

На правах рукописи

**КУЛИНИЧ Татьяна Михайловна**

**РАЗРАБОТКА, ДОКЛИНИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ ТАРГЕТНОГО ПЕПТИДНОГО ИНГИБИТОРА  
RAS-ГТФАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

**3.1.6. Онкология, лучевая терапия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Москва – 2026**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор **Боженко Владимир Константинович**

**Официальные оппоненты:**

- академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Кушлинский Николай Евгеньевич**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, клиничко-диагностическая лаборатория, научный руководитель
- доктор медицинских наук, профессор **Титов Константин Сергеевич**, ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ», онкохирургическое отделение № 71, ведущий научный сотрудник
- доктор медицинских наук, профессор **Сеньчукова Марина Алексеевна**, ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», НКЦ № 3, отдел клинических и поисковых научных исследований, главный научный сотрудник

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северный государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск

Защита диссертации состоится «27» июля 2026 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.056.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86 и на сайте: [www.rncrr.ru](http://www.rncrr.ru)

Автореферат разослан «        » июня 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

З.С. Цаллагова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Успехи молекулярной биологии и биотехнологии позволили установить механизмы, ответственные за процессы пролиферации и гибели клеток и их изменение при онкологическом процессе, которые открыли перспективы для создания препаратов, направленно действующих на белки, участвующие в процессах канцерогенеза и определяющие такие характерные особенности опухоли, как прогрессия (накопление злокачественных свойств) и метастазирование [Кит О.И., 2022]. Изучение молекулярно-генетических особенностей опухолей выявило множество механизмов, приводящих к активации или, наоборот, к инактивации внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих важнейшие жизнеобеспечивающие функции опухолевой клетки, в том числе и определяющие ее злокачественность [Кит О.И., 2023, Кушлинский Н.Е., 2014, Сазонов С.В., 2022]. Это, в свою очередь, позволило выявить перспективные мишени для создания новых противоопухолевых таргетных препаратов и разработать диагностические тесты, обосновывающие их применение и эффективность [Bhal S., 2023].

Мишенями таргетных препаратов являются факторы роста и их рецепторы, в первую очередь рецепторы эпидермального фактора роста (EGF) и факторы роста эндотелия сосудов (VEGF), белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул, нерецепторные тирозинкиназы (ТК), белки семейства Ras, циклин-зависимые киназы, молекулы, контролируемые апоптоз (Bcl2, p53 и др.) и ангиогенез [Гнатенко Д.А., 2016, Лебедев Т.Д., 2021, Cameron D., 2023, Hu W., 2024, Zhao S., 2024]. Внедрение в клиническую практику таргетных препаратов значительно улучшило результаты лечения больных злокачественными опухолями, многие из которых считались резистентными к существующей химиотерапии и характеризовались крайне неблагоприятным прогнозом [Трофимов Е.А., 2025, Lukasik P., 2024]. Активно ведутся поиски потенциальных молекулярных мишеней и разработка новых препаратов таргетного действия, что открывает перспективы для повышения эффективности терапии злокачественных новообразований. Особое внимание уделяется поиску препаратов, воздействующих на общие, неспецифичные для отдельных локализаций опухолей молекулярные мишени, что позволяет рассматривать возможность расширения показаний к применению таргетных препаратов, в том числе приобретения так называемого статуса «tumor-agnostic», когда терапевтическое решение основывается на наличии определённой молекулярной аномалии вне зависимости от анатомической локализации первичной опухоли [Hawash M., 2024, Song G., 2025, Tóth K., 2025].

В настоящее время зарегистрированы и широко применяются таргетные препараты, предназначенные для лечения различных солидных опухолей. Наибольшее распространение получили средства, используемые в терапии пациентов с раком лёгкого, молочной железы, меланомой, колоректальным раком и почечно-клеточным раком. Их внедрение в клиническую практику позволило существенно повысить выживаемость и качество жизни больных, а также индивидуализировать терапевтические подходы с учётом молекулярно-

генетических особенностей опухоли. [Hossain Md.A., 2024].

