимостью в воде, стабильностью и выраженным фотодинамическим эффектом, что показывает перспективность подобных НЧ для применения в ФДТ,

флуоресцентной диагностике и других биомедицинских приложениях.

Исследования выполнены в рамках госзадания (номера госрегистрации АААА-А19-119112590105-7 и АААА-А19-119071890015-6).

ПОЛУЧЕНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНОГО КОНЬЮГАТА МУТАНТНОГО ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО ДОМЕНА МЫШИНОГО РЕЦЕПТОРА PD-1

Е.В. Рябухина, Д.Ю. Рязанцев, Е.В. Свищевская, Е.Л. Водовозова

ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН»; Россия, 117997 Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
Контакты: Рябухина Екатерина Васильевна miss.katringet@yandex.ru

Введение. Взаимодействие лимфоцитарного рецептора программируемой смерти PD-1 с его лигандом PD-L1 на опухолевых клетках позволяет опухоли избежать Т-клеточного иммунного надзора. В настоящее время для ингибирования сигнального пути PD-1/PD-L1 в клинике применяется терапия моноклональными антителами. Однако блокада антителами вызывает серьезные побочные эффекты, поскольку в норме лиганд PD-L1 экспрессирован на эпителиальных клетках и клетках крови. Актуальным является поиск альтернативных путей ингибирования сигнального пути PD-1/PD-L1, которые позволят повысить селективность активации противоопухолевых Т-клеток. Нашей задачей стало конструирование липосом, несущих на поверхности внеклеточный домен мышиного белка PD-1 (ePD1).

Материалы и методы. Ген ePD-1 был клонирован из клеток мышиного лейкоза EL-4, амплифицирован, секвенирован и переклонирован в плазмидный вектор pQE30. Чтобы сохранить ориентацию ePD1 относительно поверхности липосом, были внесены замены С83S и М169С с помощью ПЦР со специфическими праймерами. Методом кругового дихроизма оценивали вторичную структуру ePD1 и ePD1_dM. Рекомбинантный ePD1_dM метили красителем FAM и исследовали связывание с лигандом PD-L1 с помощью конфокальной микроскопии и проточной цитометрии. Методом экструзии получали липосомы состава яичный фосфатидилхолин — холестерин — диолеилглицерин, конъюгированный с малеимидной группой через спейсер ПЭГ16. Для иммобилизации белка на липосомах использовали метод тиол-малеимидной конъюгации. Липосомальный конъюгат выделяли гель-хроматографией. Размер липосом определяли с помощью динамического светорассеяния, включение белка — с помощью метода Лоури.

Результаты. Спектры кругового дихроизма мутантного белка ePD1_dM и исходного ePD1 не имели значительных различий. Показано связывание ePD1_dM с лигандом PD-L1, экспонированным на лимфоидных клетках EL-4 и эпителиальных клетках CT26. По предварительным оценкам, с помощью тиол-малеимидной конъюгации было иммобилизовано 200 молекул мутантного ePD1 на поверхности липосомы. Средний размер липосом — 130 нм.

Заключение. Получены липосомы с иммобилизованным мутантным экстрацеллюлярным доменом мышиного PD1. Планируется изучение связывания полученного липосомального конъюгата с клетками EL-4 и CT26.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДОЦЕТАКСЕЛА (ТАКСОТЕР®) У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (МКРРПЖ)

М.С. Саломов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии — Сурхандарьинской филиал; Республика Узбекистан, 190101 Термез, ул. Ибн Сино, 39
Контакты: Саломов Мурад Суннатуллаевич murod2@mail.ru

Введение. Токсичность доцетакселсодержащей химиотерапии у пациентов в возрасте ≥ 60 лет всегда вызывала озабоченность врачей при лечении МКРРПЖ. **Целью** создания данного наблюдательного исследования было обосновать безопасность применения доцетаксела при МКРРПЖ у пациентов в возрасте ≥ 60 лет.

Материалы и методы. Лечение химиотерапии доцетакселом в качестве первой линии терапии МКРРПЖ. В рамках настоящего исследования эффективность терапии оценивалась по ПСА-ответу, объективному ответу опухоли на лечение, а также по изменениям индекса боли по критериям ВОЗ.

Результаты. За период с сентября 2013 г. по июнь 2018 г. было набрано 65 пациентов, медиана возраста которых составила 60 лет. В течение периода исследования нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы всего у 11/65 (16,9 %) пациентов. НЯ были отмечены у 3 из 11 (27,2 %) в группе пациентов моложе 60 лет и у 8 из 11 (72,7 %) в группе пациентов в возрасте 65 лет и старше. Почти все (64/65; 98,4 %) пациенты получали доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед. Как минимум 4 цикла терапии были проведены всем пациентами. Из анализируемой группы пациентов полный ответ был отмечен у 6/65 (9,2 %); частичный ответ — у 12/65 (18,4 %); стабилизация

заболевания — у 15/65 (23 %); прогрессирование заболевания — у 8/65 (12,3 %) пациентов. ПСА-ответ наблюдался у 3/65 (4,6 %) из проанализированной группы пациентов. Состояние больных по ВОЗ составило: 0—12/65 (18,4 %); 1—21/65 (32,3 %); 2 и более — 18/65 (27,6 %). У 21,7 % пациентов общее состояние улучшилось. Оценки боли: уменьшение (с 27,1 % до 10,8 %) числа пациентов, принимавших ненаркотические анальгетики, и (с 25,2 % до 54,7 %) числа пациентов, которым обезболивающие препараты не требовались. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 3 (1—6) мес.

Заключение. Проанализированные данные из настоящего наблюдательного исследования свидетельствуют о безопасности применения доцетаксела у пациентов (как <65, так и ≥60 лет), получающих терапию в реальных условиях, что соответствует профилю токсичности и эффективности данного препарата при лечении больных с МКРРПЖ.

КОМПЛЕКСНАЯ ФОСФОЛИПИДНАЯ НАНОСИСТЕМА ДОСТАВКИ ДЛЯ СОЛЮБИЛИЗАЦИИ ГИДРОФОБНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е.В. Санарова¹, А.В. Ланцова¹, Л.Л. Николаева^{1,2},
Я.Е. Литвиненко², О.Л. Орлова¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Санарова Екатерина Викторовна
sanarova8686@mail.ru

Введение. Фосфолипидные наносистемы доставки (ФНД) — эффективный способ преодоления не-растворимости лекарственных веществ. Новым и перспективным научным направлением в области технологии противоопухолевых препаратов является создание комплексных систем доставки (КСД), содержащих несколько фармакологических веществ, для усиления терапевтического действия и увеличения селективности накопления в опухоли.

Материалы и методы: гефитиниб (MSN Laboratories Private Limited, Индия; номер серии — GNm0141219); яичный фосфатидилхолин Lipoid EPC 98 % (Lipoid, США); трихлорметан («Вектон», Россия); холестерин (Sigma-Aldrich, США); дистеароилфосфатидилэтанол-амин-полиэтиленгликоль-2000, ДСФЭ-ПЭГ-2000 (Lipoid, США); сахароза («Химмед», Россия). Для повышения растворимости субстанции ингибитора тирозинкиназ (ИТ) предложено создание комплексной ФНД на основе яичного фосфатидилхолина, холестерина и ПЕГилированного фосфолипида

с включением в качестве фотоактивируемого компонента фталоцианина алюминия (ФЦ) пленочным методом.

Результаты. В ходе технологических экспериментов получили 4 состава ФНД, которые оценивались по размерам частиц, заряду, значению рН, содержанию ИТ и ФЦ до экстракции и после нее. После получения размер частиц составил менее 850 нм при индексе полидисперсности (ИПД), равном 0,4—0,6; значение Z-потенциала составило от −0,0534 до 0,0528 мВ; значение рН = 6,5—7,0. Содержание ИТ в дисперсии до экстракции составило 1—6 мг/мл; содержание ФЦ — 0,1—0,3 мг/мл. После экстракции в дисперсии обнаружили одну фракцию частиц размером 170—250 нм (ИПД = 0,2), имеющих заряд на уровне от −15,2 до +0,04 мВ. При определении содержания ИТ и ФЦ в экстрагированной дисперсии показано, что ИТ — 0,4—1,0 мг/мл; ФЦ — 0,05—0,10 мг/мл.

Заключение. Получены составы комплексной ФНД, определены их основные характеристики для передачи на биологические опыты с целью оценки влияния размера и содержания действующих веществ на противоопухолевую активность.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ СЕЛЕНА В РАСТВОРЕ НАТРИЙ- КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

А.А. Сарымсаков¹, Х.Э. Юнусов¹, Ф.М. Туракулов¹,
Т.Л. Юркович², С.О. Соломев², Б.П. Михайлович³

¹Институт химии и физики полимеров Академии наук Республики Узбекистан; Республика Узбекистан, 700128 Ташкент, ул. А. Кадыри, 76;

²НИИ физико-химических проблем БГУ; Республика Беларусь, 220030 Минск, ул. Ленинградская, 14;

³УП «УНИТЕХПРОМ БГУ»; Республика Беларусь, 220045 Минск, ул. Курчатова, 1—10

Контакты: Юнусов Хайдар Эргашович
haydar-yunusov@rambler.ru

Введение. В последние годы возрастает интерес к микроэлементу селену, который входит в состав антиоксидантной системы защиты организма. В отличие от селенит-ионов (SeO₃²⁻) наночастицы селена (НЧSe) менее токсичны, обладают повышенной биосовместимостью с организмом человека, предотвращают или приостанавливают развитие злокачественных опухолей. Полимерные формы препаратов на основе НЧSe, в отличие от известных противоопухолевых препаратов, способны оказывать пролонгированное действие.

Целью данной работы является исследование формирования стабилизированных НЧSe в растворах натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ),

а также изучение их структуры, физико-химических и медико-биологических свойств.

Материалы и методы. В данной работе для синтеза H_2Se из ионов SeO_3^{2-} использовали водные растворы селенита натрия (Na_2SeO_3), а в качестве стабилизатора H_2Se — Na-KMЦ с СП 1015 и СЗ 0,85. Восстановление ионов SeO_3^{2-} в структуре Na-KMЦ до H_2Se проводили в растворе аскорбиновой кислоты.

