

новной причиной хорошо известной анаболической активности 20E.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 24-45-04002).

Персонализированный подход к прогнозу эффективности существующих и разработке новых иммунотерапевтических агентов на основе метаболического имиджинга биоматериала от пациентов

Д.В. Южакова¹, А.В. Изосимова¹, Д.С. Сачкова^{1,2},
И.С. Шумская^{1,3}, С.В. Гамаюнов³, К.С. Яшин¹,
Г.М. Юсубалиева⁴, В.П. Баклаушев⁴, А.М. Можеров¹,
В.В. Елагин¹, В.В. Дуденкова¹, В.И. Щеславский¹,
М.В. Ширманова¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²ФГАО ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

³ГАОУ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород;

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва
e-mail: yuzhakova-diana@mail.ru

Введение. В эпоху персонализированной медицины необходимо выявлять отдельных онкологических пациентов, которые получают максимальную пользу от лечения. Одним из подходов к составлению индивидуального прогноза является изучение функциональных свойств клеток из биоматериала от пациента. Однако для этого требуются надежные инструментальные методы.

Цель исследования — изучить возможности флуоресцентной времязазрешенной микроскопии (FLIM) метаболического кофермента никотинамидадениндинуклеотида (фосфата) (НАД(Ф)Н), высокочувствительного label-free метода для оценки реакции клеток из биоматериала на лечение.

Материалы и методы. Автофлуоресценцию НАД(Ф)Н визуализировали с помощью флуоресцентного конфокального микроскопа LSM 880 (Carl Zeiss, Германия) с FLIM-модулем TCSPC (Becker & Hickl GmbH, Германия).

Результаты. Первый блок работ посвящен исследованию возможностей метаболического имиджинга иммунных клеток для прогноза ответа индивидуальных пациентов с агрессивными опухолями поздних стадий — меланомы и глиомы — на один из ведущих методов иммунотерапии — чекпойнт-ингибиторы. Первой задачей было изучить «базовый» профиль автофлуоресценции НАД(Ф)Н в свежевыведенных из крови лим-

фоцитах пациентов еще до начала лечения. Второй задачей была разработка технологии оценки ответа лимфоцитов в *in vitro* модели на воздействие чекпойнт-ингибиторов. В обоих случаях установлены конкретные параметры автофлуоресценции НАД (Ф) Н — вклады свободной формы a1 (ассоциированной с гликолизом, активацией и продукцией цитокинов) и связанной НАД(Ф)Н формы a3 (с пролиферацией и биосинтезом), а также время жизни флуоресценции связанной формы t2 (с изменением ферментативного профиля), высокие значения которых наблюдались у индивидов, впоследствии отвечающих на терапию, в то время как низкие — у нереспондеров.

Второй блок работ посвящен тестированию эффективности новых агентов для виро- и клеточной терапии на оригинальной модели 3D сфероид глиобластомы пациента. Продемонстрирована эффективность нового онколитического вируса осповакцины, кодирующего гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, а также «усиленных» NK- и CAR-NK-EGFRvIII-клеток. Показан сдвиг к более окислительному метаболизму опухолевых клеток (рост НАДН a2), что связано со снижением пролиферации и положительным ответом на терапию.

Заключение. FLIM НАД(Ф)Н может стать мощным инструментом для персонализированной терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 23-74-10109).

Изучение фармакокинетики ²¹¹At

О.А. Юминов¹, Д.А. Бондаренко², В.А. Дроздов¹,
Д.О. Еременко^{1,3}, А.Н. Мурашев², С.Ю. Платонов^{1,3},
О.В. Фотина¹

¹НИИЯФ им. Д.В. Скобелева ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва;

²ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», Пушкино;

³физический факультет

ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва
e-mail: vadim_drozдов@mail.ru

Введение. Радиофармацевтический препарат (РФП) ²¹¹At является перспективным кандидатом для замены применяемых в настоящее время в радионуклидной йодтерапии РФП на основе ¹³¹I. В отличие от бета-радиоактивного изотопа ¹³¹I, являющегося также источником достаточно высокоэнергетического гамма-излучения (длины поглощения гамма-квантов с энергией в несколько сотен кэВ в тканях организма достигают нескольких сантиметров) и имеющего период полураспада 8,04 сут, изотоп ²¹¹At обладает значительно меньшим периодом полураспада — 7,24 ч и является источником альфа-частиц, имеющих длину пробега в тканях в несколько клеточных диаметров.

Эти свойства изотопа ^{211}At позволяют достичь аналогичного радиойодтерапии эффекта воздействия введением примерно в 20 раз меньшей активности и существенно снизить радиационную нагрузку на организм пациента за счет высокой селективности и относительной кратковременности воздействия.

Цель исследования — изучить накопление радионуклида ^{211}At в щитовидной железе.