Однако, несмотря на огромное количество мутационных и функциональных изменений в опухолевой ДНК, лишь для небольшой части из них удалось подтвердить клиническое значение в канцерогенезе различных опухолей и для еще меньшего количества созданы эффективные противоопухолевые препараты, способные воздействовать на конкретную молекулярную мишень и контролировать опухолевую прогрессию [Li J., 2024, Zou Y., 2025]. Для наиболее частых мутаций, в таких генах как *p53* или *KRAS*, до сих пор не найдены возможности восстановить (*p53*) или наоборот подавить (*KRAS*) активность мутированного белка [Cox A. D., 2025, Isermann T., 2025]. Так, на протяжении десятилетий белок *KRAS* считался "не поддающимся воздействию" из-за небольшого размера и его биохимически неблагоприятных участков связывания [Rajalingam K., 2005, Sadeghi Shaker M., 2023, Su W., 2022]. Эта парадигма была изменена после того, как в 2021 году (FDA) одобрило первый ингибитор *KRAS* - соторасиб, для лечения немелкоклеточного рака легких с мутацией *KRAS G12C*, за которым последовало одобрение адаграсиба в 2022 году [Mahran R., 2024, Prajapati V., 2025]. В настоящее время нескольких ингибиторов рап-*KRAS* находятся на стадии клинических испытаний, в целом же существует более пятидесяти низкомолекулярных препаратов, направленных на патологически измененные белки в солидных опухолях [Miyashita H., 2024]. Таким образом, достижения молекулярной биологии и биотехнологии позволили не только раскрыть фундаментальные механизмы канцерогенеза, но и создать основу для внедрения в клиническую практику таргетных препаратов, которые существенно улучшили результаты лечения пациентов с опухолями, ранее считавшимися резистентными к терапии. Внедрение этих препаратов стало важным этапом в развитии современной онкологии, позволив индивидуализировать терапевтические подходы и повысить выживаемость при ряде солидных опухолей. Однако, несмотря на впечатляющие результаты, внедрение таргетной терапии сталкивается с рядом серьезных проблем. Во-первых, это развитие резистентности, которое приводит к возобновлению роста опухоли, метастазированию и резкому снижению шансов на успешное выздоровление пациента. Во-вторых, существует проблема постоянного воздействия на молекулярную мишень, так как большинство таргетных препаратов лишь переводит опухоль в неактивное состояние, при этом не излечивая полностью. В-третьих, для назначения таргетной терапии зачастую требуются результаты сложных диагностических тестов, выполнение которых, будь то иммуногистохимия или молекулярно-генетические исследования, может в ряде случаев существенно задерживать начало лечения [Тороповский А.Н., 2021, Otto T., 2017].

В дополнение к имеющимся сложностям, эффективная внутриклеточная доставка биологически активных соединений является одним из лимитирующих факторов при разработке новых таргетных препаратов. В настоящее время удается эффективно воздействовать как на поверхностные мишени с применением, например, моноклональных антител, так и на внутриклеточные мишени с использованием так называемых «малых молекул», молекул с

молекулярной массой достаточно низкой для пассивного проникновения через клеточную мембрану. В то же время, большинство изменений при канцерогенезе затрагивает работу именно крупных белков, входящих в белковые комплексы, не имеющих так называемые «активные центры» - мишени для низкомолекулярных ингибиторов. Доставка же крупных молекул в клетку представляет сложную биотехнологическую проблему.

Поиску и разработкам эффективных способов адресной доставки крупных функциональных молекул, особенно при воздействии на внутриклеточные мишени, посвящено большое количество исследований. Предложено несколько вариантов решения проблемы эффективной внутриклеточной доставки, в частности, использование наночастиц, экзо- или липосом, рецепторно-опосредованный транспорт. Еще одним путем решения проблемы адресной доставки могут являться интернализуемые пептиды (Инт), которые представляют собой короткие последовательности аминокислот ( $n=15-30$ ), способные выполнять векторные функции в отношении пептидных последовательностей и соединений другой химической природы (РНК, ДНК) [Österlund N., 2022, Moreno-Vargas L.M., 2024, Qian Z., 2016]. Именно развитие технологий эффективной внутриклеточной доставки стало основой для появления нового поколения таргетных противоопухолевых препаратов, способных избирательно воздействовать на молекулярные мишени, критически важные для канцерогенеза. Благодаря интеграции достижений в области систем доставки и молекулярной онкологии сегодня становится возможным создание лекарственных средств с высокой биодоступностью и минимальными побочными эффектами, что открывает новые перспективы для индивидуализированной терапии солидных опухолей.