Результаты. Проведены физико-химические и медико-биологические испытания полимерных форм H_2Se диаметром 32–93 нм, растворы которых стабильны при хранении в течение 30 дней. По результатам ИК-спектроскопических исследований обнаружены новые ионно-координационные связи, в синтезированных металлокомплексах образующиеся между асимметричными и симметричными гидроксильными группами и H_2Se . По результатам медико-биологических исследований установлено, что стабилизированные H_2Se в структуре Na-KMЦ обладают противоопухолевыми свойствами.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ С ГЕНО-МОДИФИЦИРОВАННЫМ АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩИМ РЕЦЕПТОРОМ

С.В. Сенников, Ю.А. Шевченко, В.В. Курилин,
С. Алрхмун, Ю.Г. Филипова, Ю.А. Лопатникова,
А. Алсаллум, М.С. Фишер, Р.Ю. Перик-Заводский,
А.С. Булыгин, М.С. Кузнецова, В.П. Терещенко,
Ф.Д. Киреев, К.В. Назаров, Я. Акахори, Х. Шикун,
А.Н. Силков

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»; Россия,
630099 Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

Контакты: Сенников Сергей Витальевич sennikov_sv@mail.ru

Введение. Противоопухолевая активность Т-лимфоцитов открывает новые перспективы для разработки иммунотерапевтических схем лечения онкологических заболеваний. Генная модификация, позволяющая получить популяцию клеток с рецептором определенной специфичности из разнообразного пула Т-лимфоцитов, стала новым витком в исследованиях противоопухолевой Т-клеточной терапии.

Материалы и методы: гамма-ретровирусная трансдукция, анализ цитотоксичности на основе ЛДГ, анализ экспрессии генов с использованием технологии прямой цифровой детекции NanoString, анализ метаболизма с помощью SeaHorse XFp analyzer.

Результаты. В настоящей работе были получены CAR-Т-клетки, специфичные к GD2-ганглиозидному гликолипиду, TCR-Т-клетки, специфичные к NY-ESO-1, и TCR-подобные CAR-Т-клетки, специфичные к эпи-

топам опухоль-ассоциированного раково-тестикулярного антигена MAGE-A4. Полученные генетически модифицированные цитотоксические Т-лимфоциты проявляют специфическую эффекторную функцию *in vitro* против опухолевых клеток, экспрессирующих эти антигены. Функциональные тесты *in vitro* подтвердили экспрессию маркеров, характерных для ранней активации, что способствует усилению противоопухолевой активности. Несмотря на разные домены в трансдуцированных Т-клеточных специфических рецепторах, при активации цитотоксических клеток были обнаружены сходные изменения в экспрессии одних и тех же иммунорегуляторных генов. Метаболическая активность генно-модифицированных клеток не угнетена и после контакта с опухолью повышается.

Заключение. Полученные популяции цитотоксических антигенспецифических, генетически модифицированных Т-лимфоцитов имеют потенциал для дальнейшей разработки клинически эффективной технологии клеточной иммунотерапии злокачественных новообразований.

Исследование выполнено за счет гранта РНФ
(проект № 21-65-00004). URL: <https://rscf.ru/project/21-65-00004/>

ВЛИЯНИЕ АДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С АРГЛАБИНОМ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Б. Сирота¹, С.С. Жумакаева¹, Н.А. Кабилдина¹,
С.М. Адекенов²

¹ НАО «Карагандинский медицинский университет»;
Казахстан, 100000 Караганда, ул. Гоголя, 40;

² АО «Международный научно-производственный
холдинг «Фитохимия»; Казахстан, 100009 Караганда,
ул. М. Газалиева, 4

Контакты: Сирота Валентина Брониславовна info@phyto.kz

Цель — исследовать выживаемость больных раком молочной железы (РМЖ) после комплексной терапии, включающей адъювантную полихимиотерапию (АПХТ) с арглабином.

Материалы и методы. В исследование включены 80 больных с впервые диагностируемой узловой формой РМЖ St IIa (T1N1M0, T2N0M0), IIb (T2N1M0, T3N0M0), IIIa (T1N2M0, T2N2M0,) в возрасте от 40 до 75 лет. Все пациентки пролечены на базе КГП «Областной онкологический диспансер» г. Караганды с 2019 по 2021 г. с гистологической и иммуногистохимической верификацией (люминальный тип А или В). Больные были разделены на 2 группы — исследуемая (40 пациенток) и контрольная (40 пациенток) — путем рандомизации слепым методом. По возрасту,

степени распространенности рака и сопутствующей патологии группы однородны. В контрольной группе лечение проводилось по следующей схеме: I этап — оперативное лечение в объеме радикальной резекции или радикальной мастэктомии; II этап — адъювантная химиотерапия по схеме АС: доксорубин — 60 мг/м², циклофосфан — 600 мг/м² каждые 21 день, всего 6 курсов; III этап — курс послеоперационной дистанционной лучевой терапии по показаниям; IV этап — адъювантная гормонотерапия в течение 3 лет наблюдения. Исследуемая группа получала лечение по аналогичной схеме, только II этап — адъювантная химиотерапия по схеме АС + арглабин 450 мг/м² 7 дней, каждые 21 день, всего 6 циклов. Общую выживаемость определяли по методу Kaplan–Meier, для доказательства статистических различий выживаемости при сравнении пар использован метод Cox's F-Test в программе Statistica 10.

Результаты. Общая одногодичная и 2-летняя выживаемость в группе больных, получавших АПХТ АС, равна 100 %, 3-летняя составила $91,4 \pm 4,4$ %; в группе получавших АПХТ АС + арглабин — $97,5 \pm 2,5$ % и $92,9 \pm 4,1$ % соответственно. Общая кумулятивная выживаемость больных в обеих группах статистически неразличима. Одногодичная безрецидивная выживаемость группы больных, получавших АПХТ по схеме АС, равна $97,5 \pm 2,5$ %; 2- и 3-годовая составила $87,0 \pm 5,3$ %. Одно- и двухгодичная безрецидивная выживаемость группы пациентов, получавших АПХТ по схеме АС + арглабин, составила 100 %, трехлетняя — $96,5 \pm 2,9$ % (статистически значимое различие Cox's F-Test $F(2,10) = 5,350863$ при $p = 0,02630$).

Заключение. Включение в схему АПХТ АС арглабина у больных РМЖ статистически значимо повышает 3-летнюю безрецидивную выживаемость на 9,5 %.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ДЕНДРИТНОКЛЕТОЧНАЯ ВАКЦИНА НА ОСНОВЕ КЛЕТОК ГЛИОМЫ, ПОДВЕРГШИХСЯ ФОТОИНДУКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕТРААРИЛТЕТРАЦИАНОПОРФИРАЗИНА С 4-(4-ФТОРБЕНЗИОКСИ)ФЕНИЛОМ В КАЧЕСТВЕ БОКОВОГО ЗАМЕСТИТЕЛЯ (PZ III), СПОСОБСТВУЕТ АКТИВАЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА *IN VIVO*

Е.Е. Слепцова¹, В.Д. Турубанова¹, Т.С. Редькин¹,
М.О. Савюк^{1,2}, Е.В. Кондакова¹, М.В. Ведунова¹,
Д.В. Крысько¹⁻³

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского»; Россия,
603022 Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

²Гентский университет; Campus University Hospital Ghent,
C. Heymanslaan 10, 9000 Ghent, Belgium

³Институт исследования рака; Campus University Hospital
Ghent, C. Heymanslaan 10, 9000 Ghent, Belgium

Контакты: Слепцова Екатерина Евгеньевна ees222@list.ru

Введение. Было показано, что клетки глиомы GL261, подвергшиеся фотодинамическому воздействию, обладают иммуногенным потенциалом (Turbanova et al., 2021, Scientific reports; Vedunova et al., 2022, Cell death & disease).

Цель — анализ эффективности иммунизации дендритноклеточной вакциной на основе клеток глиомы, фотодинамически индуцированных, с использованием фотосенсибилизатора из группы тетра(арил)-тетрацианопорфиразинов с 4-(4-фторбензиокси)фенилом в качестве бокового заместителя (pz III).

Материалы и методы. Дендритноклеточную вакцину вводили внутривентрально дважды с разницей в 7 дней. Через неделю после последней иммунизации производилась интракраниальная инокуляция живых клеток глиомы.

Результаты. Общая выживаемость, отсутствие неврологического дефицита и меньшие объемы опухолевого очага у мышей экспериментальной группы по сравнению с контрольной показывают, что вакцинация уменьшает поражение тканей головного мозга и способствует увеличению продолжительности жизни.

Заключение. Дендритноклеточная вакцина на основе клеток глиомы, подвергшихся фотодинамическому воздействию на основе pz III, является действенным индуктором активации противоопухолевого иммунитета и может стать основой для создания эффективной противоопухолевой вакцины.

Работа выполнена в рамках гранта РНФ
№ 22-25-00716, <https://rscf.ru/project/22-25-00716>.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА В РОССИИ

Е.Ф. Странадо

ФГБУ «НПЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина»
ФМБА России; Россия, 121165 Москва,
ул. Студенческая, 40
Контакты: Странадо Евгений Филиппович
seph04@yandex.ru

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — это относительно новый безоперационный, органосохраняющий метод лечения рака различных стадий и локализаций как наружных, так и висцеральных, а также целого ряда неопухолевых заболеваний. С появлением метода ФДТ значительно расширились возможности современной онкологии. Сформировалось несколько направлений применения ФДТ в онкологии:

1. При начальных стадиях рака ФДТ по радикальной программе, рассчитанной на излечение.
2. При распространенных опухолевых процессах ФДТ используется в комбинированном и комплексном лечении в сочетании с хирургическим, лучевым методами и химиотерапией.
3. При далеко зашедших опухолевых процессах с обтурацией трахеи, крупных бронхов, пищевода, кардиального отдела желудка, желчных протоков ФДТ применяется в качестве паллиативного метода с целью реканализации просвета этих органов для ликвидации симптомов обтурации.
4. Интраоперационная (интраперитонеальная) ФДТ применяется наряду с паллиативными операциями удаления основного массива опухоли (debulking) при карциноматозе (диссеминированный рак яичников, желудка, толстой кишки) и саркоматозе брюшины.
5. ФДТ в качестве предоперационного воздействия применяется при центральном раке легкого для перевода больных, неоперабельных по местной распространенности процесса, в операбельные и для уменьшения объема резекции легкого при низких функциональных показателях.

В настоящее время ФДТ эффективно применяется в онкологических учреждениях большинства регионов Российской Федерации. К сожалению, некоторые врачи в силу привычки или консерватизма мышления даже при локализации рака кожи на лице и других открытых участках тела продолжают предлагать хирургическое иссечение или лучевую терапию.

ТАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПРИ ФДТ РАКА КОЖИ, ДЛИТЕЛЬНО НЕ ЗАЖИВАЮЩИХ ГНОЙНЫХ РАН И ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ СОСУДИСТОЙ ЭТИОЛОГИИ

Е.Ф. Странадо, М.В. Рябов

ФГБУ «НПЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина»
ФМБА России; Россия, 121165 Москва, ул. Студенческая, 40
Контакты: Рябов Михаил Владимирович riabov@narod.ru

В онкологии успехи и относительно высокая эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) рака способствовали тому, что в последние 10–15 лет ФДТ стала довольно широко практиковаться при лечении многих неопухолевых заболеваний.