Материалы и методы. Изотоп ^{211}At нарабатывался на циклотроне НИИЯФ МГУ в реакции $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$. РФП ^{211}At синтезировался путем возгонки ^{211}At из висмутовой мишени при температуре 800 °С в изотонический физиологический раствор. Измерение радиохимической чистоты полученного РФП производилось методом гамма-спектроскопии с помощью HpGe детектора (энергетическое разрешение 1,5 КэВ при энергии 661,7 КэВ (^{137}Cs)).

Фармакокинетика исследовалась на самцах крыс SD (Sprague Dawley). Для исследования фармакокинетики тестируемый РФП вводили животным в хвостовую вену однократно, в объеме 10 мл/кг, в дозе 100 мкКи/животное. В ходе исследования животные подвергались некропии в определенные временные точки (30 мин, 1, 3, 6, 12, 16 и 24 ч) с забором органов и тканей для дальнейшего подсчета накопленной в органах активности с помощью колодезного сцинтилляционного гамма-спектрометра. Для каждой временной точки использовалось 6 животных.

Закключение. Обнаружено, что концентрация ^{211}At максимальна в щитовидной железе.

Вторичные метаболиты морских грибов с противоопухолевой активностью

Е.А. Юрченко, Е.А. Менчинская, Е.С. Чингизова,
А.Н. Юрченко

ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения РАН»,
Владивосток
e-mail: eyurch@piboc.dvo.ru

Цель исследования — изучение противоопухолевого потенциала вторичных метаболитов морских грибов.

Материалы и методы. В работе были использованы низкомолекулярные соединения, выделенные из морских грибов коллекции морских микроорганизмов ТИБОХ ДВО РАН (Владивосток).

Результаты. Антрахинон висмион Е из морского гриба *Aspergillus* sp. 1901NT-1.2.2 показал цитотоксическую активность в отношении клеток РМЖ MCF-7 с IC50 9,0 мкМ, но был слабо токсичен для нормальных клеток линии MCF-10A с IC50 — 65,3 мкМ. Висмион Е ингибировал пролиферацию клеток MCF-7, тормозил клеточный цикл в G1-фазе и тормозил их миграцию. Сделано предположение, что мишенью этого соединения является фермент IMPDH2.

Дримановые сесквитерпены асперфлавиноид С и устусолат Е, выделенные из совместной культуры грибов *Amphichorda guana* КММ 4639 и *Aspergillus carneus* КММ 4638 также ингибировали жизнеспособность клеток MCF-7 с IC50 10 мкМ. Эти соединения тормозили клеточный цикл в фазе G2/М и вызывали каспазозависимый апоптоз этих клеток. При этом токсичность данных соединений для кардиомицитов линии H9c2 была значительно менее выраженной.

Декалиновый поликетид 1-ацетилпаллидопениллин из морского гриба *Penicillium yezoense* КММ 4679 обладал умеренным цитотоксическим действием в отношении клеток MCF-7, однако ингибировал образование ими колоний с IC50 0,66 мкМ. Эффект значительно снижался, когда клетки MCF-7 были предварительно ингибированы с 4-гидрокситаксофеном. Это позволило предположить, что рецепторы эстрогена (ERs) могут быть одной из мишеней для этого соединения.

Бисиндолбензохинон петромуриин С из морского гриба *Aspergillus subramaniani* 1901NT-1.40.2 обладал более выраженной цитотоксической активностью в отношении клеток MCF-7, чем в отношении кератиноцитов линии HaCaT. Результаты молекулярного докинга с ERs позволили предположить, что это соединение может предотвращать димеризацию ERβ.

Закключение. Таким образом, ряд низкомолекулярных вторичных метаболитов морских грибов являются перспективными противоопухолевыми соединениями.

Комплексный подход к оценке антиангиогенной и противоопухолевой активности мультивалентного гибридного белка, специфичного к рецепторам VEGFR2, NRP-1 и DR5

А.В. Яголович^{1,2}, И.Н. Дружкова³, А.Г. Орлова⁴,
А.А. Курников⁴, П.В. Субочев⁴, А.М. Князева²,
А.В. Авакянц², А.К. Шайтан², Е.А. Плотникова⁵,
Г.В. Трунова⁵, А.А. Панкратов⁵, А.А. Исакова^{1,2},
Е.В. Куковьякина¹, Д.А. Долгих^{1,2}, М.Э. Гаспарян¹

¹ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», Москва;

²ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва;

³ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

⁴ФИЦ Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова РАН, Нижний Новгород;

⁵МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
e-mail: yagolovichav@my.msu.ru

Введение. Известно, что неоангиогенез способствует быстрому росту опухоли. Антиангиогенные препараты широкого применяются для лечения солидных васкуляризованных опухолей. Ранее было показано, что одновременное нацеливание на сигнальные пути