Таким образом, дальнейшая разработка новых препаратов, обеспечивающих эффективное взаимодействие с внутриклеточными мишенями, остается приоритетной задачей науки и медицины. Использование инновационных подходов, таких как применение интернализуемых пептидов и таргетного воздействия на молекулярные мишени, обещает значительный прорыв в лечении онкологических заболеваний и создании лекарств нового поколения. С учетом изложенного выше нами была спланирована и успешно проведена исследовательская работа, результаты которой легли в основу настоящего диссертационного исследования.

### **Цель исследования**

Разработка технологии получения новых пептидных противоопухолевых препаратов и проведение комплекса доклинических и клинических исследований пептидного ингибитора Ras-ГТФазы («Инг-Рас»).

### **Задачи исследования**

1. Провести поиск и разработку пептидов, обладающих способностью ингибировать ключевые белки канцерогенеза, ответственные за процессы контроля пролиферации, дифференцировки и выживания.
2. Исследовать в условиях *in vitro* биологические и противоопухолевые свойства пептидов, ингибирующих ключевые белковые комплексы контроля

пролиферации, дифференцировки и выживания клеток. Выбрать наиболее эффективную пептидную конструкцию для последующего изучения в качестве потенциального кандидата нового лекарственного препарата.

3. Оценить эффективность и специфическую противоопухолевую активность выбранного пептида – ингибитора Ras-ГТФазы - потенциального противоопухолевого препарата с использованием методов *in vitro* и *in vivo*. Выявить наиболее эффективные способы и схемы введения препарата.

4. Провести полный комплекс доклинических исследований нового потенциального лекарственного препарата и оценить результаты проведенных исследований.

5. Разработать, с учетом результатов доклинических исследований, дизайн клинического исследования I/IIa фазы потенциального лекарственного средства «Инг-Рас», полученного на основе пептидного ингибитора Ras-ГТФазы.

6. Провести клинические исследования I/IIa фазы потенциального препарата «Инг-Рас», оценить его безопасность и первичную эффективность у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта, имеющих высокий риск развития перитонеального канцероматоза.

### **Научная новизна исследования**

Впервые с помощью современных методов математического моделирования и анализа межмолекулярных взаимодействий создана оригинальная концепция разработки пептидных препаратов, способных выступать в роли селективных ингибиторов основных белковых комплексов и транскрипционных факторов, участвующих в критических процессах жизнедеятельности раковой клетки. К таким процессам относятся клеточная пролиферация, дифференцировка и поддержание жизнеспособности опухоли. Подобный подход позволил создать принципиально новую стратегию борьбы с онкологическими заболеваниями, направленную на нарушение работы конкретных звеньев внутриклеточной сигнализации, необходимых для размножения и распространения опухолевых клеток. На основании проведенных расчетов, синтезирована библиотека пептидных последовательностей, доказаны противоопухолевые свойства полученных молекул. Эти пептиды были подвергнуты тщательной проверке *in vitro* и *in vivo*, в результате которой было доказано наличие выраженных противоопухолевых свойств у отобранных кандидатов. Данный этап стал ключевым в подтверждении правильности выбранной концепции и позволил перейти к следующему важному направлению исследований.

Впервые в Российской Федерации в терапевтической конструкции использована технология интернализуемых (CPP, cell penetrating peptides) пептидов для осуществления эффективной внутриклеточной доставки функциональной последовательности. Эта методика позволила решить одну из главных проблем современной таргетной терапии — доставку высокоспецифичных препаратов внутрь клеток. Реализация данной технологии в рамках терапевтической конструкции открывает широкие перспективы для дальнейшего совершенствования методики адресной доставки биологически активных веществ.