Наш тридцатилетний клинический опыт применения ФДТ дает основания для утверждения, что ФДТ — это высокоэффективный безоперационный, щадящий, органосохраняющий метод лечения рака различных стадий и локализаций как наружных, так и висцеральных, а также целого ряда неопухолевых заболеваний. Мы использовали ФДТ при лечении более 1500 больных с первичным раком кожи и рецидивами после традиционных методов лечения. При лечении рака кожи ФДТ характеризуется самой высокой клинической эффективностью и наилучшими косметическими результатами. Необходимо подчеркнуть, что ФДТ неопухолевых заболеваний существенно отличается по физико-химическим параметрам от лечения рака. При проведении ФДТ рака кожи основной целью является получение тотального некроза опухоли. Превалирующим механизмом действия ФДТ рака кожи является сосудистый механизм, результатом действия которого оказывается геморрагический некроз опухоли. На сосудистый механизм ФДТ рака приходится 60 % общего действия ФДТ. Для достижения геморрагического некроза опухоли используются высокая плотность мощности и плотность энергии светового потока, равная 200–400 Дж/см², а при меланоме кожи — даже 600–900 Дж/см².

При длительно не заживающих гнойных ранах и трофических язвах перед ФДТ стоят следующие цели:

- 1) подавление патогенной микрофлоры;
- 2) удаление гнойно-некротического налета;
- 3) активация процесса регенерации тканей.

Для достижения этих целей используются такие физико-химические параметры ФДТ, при которых основным является прямое цитотоксическое действие с включением механизма апоптоза при использовании низкой плотности мощности, а также активируется иммунный механизм действия. Плотность энергии при этом не должна превышать 100–150 Дж/см². Даже при невысоких дозах фотосенсибилизаторов

такая плотность мощности светового потока может обеспечить достижение поставленных целей при ФДТ гнойных ран с антибиотикорезистентной флорой и трофических язв сосудистой этиологии.

ВАРИАНТ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФДТ РАКА ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ И БДС

Е.Ф. Странадко¹, А.В. Баранов¹, А.И. Лобаков²,
В.А. Морохотов², М.В. Рябов¹

¹ФГБУ «НПЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина»
ФМБА России; Россия, 121165 Москва, ул. Студенческая, 40;
²ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; Россия,
129110 Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1
Контакты: Рябов Михаил Владимирович riabov@narod.ru

Введение. Одним из малоинвазивных органосохраняющих методов лечения неоперабельных больных раком внепеченочных желчных протоков (ВЖП) и большого дуоденального сосочка (БДС) является фотодинамическая терапия (ФДТ).

Цель исследования — оценить эффективность применения ФДТ рака ВЖП и БДС, определить целесообразность повторных курсов ФДТ и временные интервалы между ними.

Материалы и методы. ФДТ рака ВЖП и БДС проведена 29 неоперабельным по распространенности процесса и сопутствующим заболеваниям больным. Использовали фотосенсибилизаторы (ФС) фотодитазин (18 пациентов) и фотосенс (11 пациентов). Контролем служила группа больных с желчеотводящими вмешательствами без ФДТ ($n = 50$). Наряду с оценкой эффективности ФДТ по критерию улучшения качества и продолжительности жизни больных проводилась оценка эффективности ФДТ в зависимости от кратности курсов: в течение 12 мес 15 пациентам выполнен 1 курс ФДТ, а 14 пациентам было выполнено 2 и более курсов ФДТ.

Результаты. В группе пациентов, где применялась ФДТ рака ВЖП и БДС, медиана дожития по Каплан–Мейеру составила 18 мес (95 % ДИ: 15,9; 20,1). В группе без ФДТ — 7 мес (95 % ДИ: 5,1; 8,9). Различия между группами были статистически значимы ($\log\text{-rank}$ и Breslow, $p < 0,0001$). В группе пациентов, которым в течение года выполнен 1 курс ФДТ, медиана дожития составила 12,5 мес (95 % ДИ: 10; 15). В группе, где выполнено 2 и более курсов ФДТ в год с интервалами 4–6 мес, продолжительность жизни составила 23 мес (95 % ДИ: 18; 28). Различия между группами статистически значимы ($\log\text{-rank}$, $p = 0,002$; Breslow, $p = 0,002$).

Заключение. Фотодинамическая терапия в комбинации с желчеотводящими операциями является эффективным методом лечения неоперабельных

больных раком ВЖП и БДС. Используемые ФС фотодитазин и фотосенс одинаково эффективны при ФДТ неоперабельного рака ВЖП и БДС. Проведение повторных курсов ФДТ с интервалом 4–6 мес достоверно увеличивает продолжительность жизни неоперабельных больных раком ВЖП и БДС.

ПОЛУЧЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ МИЕЛОМЫ МЫШИ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ДЕКСАМЕТАЗОНУ

Ю.Н. Тараканова, Ю.С. Массино, О.Л. Сегал
ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова»; Россия, 105064
Москва, Малый Казенный пер., 5А
Контакты: Тараканова Юлия Николаевна
ytarakanova@mail.ru

Введение. Глюкокортикоиды, такие как преднизолон и дексаметазон (DEX), являются основой лечения множественной миеломы (ММ) как в начальной форме, так и при рецидивах. Основной проблемой при этом, помимо побочных эффектов, является возникновение лекарственной устойчивости из-за адаптации клеток ММ к апоптозу, индуцированному DEX. Поэтому изучение механизмов этого явления имеет решающее значение для поиска новых терапевтических подходов к его преодолению. **Целью** данной работы стало выведение линии миеломы X63-Ag8.653, обладающей устойчивостью к DEX.

Материалы и методы. Клетки, устойчивые к DEX в концентрации до 400 мкг/мл, выделяли из линии мышинной миеломы X63-Ag8.653 путем длительной селекции на среде DMEM с 10 % FBS в присутствии нарастающего количества DEX (с 0,01 до 400 мкг/мл).

Результаты. С помощью 6-месячной многоступенчатой селекции из линии клеток X63-Ag8.653 были выделены фенотипы, устойчивые к 100 мкг/мл, 200 мкг/мл и 400 мкг/мл DEX, что в 25–100 раз превышает летальную дозу (4 мкг/мл) для исходной культуры. DEX-линии клеток были относительно стабильны, устойчивость к высоким концентрациям DEX сохранялась по меньшей мере после 2 мес культивирования в среде без добавления глюкокортикоида.

Заключение. Полученные нами фенотипы мышинной миеломы, устойчивые к высоким концентрациям дексаметазона, могут быть использованы для исследования регуляции апоптоза клеток, а также возможности преодоления лекарственной устойчивости при лечении множественной миеломы. Кроме того, использование DEX-клеток миеломы в процессе получения гибридов позволяет вводить доминантный селективный маркер, облегчающий конструирование новых гибридных клеточных линий.

ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГОРМОНАЛЬНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕЗИДУАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

И.М. Тележникова^{1,2}, Л.Г. Жукова¹, С.Г. Хомерики¹,
Г.Р. Сетдикова^{1,2}

¹ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»; Россия, 111123
Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6;

²ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; Россия,
129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

Контакты: Тележникова Инесса Михайловна
i.telezhnikova@inbox.ru

Введение. В последние годы испытания неоадьювантного лечения показали, что люминальные подтипы рака молочной железы, определенные на основе суррогатного молекулярного тестирования, демонстрируют различные показатели ответа и рецидивов, что подразумевает необходимость применения персонализированных подходов.

Цель исследования — определить характер экспрессии гормональных рецепторов до и после неоадьювантной терапии (НАТ).

Материалы и методы. Проводилось иммуногистохимическое исследование. Материалом исследования послужили готовые гистологические блоки биопсийного и послеоперационного материала. Проведен анализ динамики экспрессии рецепторов ER, PR у пациенток с остаточной опухолью.

Результаты. При оценке рецепторного статуса ER до НАТ сумма баллов по Allred составляла 0 у 12 (37,5 %) пациенток, 8 — у 17 (53,1 %), суммы баллов 2, 4 и 7 были выявлены в единичных случаях. После НАТ наблюдалось статистически значимое снижение суммы баллов по Allred ($p = 0,002$). Гетерогенность окрашивания была определена у 3 (10,0 %) пациенток. При оценке рецепторного статуса PR до НАТ сумма баллов по Allred составляла 0 у 13 (40,6 %) пациенток, 2 и 7 — у 3 (9,4 %) пациенток, 4 — у 2 (6,2 %), 8 — у 9 (28,1 %), суммы баллов 3 и 6 были выявлены в единичных случаях. После НАТ наблюдалось статистически значимое снижение суммы баллов по Allred ($p < 0,0001$). Гетерогенность окрашивания была определена у 7 (23,3 %) пациенток.

Заключение. Наши результаты показывают необходимость повторного исследования статуса ER, PR в хирургических образцах после неоадьювантной терапии для определения оптимального варианта лечения.

ОПТИМИЗАЦИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ РЕГРЕССА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

И.М. Тележникова^{1,2}, Л.Г. Жукова¹, С.Г. Хомерики¹,
Г.Р. Сетдикова^{1,2}

¹ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»; Россия, 111123
Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6;

²ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; Россия,
129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

Контакты: Тележникова Инесса Михайловна
i.telezhnikova@inbox.ru

Введение. Изучение опухолевого ложа представляет собой сложную задачу в условиях ограниченных ресурсов и острого дефицита кадров, также когда первичная опухоль не была маркирована с помощью радиооптической клипсы до начала лечения.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, выполненное на материале от 32 пациентов. Объектом исследования послужил операционный материал после неоадьювантной химиотерапии (НАТ). Проводили цифровую рентгенографию (ЦРГ) образцов. Для ЦРГ образцов применялась рентгеновская система визуализации PathVision Faxitron®. Описаны и проанализированы макроскопические параметры остаточной опухоли на операционном материале. Опухолевое ложе было исследовано полностью на нескольких серийных срезах (метод 1) и на одном срезе максимальной плоскости поперечного сечения опухолевого ложа (метод 2). Для оценки согласия между методами рассчитан коэффициент Каппа—Коэна.

Результаты. Размер ложа опухоли на ЦРГ (средний максимальный размер — 4,8 (2,6) см, медиана — 4,1 (2,7–6,2) см), точность макроскопического определения кальцинатов по отношению к цифровой рентгенографии составила 93,8 % (79,2–99,2). Среднее количество гистологических блоков при методе 1 (26), при методе 2 (8) имело статистически значимые различия ($p < 0,01$). Патоморфологический полный ответ (pCR) был определен методом 2 в 13 (40,63 %) случаях, из которых методом 1 было зафиксировано 12 (37,5 %) случаев, в пропущенном методом 2 случае при методе 1 был зафиксирован класс RCB-I. Совпадение двух методов составило 91,3 %. Значение Каппа—Коэна для метода 2 составило 0,919, что свидетельствует о хорошей корреляции с методом 1.

