

**Резюме проекта, выполняемого в рамках ФЦП
«Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 – 2020 годы» по этапу № 2
Номер Соглашения Электронного бюджета: 075-02-2018-976/1,
Внутренний номер соглашения 14.607.21.0199
Тема: «Разработка технологии получения лекарственного средства на основе наноструктурированного полиакрилата золота для молекулярно-прицельной терапии опухолей»**

Приоритетное направление: Индустрия наносистем (ИН)

Критическая технология: Биомедицинские и ветеринарные технологии

Период выполнения: 26.09.2017 - 30.06.2019

Плановое финансирование проекта: 58.00 млн. руб.

Бюджетные средства 29.00 млн. руб.,

Внебюджетные средства 29.00 млн. руб.

Получатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М.Эмануэля Российской академии наук

Индустриальный партнер: Общество с ограниченной ответственностью "ЭдиВак"

Ключевые слова: онкология, экспериментальная химиотерапия опухолей, полиакрилат золота, нано-частицы

Целью проекта является разработка технологии изготовления и получение экспериментального образца полимерного комплекса для молекулярно-прицельной терапии злокачественных новообразований на основе полиакрилатного полимера, содержащего ионы золота (ПКМПТ).

Основными результатами выполненного 2 этапа проекта являются:

1) наработка и исследовательские испытания экспериментального образца полимерного комплекса для молекулярно-прицельной терапии злокачественных новообразований;

- публикация результатов в журналах, входящих в БД scopus:

Л.А. Островская, Д.Б. Корман, Ж.П. Бурмий, В.А.Кузмин, Н.В.Блюхтерова, М.М. Фомина, В.А. Рыкова, Р.Р. Гулиев, К.А. Абзаева «Экспериментальное изучение фармакокинетики противоопухолевого препарата аурумакрил» // Биофизика, 2018, том 63, вып.3, С. 606–614.

А. В. Шибаева, Н. В. Позднякова, В. В. Спиридонов, М. С. Смирнова, Д. Б. Корман, Л. А. Островская, К. А. Абзаева, А. В. Белякова, Ю. К. Бирюкова, М. В. Зылькова, К. П. Иванов, А. Б. Шевелев, В. А. Кузьмин. Синтез и исследование противоопухолевой активности полиакрилатов золота (III). *Вестник РГМУ*. 2018. № 5.

2) регистрация заявок на патенты РФ:

Заявка на патент на изобретение РФ № 2018146193 от 25.12.2018. Применение полиакрилата золота в качестве ингибитора роста клеток меланомы человека. Позднякова Н.В., Смирнова М.С., Спиридонов В.В., Шибаева А.В., Шевелев А.Б., Бирюкова Ю.К. Зылькова М.В., Белякова А.В., Эпова Е.Ю., Ярославов А.А., Кузьмин В.А. Островская Л.А., Корман Д.Б., Абзаева К.А. Заявитель и патентообладатель: ИБХФ РАН.

Заявка на патент на изобретение РФ № 2018142981 от 05.12.2018. «Способ получения полиакрилата золота, проявляющего противоопухолевую активность» / Смирнова М.С., Спиридонов В.В., Позднякова Н.В., Шибаева А.В., Шевелев А.Б., Бирюкова Ю.К. Зылькова М.В., Белякова А.В., Эпова Е.Ю., Ярославов А.А., Кузьмин В.А. Островская Л.А., Корман Д.Б., Абзаева К.А. Заявитель и патентообладатель: ИБХФ РАН.

3) выступление с докладами на международных конгрессах:

Островская Л.А., Корман Д.Б., Грехова А.К., Блюхтерова Н.В., Фомина М.М., Рыкова В.А., Осипов А.Н., Абзаева К.А. «Экспериментальное изучение противоопухолевой активности полиакрилата золота» // XV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием имени А.Ю. Барышникова «Новые отечественные противоопухолевые препараты и

медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы». Российский биотерапевтический журнал. 2018. С. 54-44. 29-30 марта 2018 года, Москва.