Заключение. При использовании ЦРГ улучшилась видимость опухолевого ложа. Результаты свидетельствуют о том, что исследование одного среза максимальной площади поперечного сечения опухолевого ложа позволяет установить pCR с точностью 90 %. В условиях ограниченных ресурсов и кадрового

дефицита это может быть оптимальным вариантом вместо тотального исследования ложа первичной опухоли. Кроме того, метод 2 позволил снизить среднее количество исследованных микропрепаратов ложа опухоли на 70 %, что сократило расходы на исследование и время врачей, затрачиваемое на подготовку медицинского заключения.

3D-ПРИНТИНГ МОДЕЛИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**С.В. Тимофеева, С.Ю. Филиппова, А.О. Ситковская,
И.А. Новикова, О.И. Кит**

*ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; Россия,
344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63
Контакты: Тимофеева Софья Владимировна
timofeeva.sophia@gmail.com*

Введение. Достижения в области клеточной и молекулярной биологии привели к развитию персонализированной медицины, направленной на адаптацию методов диагностики и лечения для каждого конкретного пациента. Одним из таких достижений считается 3D-биопринтинг. Методы 3D-биопринтинга позволяют воссоздать микроокружение опухоли (Tumor microenvironment, ТМЕ) пациента, максимально точно отражая ключевые этапы распространения рака, такие как инвазия, интравазация и ангиогенез. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место по смертности в мире среди онкологических заболеваний (2,26 млн случаев).

Целью нашего исследования было создать 3D-модель РМЖ с инкапсулированными клетками постоянной клеточной линии BT-20.

Материалы и методы. Клетки РМЖ BT-20 смешивали с фотоотверждаемыми биочернилами GelMAA (Cellink, США) в концентрации 10^6 клеток/мл. Квадратный конструктор с длиной стороны 1 см с ортогональным заполнением (шаг заполнения — 0,5 см), состоящий из 3 слоев, печатали на биопринтере BIO X (Cellink, США) при температуре чернил 26 °С, температуре печатного стола 10 °С, давлении 8 кПа, скорости печати 10 мм/с, диаметре иглы 22G. После печати конструктора производили фотоотверждение штатным источником света с длиной волны 405 нм биопринтера BIO X (Cellink, США) в течение 20 сек с расстояния 5 см. После отверждения конструкторы с клетками дважды отмывали в растворе Хэнкса («Биолот», Россия), содержащем ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} , и помещали в питательную среду DMEM с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки. Культивирование полученных конструкторов проводили при 37 °С и 5,5 % CO_2 . Ежедневно в течение 2 нед

осуществляли фотографирование клеток, заключенных в биогель, в проходящем свете. По истечении одной и 2 нед культивирования часть конструкторов фиксировали в 10 % формалине и заключали в парафиновые блоки. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином и фотографировали при увеличении $\times 400$, далее при помощи ПО ImageJ определяли площадь и округлость пор по формуле $\text{circularity} = \text{Perimeter}^2 / (4 * \pi * \text{Area})$.

Результаты. Микроскопическое строение конструкторов после фотоотверждения показало, что площадь пор на срезе напечатанного конструктора составила в среднем $1,5 \pm 0,7 \text{ мкм}^2$ ($M \pm SD$, $n = 500$). Также поры имели неправильную форму (округлость — $2,5 \pm 0,6$, $n = 500$), что говорит об их способности сообщаться между собой. При проверке морфологии инкапсулированных клеток BT-20 в биогеле спустя неделю культивирования мы отметили, что клетки имели неровную форму с крупными отростками, заполняющими щели в порах конструктора. Размер клеточных колоний не превышал 2 клеток. После 2 нед культивирования наблюдали отмирание клеток в биогеле без увеличения размера колоний.

Заключение. Таким образом, нам удалось создать устойчивую конструкцию 3D-модели РМЖ, которую возможно модифицировать, комбинируя различные типы клеток, способных к имитации микроокружения опухоли для исследований в области персонализированной медицины.

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ХЛОРИНОВОГО РЯДА ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ И ХИМИОТЕРАПИИ РАКА

**С.И. Тихонов, А.Д. Фадеева, Н.Б. Морозова,
Е.А. Плотникова, А.Д. Плутинская,
А.А. Панкратов, М.А. Грин**

*ФГБОУ ВО «МИРЭА — Российский технологический
университет»; Россия, 119454 Москва,
пр-кт Вернадского, 78
Контакты: Тихонов Сергей Иванович
deviantrince13th@gmail.com*

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) в настоящее время рассматривается как перспективный метод лечения онкологических заболеваний. Ряд недостатков ФДТ можно избежать, комбинируя ее с другими методами лечения, например химиотерапией.

В этой работе мы впервые получили препараты, содержащие бактериопурпуринимид в качестве фотодинамической субъединицы и комплексы золота (I), реализующие химиотерапевтический эффект.

Материалы и методы. Мы рассмотрели две различные методики синтеза целевых конъюгатов и выбрали

оптимальную, что позволило производить препаративные количества для биологических испытаний.

Результаты. Были получены конъюгаты дипропокси-БПИ с гистамином и гистидином, их ННС-производные и комплексы золота (I) на их основе. Исследования *in vitro* показали, что все полученные соединения проявляли высокую фотоиндуцированную активность. С-донорные комплексы Au (I) проявляли максимальную специфическую активность при более длительном времени инкубации по сравнению с другими производными как под действием света, так и без облучения. Исследования *in vivo* на мышах с привитой опухолью ксенотрансплантатом аденокарциномы предстательной железы PC-3 выявили накопление в опухолевой ткани и высокие противоопухолевые свойства комплекса Au (I) — ННС-гистамин (ITG = 100 %, RN = 100 %), превышающие таковые у дипропокси-ВРІ и его производного — ННС-гистамина.

Заключение. Исследование проводилось в рамках проекта «Радиофармпрепараты» в рамках реализации Программы стратегического академического лидерства РТУМИРЕА «Приоритет-2030».

СРАВНЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПЛАТИНЫ (IV) НИТРОКСИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ НА 2D- И 3D-КУЛЬТУРУ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ШЕЙКИ МАТКИ (HELA)

М.М. Тригуб¹, Н.В. Филатова¹, А.А. Терентьев^{1,2},
В.Д. Сень¹

¹ФИЦ «Проблем химической физики и медицинской химии РАН»; Россия, 142432 Московская область, Черноголовка, пр-кт Академика Семёнова, 1;

²МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Тригуб Мария Михайловна
trigub.m@gmail.com

Введение. 3D-модель культуры клеток является более приближенной к условиям реальных солидных опухолей *in vivo* и широко используется для проведения скрининговых исследований. Комплексы платины (II), используемые в клинике, имеют высокую токсичность, что ограничивает их применение и способствует поиску новых платиновых соединений с лучшей переносимостью. В работе представлены аминонитроксильные комплексы платины (IV) (АНКП), содержащие в качестве аксиальных лигандов остатки алифатических карбоновых кислот — уксусной (BC118), масляной (BC146), валериановой (BC131) — и комплекс платины (IV) сатраплатин (JM216), которые химически более инертны по сравнению с цисплатином и обладают меньшей токсичностью. Цитотокси-

ческое действие АНКП исследовали на клетках аденокарциномы шейки матки HeLa, выращенных в монослое (2D) и в виде сфероидов (3D).

Материалы и методы. Сфероиды выращивали в агарозных формах, полученных при помощи молдингов 3D Petri Dish 12–256 (Microtissues, США). АНКП с общей структурой Pt (IV) (NH₃) (R • NH₂) Cl₂X₂, где R • NH₂ — нитроксильный радикал, а X — аксиальные лиганды, наносили на 2D- и 3D-культуру на 24 ч, в качестве препарата сравнения использовали цисплатин. Оценку выживаемости клеток проводили при помощи МТТ-теста.

Результаты. Опухолевые сфероиды являются более устойчивыми к действию АНКП по сравнению с 2D-культурой. Устойчивость проявляется в зависимости от структуры соединения: для комплексов BC118 и BC131 отношение IC₅₀ для клеток в 3D-культуре к IC₅₀ для клеток в монослое (так называемый индекс устойчивости) составило 2,3 и 2,0, а для BC146 и JM216 — 2,1 и 1,8 соответственно. Наиболее высоким оказался индекс устойчивости к цисплатину — 5,0.

Заключение. АНКП могут обладать более высокой проникающей способностью в 3D-культуру, что обуславливает их относительно высокую цитотоксичность на опухолевых сфероидах по сравнению с цисплатином.

Работа выполнена при поддержке
Министерства науки и высшего образования РФ
№ АААА-А19-119092390041-5.

ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА P53 ПРИ ДЕЙСТВИИ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ (IV), СОДЕРЖАЩИХ АЦЕТАТНЫЕ И ДИХЛОРАЦЕТАТНЫЕ ЛИГАНДЫ

Н.В. Филатова¹, С.А. Джоусе-Иванина¹, А.А. Терехова²,
В.Д. Сень¹, А.А. Терентьев¹

¹ФИЦ «Проблем химической физики и медицинской химии РАН»; Россия, 142432 Московская область, Черноголовка, пр-кт Академика Семёнова, 1;

²ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет»,
Институт математики, информационных технологий
и естественных наук; Россия, 153025 Иваново,
ул. Ермака, 37/7

Филатова Наталья Владимировна
komlevanatalya@gmail.com

Введение. Опухолевый супрессор белок p53 регулирует транскрипцию ряда генов, продукты которых вовлечены в регуляцию клеточного цикла, репарацию ДНК, апоптоз, ингибирование ангиогенеза. **Целью работы** было исследование динамики экспрессии белка p53 в опухолевых клетках MCF-7 при действии комплексов Pt (IV), содержащих ацетатные и дихлор-ацетатные лиганды.

Материалы и методы. Исследуемые комплексы имеют общую структуру $Pt(IV)(NH_3)(R \cdot NH_2)Cl_2X_2$, где $R \cdot NH_2$ — аминокислотный радикал (пирролидиновый (а) и пиперидиновый (b)), а X — аксиальные лиганды (ацетатные (1a, 1b) и дихлорацетатные (2a, 2b)). Экспрессию белка p53 определяли с помощью иммуноблоттинга. Исследуемые соединения наносили в концентрации IC_{50} с экспозицией 6–24 ч.

Результаты. При действии комплексов 1a, b накопление белка p53 начинается после 18 ч, и его максимум накопления наблюдается к 24 ч. При действии комплексов 2a, b наблюдается накопление белка после 6 ч, и его максимум накопления отмечается к 12 ч. Комплекс $Pt(IV)$ сатраплатин вызывает накопление белка p53 через 6 ч с последующей экспрессией — вплоть до 24 ч. Цисплатин вызывает накопление белка p53 через 12 ч с последующей экспрессией — вплоть до 24 ч.

Заключение. Внесение дихлорацетатных лигандов в структуру комплекса $Pt(IV)$ вызывает изменения в динамике накопления белка p53. У аминонитроксильных комплексов $Pt(IV)$ с дихлорацетатными лигандами наблюдается более ранний ответ на накопление белка p53 по сравнению с комплексами $Pt(IV)$ с ацетатными лигандами.

*Работа выполнена при поддержке
Министерства науки и высшего образования РФ
№ АААА-А19-119092390041-5
и № АААА-А19-119071890015-6.*

СРАВНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К БЕРБЕРИНУ ОПУХОЛЬ- АССОЦИИРОВАННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ КЛЕТОК РАКА ЛЕГКОГО

С.Ю. Филиппова¹, С.В. Тимофеева¹, Н.В. Гненная¹,
Т.В. Шамова¹, И.В. Межевова¹, И.А. Новикова¹,
Я.С. Енин¹, О.Н. Буров², Е.Ю. Златник¹, Д.А. Харагезов¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Россия;

344000 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

²ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Россия;

344006 Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42

Контакты: Филиппова Светлана Юрьевна filsv@yandex.ru

Ведение. Растительные метаболиты являются ценным источником веществ, обладающих противоопухолевыми свойствами. Одним из таких перспективных природных соединений является берберин, показавший противоопухолевую активность в отношении различных видов рака. Однако его активность в отношении клеток микроокружения опухоли остается малоисследованной.

Материалы и методы. Клетки первичных культур фибробластов, полученных из ткани опухоли рака легкого, и клетки постоянной культуры рака легкого

H1299 высаживали на 96-луночные планшеты в количестве 10 тысяч/лунка в среде DMEM с добавлением 10 % FBS. Далее в среду культивирования вносили 5 мкМ берберина. Клетки культивировали при 37 °C и 5 % CO₂ в течение 72 ч, после чего определяли количество клеток прямым подсчетом в имиджере Loinhert (BioTek) и непрямым способом с использованием колориметрического теста с МТТ, проведенного по стандартной методике. Было поставлено три независимых эксперимента по 30 повторов в каждом.

Результаты. Культивирование в присутствии 5 мкМ берберина привело к уменьшению количества клеток в культуре фибробластов на $17,8 \pm 5,8$ % и на $57,4 \pm 6,0$ % — в культуре H1299 по сравнению с контролем. Добавление берберина также привело к достоверному сокращению восстановления тетразолиевого красителя в культуре фибробластов на $33,1 \pm 14,7$ % и на $90,3 \pm 5,2$ % — в культуре H1299 по сравнению с контролем. Известно, что МТТ-тест отражает общую активность НАДФ-Н-зависимых клеточных оксидоредуктаз в культуре, которая напрямую связана с интенсивностью энергетического метаболизма клеток. Таким образом, берберин демонстрирует не только цитостатические свойства, но и способность подавлять энергетический метаболизм как трансформированных, так и нормальных клеток опухолевого микроокружения.

Заключение. Злокачественные клетки являются как минимум в два раза более чувствительными к цитостатическому действию берберина, чем опухоль-ассоциированные фибробласты. При этом энергетический метаболизм клеток опухоли почти в 3 раза более чувствителен к угнетающему действию берберина по сравнению с фибробластами.

БИОДЕГРАДИРУЕМАЯ ИНЖЕНЕРНАЯ КОНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАЗВИТИЯ НЕЙТРОПЕНИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Д.В. Филоненко¹, О.В. Рыбальченко², М.В. Шинкарева³,
Н.С. Мартыненко², К.М. Новрузов⁴, М.В. Киселевский^{3,4},
Н.Ю. Анисимова^{3,4}

¹ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логанова ДЗМ»; Россия, 111123
Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6;

²ФГБУН «ИМЕТ им. А.А. Байкова РАН»; Россия, 119334
Москва, Ленинский пр-кт, 49;

³НИТУ «МИСиС»; Россия, 119049 Москва,
Ленинский пр-кт, 4, стр. 1;

⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24
Контакты: Шинкарева Мария Владимировна
m.shinkareva29@mail.ru

Введение. В рамках данного исследования оценивали эффективность использования скаффолда на основе биodeградируемого сплава системы железо — марганец (Fe-Mn), нагруженного препаратом филграстим на основе рекомбинантной ДНК гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), для отсроченного начала гемостимуляции.

Материалы и методы. Для изготовления конструкции использовали полые стерильные скаффолды трубчатой формы из биodeградируемых сплавов Fe-Mn-C и Fe-Mn-Pd, обработанных равноканальным угловым прессованием (РКУП) при 450 °С. Внутреннюю полость скаффолдов заполняли 20 мкл смеси 12 мкг G-CSF с коллагеновым гелем и покрывали конструкцию 6 % раствором полиэтиленгликоля. Мышам линии Balb/c, разделенным на 3 группы, вводили внутрибрюшинно циклофосфамид (ЦФ) (эндоксан, Baxter, Германия) по 0,01 мг/мышь. Животным двух групп имплантировали образцы конструкции. В качестве контроля использовали животных 3-й группы без имплантатов. Через 4 сут проводили общий клинический анализ крови, оценивали изменения концентрации Ki-67(+) -клеток костного мозга и морфологии селезенки в сравнении с контролем.

Результаты. Введение мышам конструкций на основе сплавов Fe-Mn-C и Fe-Mn-Pd опосредовало повышение концентрации нейтрофилов на 8 % ($p = 0,05$) и 20 % ($p < 0,05$) соответственно, а также обеспечило развитие тенденции повышения концентрации эритроцитов и гемоглобина крови в сравнении с контролем ($p \geq 0,05$). Кроме того, конструкция на основе сплава Fe-Mn-Pd активно стимулировала повышение содержания в крови лейкоцитов (на 22 % выше, чем в контроле), что сопровождалось нарастанием

в 1,3 раза содержания в костном мозге Ki-67(+) -клеток и, очевидно, было обусловлено ускоренной биodeградацией скаффолда *in vivo*, опосредующего релиз гемостимулятора в ткани. У мышей указанной группы отмечали признаки быстрого восстановления лимфоидной ткани селезенки.

Заключение. Имплантация разработанной биоконструкции на основе сплава Fe-Mn-Pd после РКУП, нагруженного препаратом филграстим, сразу после введения цитостатика уменьшала развитие острой лейко- и нейтропении. Данная конструкция способна обеспечить отсроченный и пролонгированный эффект вводимого вещества (филграстима) и перспективна для дальнейшего изучения с целью использования в клинической онкологической практике.

Работа выполнена при финансовой поддержке
гранта РНФ № 23-23-00096.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ МРНК РТ-ГЕНОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Н.Р. Хилал¹, Р.Г. Пегов², В.В. Новиков¹

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского»; Россия, 603022 Нижний Новгород,
пр-кт Гагарина, 23;

²Нижегородский областной клинический онкологический
диспансер; Россия, 603126 Нижний Новгород,
ул. Деловая, 11/1

Контакты: Хилал Надежда Риязовна nadia.hilal@hotmail.com

Введение. Актуальным является поиск раково-тесткулярных (РТ) генов, обладающих потенциальной мониторинговой значимостью. Одним из многообещающих РТ-генов является *OY-TES-1*, экспрессия которого в норме ограничена в сперматогониях и яичниках, но при различных опухолях его экспрессия значимо повышается.

Цель исследования — сравнительный анализ частоты обнаружения мРНК гена *OY-TES-1* в сопоставлении с мРНК других РТ-генов в периферической крови больных колоректальным раком (КРР).

Материалы и методы. Материалом исследований служили образцы периферической крови 66 больных КРР до резекции опухоли; мРНК гена *OY-TES-1* определяли методом однораундовой ОТ-ПЦР, а мРНК генов *MAGE-A (1–6)*, *SSX1*, 2, 4, *XAGE1*, *CT7*, *RAGE* и *NY-ESO1* определяли с помощью двухраундовой ОТ-ПЦР.

Результаты. В крови чаще всего выявлялась мРНК генов *MAGE-A (1–6)* и *NY-ESO1* (48 % и 38 % соответственно). Реже выявлялась мРНК генов *OY-TES-1*, *SSX1*, 2, 4, *XAGE1* и *RAGE* (14 %, 9 %, 9 % и 11 % соответственно). Частота обнаружения мРНК гена

MAGE-A (1–6) в крови была достоверно выше всего при локализации опухоли в ампулярном отделе прямой кишки и составила 65 %. Для остальных РТ-генов значимой ассоциации с локализацией опухоли не обнаружено ($p > 0,05$). При КРР с низкой степенью дифференцировки достоверно чаще обнаруживалась в крови мРНК генов *MAGE-A (1–6)*, *CT7*, *NY-ESO1* и *OY-TES-1* (68 %, 63 %, 68 % и 31 % соответственно). При метастазах в лимфоузлах частота обнаружения мРНК гена *MAGE-A (1–6)* составила 65 % (15 из 23 образцов), а при метастазах в органах в 35 % случаев обнаруживалась мРНК гена *OY-TES-1* (8 из 23 образцов).

Заключение. Таким образом, в периферической крови больных КРР чаще других РТ-генов обнаруживалась мРНК *MAGE-A (1–6)* и *NY-ESO1*. Обнаружение мРНК гена *OY-TES-1* было ассоциировано с низкой степенью дифференцировки опухоли и метастазированием в органы.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА СКАФФОЛДОВ НА ОСНОВЕ КОМПОЗИТОВ ПОЛИ-3-ОКСИБУТИРАТА С МАГНИТНЫМИ НАНОМАТЕРИАЛАМИ НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

М.С. Холина, Е.А. Трусова, Ю.Р. Мухортова,
Р.А. Сурменев, М.А. Сурменева, К.В. Шайтан,
А.П. Бонарцев

МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва,
Ленинские горы, 1;

ФГАОУ ВО «НИ Томский политехнический университет»;
Россия, 634050 Томск, пр-кт Ленина, 30
Контакты: Холина Маргарита Сергеевна
margo.xolina@yandex.ru

Введение. В ходе исследования была проведена оценка влияния пьезоэлектрического эффекта, который генерировался с помощью уникальной установки для культивирования клеток в магнитном поле, на пролиферацию клеток карциномы гортани человека НЕР-2 на гибридных композитных скаффолдах из композита поли-3-оксибутирата (ПОБ) с наночастицами магнетита (ПОБ/М) и его комплекса с восстановленным оксидом графена (ПОБ/М-rGO).