Кузьмин В.А., Радченко А.Ш., Абзаева К.А., Островская Л.А., Костюков А.А., Шibaева А.В., Бирюкова Ю.К., Погонин В.И., Морозов В.Н., Некипелова Т.Д., Корман Д.Б. Процессы супертушения флуоресценции комплексов красителей с биомакромолекулами наночастицами и полиакрилатом золота. Современная химическая физика. XXX Симпозиум. Туапсе 2018. Сборник тезисов С. 89.

Zylkova M.V., Shibaeva A.V., Biryukova Y.K., Smirnova M.S., Korman D.B., Ostrovskaya L.A., Abzaeva K.A., Kuzmin V.A.. Physical and chemical mechanisms of selective cytotoxicity in polyacrylate polymer complex with tetrachloraurate (Aurumacryl). The 43rd FEBS Congress 2018 - Prague, Czech Republic. Volume 8 Supplement 1 July 2018. P. 258.

В ходе 2 этапа Соглашения были выполнены следующие виды работ:

1. Нароботан экспериментальный образец ПКМПТ.
2. Разработана программа и методика исследовательских испытаний противоопухолевой активности экспериментального образца ПКМПТ.
3. Разработана биологическая модель селективности проникновения ПКМПТ через клеточную мембрану на основе перевиваемых опухолей животных (карцинома лёгких Льюис, аденокарциномы Акатол и Ca-755) и клеточных культур карциномы молочной железы человека MCF-7.
4. Разработана программа и методика исследовательских испытаний противоопухолевой эффективности.
5. Проведены исследовательские испытания противоопухолевой эффективности экспериментального образца ПКМПТ согласно разработанной Программе и методике.
6. Проведены исследовательские испытания острой и субхронической токсичности экспериментального образца ПКМПТ согласно разработанной Программе и методике.
7. Разработан проект инструкции на применение готовой лекарственной формы ПКМПТ в клинике.
8. Разработаны рекомендации по использованию ПКМПТ в практической онкологии.
9. Изучены особенности биораспределения ПКМПТ в организме здоровых животных и животных-носителей солидных опухолей в динамике (на основе масс-спектрометрического определения атомов золота в различных тканях).
10. Разработана программа и методика исследовательских испытаний острой и субхронической токсичности экспериментального образца ПКМПТ.
11. Проведены экспериментальные исследования эффективности применения ПКМПТ в комбинированной терапии солидных опухолей животных совместно с алкилирующими противоопухолевыми препаратами.
12. Проведены экспериментальные исследования эффективности применения ПКМПТ в комбинированной терапии солидных опухолей животных совместно с противоопухолевыми препаратами антиметаболического типа.
13. Проведены экспериментальные исследования эффективности применения ПКМПТ в комбинированной терапии солидных опухолей животных совместно с ингибиторами микротубулярного аппарата клетки.
14. Проведены экспериментальные исследования эффективности применения ПКМПТ в комбинированной терапии солидных опухолей животных совместно с противоопухолевыми антибиотиками.
15. Разработаны технические требования и предложения по промышленному освоению технологии производства ПКМПТ с учетом технологических возможностей индустриального партнера ПНИЭР.
16. Разработано техническое задание на ОТР.

За счёт бюджетных средств

Проведена наработка экспериментального образца ПКМПТ в размере 100 мг, разработана программа и методика исследовательских испытаний противоопухолевой активности ПКМПТ *in vivo* и *in vitro*, разработана биологическая модель селективности проникновения ПКМПТ через клеточную мембрану на основе перевиваемых опухолей животных, разработана программа и методика исследовательских испытаний противоопухолевой эффективности ПКМПТ.

За счёт внебюджетных средств

Изучены особенности биораспределения ПКМПТ в организме здоровых животных и животных-носителей солидных опухолей в динамике и разработана программа и методика исследовательских испытаний острой и субхронической токсичности экспериментального образца ПКМПТ.

Индустриальным партнёром ПНИЭР ООО «ЭдиВак» выполнены исследовательские испытания противоопухолевой эффективности экспериментального образца ПКМПТ *in vivo* и *in vitro* согласно Руководству по проведению доклинических исследований (под редакцией А.Н. Миронова), острой и субхронической токсичности экспериментального образца ПКМПТ, разработан проект инструкции на применение готовой лекарственной формы ПКМПТ в клинике и рекомендации по использованию ПКМПТ в практической онкологии.