Материалы и методы. ПОБ получали с помощью методики контролируемого биосинтеза штамма-продуцента *Azotobacter chroococcum* 7В. Гибридные скаффолды ПОБ/М и ПОБ/М-rGO были получены методом электроспиннинга. Смесь полимера и наночастиц предварительно диспергировали в хлороформе (CHCl_3 , Sigma-Aldrich) и обрабатывали ультразвуком (Scientz-11D, Ningbo SCienta Biotechnology Co.Ltd, Китай). Клеточную линию карциномы гортани НЕР-2

культивировали по стандартному для данной линии протоколу: клетки росли в питательной среде ДМЕМ («ПанЭко», Россия) с 10 % эмбриональной бычьей сывороткой (Biological Industries, Израиль), 100 МЕ/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина («ПанЭко», Россия) при 5 %-содержания CO_2 и температуре 37 °С. При достижении 80 % конfluenceжности жизнеспособность клеток оценивалась с помощью окрашивания трипановым синим при помощи подсчета в камере Горяева. Далее клетки были помещены на поверхность композитных скаффолдов и культивировались в течение 5 дней (под влиянием переменного магнитного поля и без). Контроль роста клеток осуществляли на 1, 3 и 5-й дни с помощью тестов ХТТ и Alamar Blue. Визуальная оценка проводилась с помощью окрашивания флуоресцентными красителями Hoechst 33258 и 7-AAD с последующим изучением на микроскопе Zeiss AxioLab A1 (Carl Zeiss, Германия).

Результаты. Клеточная линия НЕР-2 продемонстрировала активный рост на всех типах скаффолдов без поля. Было отмечено, что переменное магнитное поле оказывает ингибирующее действие на рост клеток, однако культура остается жизнеспособной и способной к делению. Визуальный анализ позволил зафиксировать высокую жизнеспособность клеток, оценить их морфологию, а также зафиксировать частичное прорастание клеток в матрикс. Исследования пролиферации клеток, подвергшихся воздействию переменного магнитного поля, позволили предположить, что rGO в составе скаффолда оказывает положительное влияние на биосовместимость матрикса и клеток. Интересно, что данный эффект, по-видимому, усиливается воздействием на клетки переменного магнитного поля.

Заключение. Таким образом, нами было показано, что магнитные наноматериалы в составе композитных скаффолдов на основе ПОБ оказывают влияние на рост опухолевых клеток; наблюдается также воздействие на рост клеток магнитного поля при их культивировании на этих скаффолдах.

Работа выполнена при финансовой поддержке
гранта РНФ № 20-64-47008.

РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К ПРЕОДОЛЕНИЮ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛЕТОК САРКОМЫ ЮИНГА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРОВ КАРБОАНГИДРАЗ

С.В. Цибульников¹, Д.Р. Файзуллина¹, М.Ю. Стемпень¹,
Д.А. Анискин¹, А.М. Клиновский¹, Е.Д. Беляева¹,
К.И. Киргизов², О.М. Романцова², С.В. Калинин³,
А.А. Недорубов¹, М.Ю. Красавин³, П. С Тимашев¹,
И.В. Уласов¹

¹ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава
России (Сеченовский Университет); Россия, 119991
Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
университет», Институт химии; Россия, 198504
Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр-кт, 26
Контакты: Цибульников Сергей Владимирович
ser-tsibulnikov@yandex.ru

Введение. Саркома Юинга – это злокачественная опухоль костей и мягких тканей, которая в основном встречается у детей и подростков. Примерно у 25 % пациентов при постановке диагноза обнаруживаются метастазы, которые часто устойчивы к интенсивной терапии. Мы предлагаем новую схему терапии с использованием ингибиторов карбоангидраз, которая может дополнить классические методы лечения и улучшить прогноз выживаемости пациентов.

Материалы и методы: выделение и культивирование первичных культур клеток, микроскопия (световая фазово-контрастная, флуоресцентная, сканирующая лазерная конфокальная), проточная цитофлуориметрия, иммуноцитохимическое окрашивание, ПЦР, трансдукция клеток, тесты для оценки жизнеспособности и физиологии клеток. Для работы использовались следующие клеточные культуры саркомы Юинга: первичная линия опухолевых клеточных культур человека, выделенная из опухолевого материала в процессе резекции (ES36); перевиваемая линия клеток (A673); в качестве контроля использовались фибробласты человека (M19).

Результаты. В рамках работы было изучено воздействие ингибиторов карбоангидраз человека на клеточные линии в двумерных и трехмерных моделях. Ингибиторы снижают жизнеспособность клеток в двумерной модели в среднем на 85 %, в случае трехмерной модели жизнеспособность снижается в среднем на 60 %. Также была изучена экспрессия различных типов карбоангидраз в образцах тканей пациентов с диагнозом «саркома Юинга».

Заключение. Полученные данные позволяют продолжить развитие и исследование комбинированной терапии, которая позволит обойти недостатки классических подходов в терапии.

Данная работа была поддержана грантом РНФ
№ 21-15-00213.

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ БИМЕДИЦИНСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ЛИМФОЦИТОВ С ХИМЕРНЫМ РЕЦЕПТОРОМ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

И.О. Чикилева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24

Контакты: Чикилева Ирина Олеговна irinatchikileva@mail.ru

Введение. Противоопухолевая терапия на основе лимфоцитов с химерным рецептором антигенов (CAR) к антигену В-лимфоцитов CD19 уже прочно вошла в современную терапию злокачественной или рецидивирующей В-клеточной лимфомы в качестве последней линии терапии. Проходит ряд клинических испытаний аналогичных препаратов для лечения солидных опухолей. Получение CAR-продукта на основе собственных лимфоцитов пациентов проблематично из-за длительного периода получения аутологичного биомедицинского клеточного продукта (БМКП) для иммунотерапии и часто низкого качества исходных лимфоцитов. Поэтому крайне актуально производить и хранить готовые к использованию донорские CAR-лимфоциты, которые можно было бы вводить пациентам по мере необходимости.

Материалы и методы. Были проанализированы базы данных NCBI, ClinicalTrials и eLIBRARY с целью поиска данных на тему универсальных CAR-БМКП для лечения злокачественных опухолевых образований.

Результаты. В настоящее время существует ряд работ по всему миру (с доминированием США и Китая), в которых создают и тестируют универсальные платформы для CAR-терапии опухолей. Уровень исследований варьирует от экспериментальных работ вплоть до клинических испытаний. Универсализация терапии касается как собственно конструкции CAR, так и эффекторных лимфоцитов. При конструировании CAR используются не традиционные рецепторные структуры на основе видоизмененных одноцепочечных фрагментов антигенсвязывающих участков моноклональных антител, а рецепторы антител. Таким образом, их можно использовать вместе с уже широко используемыми таргетными препаратами моноклональных антител. Для CAR-модификации предпочтение отдается натуральным киллерам, не вызывающим реакции трансплантат против хозяина, либо проводится генетическая модификация для удаления локусов Т-клеточного рецептора. Уда-

ляются антигены главного комплекса гистосовместимости для предотвращения атаки иммунной системы реципиента.

Заключение. Универсальный CAR-БМКП вполне достижим на практике при современном уровне развития клеточных технологий в медицине.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ *IN SILICO* И *IN VITRO* ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНКАПСУЛЯЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ РТ В ПОЛИМЕРНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ

М.В. Чиркина¹, М.Б. Сокол¹, Н.Г. Яббаров¹,
М.Р. Моллаева¹, Т.А. Подругина², А.С. Павлова²,
В.В. Темнов², Е.Д. Никольская¹

¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН;
Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4;

²МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва,
Ленинские горы, 1

Контакты: Чиркина Маргарита Викторовна
chir.marg@mail.ru

Введение. Препараты на основе платины, в том числе карбоплатин (Крт), применяются в современной онкотерапии. К сожалению, высокая неспецифическая токсичность, низкая биодоступность и селективность действия способствуют развитию резистентности и приводят к низкой эффективности терапии онкозаболеваний.

Материалы и методы. Был использован *in silico* метод молекулярного моделирования для оценки влияния различных лигандов новых производных Крт на эффективность его инкапсуляции в наночастицы PLGA (НЧ). Применен онлайн-сервис PASS для прогнозирования противоопухолевой активности производных Крт. Используя полученные данные, были синтезированы производные Крт и инкапсулированы в НЧ.

Результаты. Были выбраны лиганды – линейные алкильные (Крт4, Крт3), бензильный (Крт1), адамантильный (Крт2), и проведено молекулярное моделирование взаимодействия с PLGA. Энергия связи всех производных была ниже, чем у Крт, что указывает на улучшенное сродство новых производных к полимеру. Оценка PASS показала, что производные Крт обладают противоопухолевой активностью. НЧ были получены методом одинарного эмульгирования, размер находился в диапазоне 180–300 нм, ζ -потенциал $-12,8 \div -28,0$ мВ. Наблюдалось значительное увеличение эффективности инкапсуляции Крт3-NP, что соответствует результатам оценки энергии связывания *in silico*. Был проведен анализ цитотоксической активности в отношении клеток немелкоклеточной карциномы легкого человека линии A549.

МТТ-тест показал, что алкильный радикал Крт3 способствовал значительному увеличению активности (IC_{50} для Крт и Крт3 составили 39,70 мкМ и 7,32 мкМ соответственно).

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что комбинированный подход *in silico* и *in vitro* является успешной стратегией разработки НЧ и может быть применен для дизайна систем доставки лекарственных соединений.

МФА В СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

С.В. Чулкова^{1,2}, Е.В. Бочаров¹, Р.В. Карпова¹,
В.С. Косоруков¹, [А.А. Клименков¹], О.А. Бочарова¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²ФГАОУ ВО «РНИМУ им. И.И. Пирогова» Минздрава
России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1а

Контакты: Чулкова Светлана Васильевна
chulkova@mail.ru

Введение. В современной онкологии широко используются препараты сопроводительной терапии, что позволяет улучшить переносимость специального противоопухолевого лечения и результаты реабилитации больных по его окончании. Претендентом на такого рода препараты является мультифитоадаптоген (МФА), который разрабатывается в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для профилактической онкологии.

Цель – оценить влияние МФА на иммунологические показатели крови, кортизол, онкомаркеры, выживаемость больных раком желудка (РЖ) и возможность его использования в составе сопроводительной терапии и реабилитации.

Материалы и методы. Включены 82 больных РЖ. Преобладала IV стадия – 76,8 %. Все больные прооперированы паллиативно. Группы: 1-я – операция + ПХТ + МФА, $n = 19$; 2-я – операция + ПХТ, $n = 20$; 3-я – операция + МФА, $n = 16$; 4-я – операция, $n = 27$. Сопроводительная МФА-терапия: 7 дней до начала и на протяжении лечения. Далее МФА применяли в качестве реабилитации до гибели пациента. Проточно-цитометрическим методом изучены Т- и В-лимфоциты, NK-клетки крови. Моноклональные антитела: CD3, CD4, CD8, CD20, CD16, CD25, HLA-DR, CD95, CD11b, CD18, CD54, CD50. Оценены продукция интерферона клетками крови, уровни стресс-гормона кортизола, онкомаркеров РЭА и СА-19.9, а также средняя продолжительность жизни (СПЖ).

Результаты. МФА положительно влиял на показатели иммунного ответа, повышая экспрессию β_2 -лейкоцитарных интегринов: увеличилось количество $CD4^{+}$ -, $CD3^{+}$ -, $CD20^{+}$ -клеток, $CD16^{+}$ -клеток,

активированных Т-клеток, клеток с экспрессией молекул адгезии CD11b⁺, CD18⁺. Достоверно снизились уровни СА-19.9 и кортизола. Число курсов ПХТ было увеличено в 1,7 раза. СПЖ больных в 1-й и 3-й группах увеличилась практически в 2,5 раза, уменьшились болевой синдром и симптомы саркопении.

Заключение. Результаты исследования позволяют полагать, что МФА может применяться как средство сопроводительной терапии и реабилитации онкобольных.

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ОБОГАЩЕНИЯ ПОПУЛЯЦИЙ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ ДЛЯ АДОПТИВНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ПУТЕМ ИХ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО НАРАЩИВАНИЯ БЕЗ СЕПАРАЦИИ

П.О. Шатунова^{1,2,3}, И.О. Чикилева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова»; Россия, 105064 Москва, Малый Казенный пер., 5А;

³ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр. 4

Контакты: Шатунова Полина Олеговна ppolite@mail.ru

Введение. Обогащение популяции натуральных киллеров (НК) для адоптивной иммунотерапии онкологических заболеваний возможно либо с помощью предварительного разделения клеточных популяций, либо путем длительного культивирования. Как обогащение в культуре, так и разделение популяций требует схожих этапов культивирования в присутствии стимуляторов и интерлейкинов. В данной работе мы провели обогащение НК в первичной культуре лимфоцитов без разделения популяций.

Материалы и методы. Использовали мононуклеарные клетки (МНК) периферической крови доноров. Культивирование: среда Игла MEM («ПанЭко»), FBS (HyClone), ИЛ-2 и ИЛ-15 (CSI-STORE). Стимуляция пролиферации: антитела к CD3 и CD28 (Abcam) или L-фитогемагглютинин (ФГА) (Sigma). Цитотоксичность (ЦТ) определяли на культурах-мишенях SKOV3 и mel-IL. Проточную цитометрию проводили с помощью моноклональных антител к следующим маркерам: CD3, CD56, CD16, NKG2D, NKp30, NKp80 (BD Biosciences), пропидиум йодид (BD Biosciences).

Результаты. При стимуляции как антителами, так и ФГА мы получили популяцию, которая экспрессирует маркер NKG2D на 80–95 % всех клеток и обладает высокой цитотоксичностью. К 21-му дню культивирования с использованием антител доля CD56-позитивных клеток достигала 47 %, однако практически

все из них (45 %) являлись НКТ-клетками (CD3⁺, CD56⁺). При стимулировании ФГА доля CD56⁺-клеток была примерно 30 %, из которых 4 % — это CD3-CD56⁺-клетки.

Заключение. Таким образом, согласно нашим данным и аналогичным исследованиям при культивировании суммарных МНК происходит обогащение популяции NKG2D⁺ НКТ-клеток, обладающих высоким противоопухолевым потенциалом.

ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ОСНОВАННАЯ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПАНЕЛИ ГЕННО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ КЛЕТОК

О.А. Шашкова¹, К.О. Авров¹, Л.А. Терехина¹,
А.А. Пиневи^{1,2}, Н.Л. Варгания¹, И.Ю. Крутецкая¹,
С.В. Шатик¹, Д.О. Антуганов¹, И.В. Грязева¹,
И.В. Смирнов¹, А.Ю. Столбовая¹, М.П. Самойлович^{1,2}

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

²Санкт-Петербургский государственный университет; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9
Контакты: Шашкова Ольга Александровна ujinolga@yandex.ru

Введение. Для *in vitro* оценки специфичности таргетных препаратов принято использовать нативные или генно-модифицированные опухолевые клетки, созданные на основе клеток того же гистогенеза, что и исследуемые опухолевые клетки.

Цель исследования — оценить специфичность противоопухолевых таргетных препаратов с помощью экспрессирующих различные онкобиомаркеры штаммов генно-модифицированных клеток, созданных на основе единой клеточной линии и технологии.

Материалы и методы. Клетки-доноры генов биомаркеров отбирали среди постоянных и первичных клеточных линий. Для получения генно-модифицированных клеток использовали ретровирусную трансдукцию. Экспрессию генов определяли методом ПЦР-РВ. Присутствие биомаркеров подтверждали методом проточной цитофлуориметрии. Специфичность радиококонъюгатов на основе антител, наноантител, пептидов оценивали *in vitro* по методу Lindmo.

Результаты. При создании штаммов реципиентами генов служили клетки крысиной глиомы С6, отобранные на основании высокой эффективности трансфекции, скорости пролиферации и простоты культивирования. Получены штаммы, стабильно экспрессирующие PSMA, PD-L1, CTLA-4, GITR, VEGFR2

или CD105 человека, а также коэкспрессирующие CTLA-4 и GITR. Эти штаммы, обладающие высокой плотностью биомаркеров (1–13 млн/клетку), позволили количественно оценить специфичность и отработать условия получения высокоактивных таргетных радиокоъюгатов.

Заключение. На основе единой клеточной линии и технологии создана панель генно-модифицированных клеток, экспрессирующих онкобиомаркеры человека, предназначенная для оценки специфичности таргетных противоопухолевых препаратов.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава РФ.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОДУКЦИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО АНТИТЕЛА В РАСТИТЕЛЬНОЙ КЛЕТКЕ В ВИДЕ ПРОЦЕССИРУЕМОГО ПОЛИПРОТЕИНА

Е.В. Шешукова¹, И.И. Круглов^{1,2}, К.А. Камарова¹,
Т.В. Комарова^{1,2}

¹ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН; Россия, 119991 Москва, ГСП-1, ул. Губкина, 3;

²МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Шешукова Екатерина Владимировна
sheshukova@vigg.ru

Введение. За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в разработке стратегий продукции рекомбинантных белков при использовании различных платформ, в том числе на основе растительной клетки. Новые эффективные системы экспрессии позволяют получать в растениях рекомбинантные моноклональные антитела для диагностики и терапии онкологических заболеваний.

Цель работы — создание генно-инженерных конструкций для продукции в растении антител, узнающих мишени на клетках Her2-позитивных аденокарцином человека, и оценка уровня накопления антител в растениях.

Материалы и методы. Доставку генетического материала в клетки листьев *Nicotiana benthamiana* осуществляли с помощью *Agrobacterium tumefaciens* (штамм GV3101). Выделение и очистку антител проводили с использованием аффинной хроматографии на сефарозе с белком G.

Результаты. В настоящей работе были использованы два подхода, позволяющие накопить в растении *N. benthamiana* рекомбинантное моноклональное антитело, аминокислотные (а. к.) последовательности легкой (ЛЦ) и тяжелой (ТЦ) цепей которого идентичны а. к. составу антитела трастузумаба. Были созданы два типа генетических конструкций, кодирующих единый белок, содержащий а. к. последовательности ЛЦ

и ТЦ и процессируемый в растительной клетке. Процессинг данного полипротеина осуществляется за счет присутствия между ЛЦ и ТЦ (1) 18-а. к. автокаталитического пептида 2А вируса ящура или (2) 37-а. к. линкера, специфически расщепляемого Kex2p-подобными протеазами растительной клетки. Произведена оценка уровня накопления полноразмерных рекомбинантных антител в растительных экстрактах с помощью вестерн-блот анализа или ИФА.

Заключение. Система продукции в растениях *N. benthamiana* рекомбинантного антитела в виде процессируемого в клетке белка, содержащего 2А пептид или последовательность, узнаваемую эндогенной протеазой растений, позволяет накапливать целевые антитела в растительной клетке.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МК-3828.2022.1.4.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНО-ВОЛОКОННОГО ФЛУОРИМЕТРА БИК-СПЕКТРАЛЬНОГО ДИАПАЗОНА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА КОЖИ

И.П. Шилов¹, А.С. Горшкова¹, Ю.В. Алексеев²,
М.В. Рябов², А.М. Ковалева³, М.И. Ковалев⁴

¹ФИРЭ им. В.А. Котельникова РАН; Россия, 141190 Фрязино (МО), пл. Введенского, 1;

²ФГБУ «НПЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина» ФМБА России; Россия, 121165 Москва, ул. Студенческая, 40;

³ГКБ № 57 им. Д.Д. Плетнева; Россия, 105077 Москва; ул. 11-я Парковая, 32;

⁴ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Шилов Игорь Петрович laserlab@ms.ire.rssi.ru

Введение. Методика инфракрасной люминесцентной диагностики (ИК-ЛД), основанная на применении Yb-комплексов порфиринов (ИКП) с пиком люминесценции в БИК-диапазоне 900–1100 нм, где практически отсутствует фоновая люминесценция биотканей (эндогенных порфиринов), является перспективной. Для детектирования люминесценции малой интенсивности в БИК-спектральном диапазоне в настоящее время отсутствует оптоэлектронная аппаратура повышенной чувствительности. **Цель работы** — создание лазерно-волоконного флуориметра (ЛВФ) для ранней БИК-ЛД новообразований кожи и слизистых оболочек (СО) и его апробация.

Материалы и методы. Использовалась методика ИК-ЛД, основанная на применении ИКП. Наличие Yb³⁺ в центре порфиринового макроцикла приводит к значительному снижению фотохимической активности с сохранением туморотропности при отсутствии фоновой автолюминесценции биотканей. В ка-

честве диагностикума для проведения процедуры ИК-ЛД поражений кожи и СО использовалась фармацевтическая композиция на основе ИКП (гель «Флюороскан»).

Результаты. Установлено, что разработанная конструкция ЛВФ БИК-спектрального диапазона в сочетании с применением геля обеспечивает достижение высоких значений люминесцентного диагностического контрастного индекса (ЛДКИ) норма/опухоль (1:5–1:50), что позволяет с высокой точностью определять границы распространенности новообразований кожи и СО. С помощью ЛВФ была оценена минимальная величина ЛДКИ, которая составила для базальноклеточного рака кожи 1:5–1:10, а для рака шейки матки – 1:10–1:25.

Заключение. Разработанный ЛВФ и методика ИК-ЛД позволяют выявлять объективные различия между морфологически нормальными и патологически измененными тканями при диагностике заболеваний кожи и СО. Изучение уровня люминесценции – перспективное направление для разработки нового метода диагностики патологических состояний в дерматологии и гинекологии. В дальнейшем ЛВФ и методика могут быть применены для дифференциальной диагностики рака кожи, выявления скрытых очагов опухолевого роста и контроля эффективности проводимой терапии.

Работа выполнена в рамках госзадания ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ЭМУЛЬСИОННОЙ ФОРМЫ ФУРАНОКУМАРИНА С АП-КОНВЕРСИОННЫМИ ЧАСТИЦАМИ

В.И. Шляпкина, О.А. Куликов, Д.Э. Якобсон, И.А. Гололобова, И.А. Акмаева

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»; Россия, 430005
Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, 68
Контакты: Шляпкина Василиса Игоревна
shlyapkina.98@mail.ru

Введение. Фуранокумарины (ФК) – фотоактивные компоненты, используемые для проведения фототерапии, под действием УФА-излучения ФК образуют моноксиды с молекулой ДНК, вызывая апоптоз и гибель клеток. Данную особенность ФК можно модифицировать при помощи ап-конверсионных материалов, способных преобразовывать энергию ИК-излучения.

Материалы и методы. В качестве фотосенсибилизирующего компонента был выбран 8-метоксипсорален. Ап-конверсионные частицы составом $\text{NaYF}_4:20\% \text{Yb}; 0,25\% \text{Tm}$ были получены при помощи совместного

осаждения фторирующим агентом. Для комбинации компонентов фотосенсибилизирующей системы была разработана эмульсионная форма на основе персикового масла и лецитина. Изучение противоопухолевой активности разработанной эмульсионной формы проводилось на линейных мышах C57Bl/6. Использовался опухолевый штамм карциномы легкого Lewis (LLC). Полученную эмульсию вводили интратуморально. Для возбуждения ап-конверсионной люминесценции использовался непрерывный диодный лазер с $\lambda \approx 980$ нм. Терапия сравнения проводилась с помощью хлорина Е6.

Результаты. Средний размер полученных эмульсионных везикул составил 481 нм при размере ап-конверсионных частиц 820 нм. К 30-м суткам летальность среди животных в группе с введением эмульсии составила 17 %, в группе без терапии – 34 %. Наибольшая летальность была в группе с терапией хлорином Е6 – 75 %. Темп роста опухолевого узла был наиболее медленным в группе с введением эмульсии. С 10-х до 22-х суток средний объем опухолевого узла у мышей, получивших эмульсию, был достоверно меньше по сравнению с группой мышей без лечения.

Заключение. Полученные данные говорят о перспективности использования полученной эмульсионной формы 8-метоксипсоралена в сочетании с ап-конверсионным элементом.

ИЗУЧЕНИЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИФЕТРИЛИНА В ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

З.С. Шпрах^{1,2}, А.П. Будько¹, М.В. Дмитриева¹, Н.Ю. Кульбачевская¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;
²ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Контакты: Шпрах Зоя Сергеевна z.shprakh@onc.ru

Введение. Для повышения избирательности и эффективности действия аналога соматостатина цифетрилина разработана его лиофилизированная липосомальная лекарственная форма (ЛЛФЦ-лио).

Цель данного исследования – изучение доклинической фармакокинетики и распределения цифетрилина при внутривенном введении ЛЛФЦ-лио.

Материалы и методы. ЛЛФЦ-лио вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг; исследования проводили на половозрелых иммунокомпетентных мышах-гибридах (самках C57Bl/6) с перевитой аденокарциномой молочной железы Ca755; для определения

цифетрилина в биологических образцах использовали метод ВЭЖХ.

Результаты. Обнаружено, что в первые 2 ч после введения ЛЛФЦ-лио концентрация цифетрилина в печени возрастала почти в 4 раза — с 9,6 до 36,25 мкг/г — и становилась в 3–5 раз выше, чем в других изученных органах, а затем медленно падала. Для легких, селезенки и опухоли повышения концентрации на начальной стадии не определяли. Короткую фазу накопления цифетрилина, заканчивающуюся к 45 мин наблюдения, отмечали только в почках. Падение концентрации цифетрилина в плазме крови с 41,3 мкг/мл до 6,6 мкг/мл в течение 2 ч отражало фазу распределения.

Рассчитаны некоторые фармакокинетические параметры для зависимости «концентрация — время» в плазме в рамках двучастовой модели: площадь под фармакокинетической кривой (AUC_{0-t}) = 51,93 мкг×мл⁻¹×ч; среднее время удержания цифетрилина (MRT) = 2,1 ч; общий клиренс ($Cl_{общ.}$) = 4,14 мл/ч.

Установлено, что для печени AUC_{0-t} = 185,27 мкг×мл⁻¹×ч, что в 3,5 раза выше, чем для плазмы крови, что отражает тропность цифетрилина к печени. Через 5 и 8 ч после введения ЛЛФЦ-лио цифетрилин не обнаруживали в мышцах и опухоли, а через 24 ч после введения — ни в одном из изученных органов.

Заключение. Изучение доклинической фармакокинетики показало, что при внутривенном введении ЛЛФЦ-лио лекарственное средство быстро распределяется по органам и тканям; органом, кумулирующим цифетрилин, является печень; через 24 ч после введения цифетрилин не определяется ни в одном из изученных органов.

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ЦИФЕТРИЛИНА

З.С. Шпрах^{1,2}, Е.В. Игнатъева¹, М.В. Дмитриева¹,
О.Л. Орлова¹, И.В. Ярцева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²ФГАУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Шпрах Зоя Сергеевна z.shprakh@ronc.ru

Введение. Цифетрилин — аналог гипоталамического гормона соматостатина, обладающий противоопухолевой активностью. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России разработана лиофилизированная липосомальная лекарственная форма цифетрилина (ЛЛФЦ-лио) на основе соевого фосфатидилхолина (СФХ). Одним из этапов разработки нового лекарственного средства является мони-

торинг его стабильности при хранении для обеспечения постоянства серий.

Материалы и методы: образцы ЛЛФЦ-лио; лиофилизированные липосомы, не содержащие действующего вещества (ненагруженные липосомы, НЛ); спектрофотометрия.

Результаты. Образцы ЛЛФЦ-лио и ЛЛФ хранили в сухом, защищенном от света месте при температуре –18 °С. Установлено, что значимые показатели качества ЛЛФЦ-лио — размер частиц и распределение по размеру, поверхностный заряд (ζ -потенциал) и рН — не изменялись в течение всего времени исследования (12 мес). При количественном определении цифетрилина через 6 мес обнаружено существенное и достоверное увеличение оптической плотности раствора ЛЛФЦ-лио в аналитическом максимуме на 11–12 %, а с течением времени (через 12 мес) эти изменения возросли на 21–23 %. Предположение, что при длительном хранении происходят изменения характеристик ЛЛФЦ-лио из-за деструкции СФХ, подтверждено при анализе НЛ: через 6 мес оптическая плотность раствора НЛ возросла на 76 %, через 12 мес — в 2 раза. Определение индекса окисленности Кляйна для ЛЛФЦ-лио показало его постепенное увеличение: на 12–14 % спустя 6 мес и на 20–23 % через 12 мес.

Заключение. Установлена нестабильность ЛЛФЦ-лио на основе СФХ при –18 °С, связанная с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот в растительном фосфолипиде.

БИСПЕЦИФИЧНЫЕ ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ DR5-СЕЛЕКТИВНОГО ВАРИАНТА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЦИТОКИНА TRAIL

А.В. Яголович^{1,2}, А.А. Исакова^{1,2}, Е.В. Воронцова¹,
А.А. Панкратов³, Е.А. Плотникова³, Г.В. Трунова³,
В.А. Хохлова³, Д.А. Долгих^{1,2}, М.Э. Гаспарян

¹ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН»; Россия, 117997 Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;

²МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12;

³МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3
Контакты: Яголович Анна Валерьевна
anneyagolovich@gmail.com

Введение. Противоопухолевый препарат на основе рецептор-селективного варианта цитокина TRAIL DR5-V является перспективным для таргетной терапии онкологических заболеваний благодаря способности индуцировать апоптотическую гибель раковых клеток, специфично связываясь с рецептором смерти

DR5, при этом не проявляя цитотоксичности к нормальным клеткам.

Материалы и методы. Аффинность рекомбинантных гибридных белков к рецепторам определяли методом иммуоферментного анализа. Накопление флуоресцентно меченных белков в клеточных сфероидов исследовали методом конфокальной микроскопии. Интернализацию рецептора DR5 исследовали методом проточной цитометрии. Противоопухолевую активность гибридных белков *in vivo* изучали на ксенографтной модели глиобластомы человека U-87 в иммунодефицитных мышах Balb/c nu/nu.

Результаты. На основе лиганда DR5-B были разработаны биспецифичные гибридные белки: SRH-DR5-B с антиангиогенным пептидом SRHTKQRHTALH, а также DR5-B-iRGD с опухолеспецифичным пептидом iRGD. Гибридный белок SRH-DR5-B проявил высокую аффинность к рецептору VEGFR2, а гибридный белок DR5-B-iRGD — к интегину $\alpha\beta 3$, оба из которых гиперэкспрессированы в опухолях. Пептид iRGD в составе белка DR5-B-iRGD способствовал

ускоренному накоплению гибридного белка в мультиклеточных сфероидов линии глиобластомы человека U-87. При связывании с гибридными белками рецептор смерти DR5 интернализировался в 3–10 раз быстрее, чем при связывании с DR5-B в клеточных линиях различного происхождения (U-87, T98G, HT-29, VxPc-3). Это является важным показателем для эффективной и быстрой передачи сигнала клеточной гибели, поскольку период полувыведения препарата TRAIL из организма человека составляет около 30 минут. Кроме того, гибридные белки SRH-DR5-B и DR5-B-iRGD тормозили рост подкожных ксенографтов глиобластомы человека U-87 на 81 % и 75 % соответственно, что на 25–35 % эффективнее по сравнению с DR5-B.

Заключение. Новые биспецифические белковые препараты SRH-DR5-B и DR5-B-iRGD являются перспективными кандидатами для таргетной терапии солидных опухолей.

*Исследование выполнено за счет гранта
Российского научного фонда № 21-14-00224,
<https://rscf.ru/project/21-14-00224/>*

Настоящие тезисы изданы в авторской редакции.

Адрес издательства:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19, e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Корректор Р.В. Журавлёва
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