Получен эффективный пептидный/высокомолекулярный ингибитор Ras-ГТФазы, доказана его эффективность и безопасность в комплексе проведенных

доклинических исследований, что делает его многообещающим кандидатом для внедрения в клиническую практику.

Проведены первые в мире клинические испытания оригинального препарата – пептидного ингибитора Ras-GTPase («Инг-Рас»), что позволило объективно оценить влияние препарата на динамику течения болезни у реальных пациентов. Анализ результатов исследования показал статистически достоверное увеличение продолжительности общей и безрецидивной выживаемости среди пациентов, принимавших участие в исследовании, по сравнению с пациентами исторических контрольных групп. Полученные результаты указывают на высокий терапевтический потенциал препарата и создают предпосылки для его дальнейшего широкого клинического применения.

Таким образом, проведенное исследование представляет собой сочетание новейших технологий математического моделирования, молекулярной биологии, биохимии и клинической медицины, позволяющее выйти на качественно новый уровень разработки эффективных противоопухолевых препаратов и методов лечения онкологических заболеваний.

### **Практическая значимость**

Разработан новый технологический подход создания противоопухолевых препаратов, основанный на методах математического моделирования белковых взаимодействий и принципах селективного воздействия на конкретные молекулярные мишени. Метод показал высокую перспективность получения потенциальных лекарственных препаратов, имеющих широкий спектр противоопухолевой активности.

Доказана возможность использования технологии CPP (cell penetrating peptides) в качестве векторов, обеспечивающих эффективную внутриклеточную доставку пептидных молекул.

Разработан новый лекарственный препарат - ингибитор Ras-ГТФазы («Инг-Рас»). Проведенные клинические исследования I/IIa фазы продемонстрировали удовлетворительный профиль безопасности при выбранном способе введения (PIRAC) и достоверное увеличение показателя безрецидивной выживаемости при распространенных формах опухолей желудка и толстого кишечника. Введение в клиническую практику нового противоопухолевого препарата, ингибирующего сигнальный путь MAPK/ERK путем воздействия на Ras-ГТФазу, позволит увеличить продолжительность жизни пациентов с высоким риском перитонеального канцероматоза при опухолях желудочно-кишечного тракта, повысить вероятность долгосрочной стабилизации, снизить количество рецидивов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Методы математического анализа трехмерных структур белковых комплексов и компьютерное моделирование их взаимодействия с химерными пептидными конструкциями обеспечивают возможность конструирования новых пептидных последовательностей с заранее прогнозируемыми биологическими характеристиками, что позволяет целенаправленно проектировать эффективные противоопухолевые препараты.

2. Интернализуемые (CPPs) транспортные пептиды обладают высоким

потенциалом для внутриклеточной доставки терапевтических пептидных последовательностей, открывая уникальные возможности для разработки лекарственных средств, нацеленных на молекулярные мишени.

3. Новый лекарственный препарат «Инг-Рас», созданный на основе ингибирования активности Ras-ГТФазы, подтвердил в клинических исследованиях I/IIa фаз хорошую переносимость и высокую эффективность, показывая достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта, что открывает перспективы для его дальнейшего исследования и последующего внедрения в клиническую практику онкологического профиля.

### **Апробация работы**

Основные положения и результаты диссертационного исследования были представлены и получили одобрение на ряде ведущих российских и международных научных конференций и мероприятиях: XV Всероссийской научно-практической конференции имени А. Ю. Барышникова «Новые отечественные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы», 2018 г.; Втором международном Форуме онкологии и радиологии 2019 г.; XXIV Российском онкологическом конгрессе, 2020 г.; VIII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи», 2022 г.; VII Всероссийской конференции по молекулярной онкологии, 2023 г.; Ярмарке продуктовых разработок в сфере медицины и здравоохранения, 2023 г.; Международной конференции «Математическая биология и биоинформатика», 2024 г.

Результаты диссертационного исследования были доложены на совместном заседании научно-практической конференции и совета по защите докторских диссертаций Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от 26 июня 2025 года).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

На основании результатов доклинических исследований и фармацевтической разработки противоопухолевого препарата «Инг-Рас» были проведены клинические исследования I/IIa фазы на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России). Исследования проводились в соответствии с утвержденным протоколом № 2022-1-Инг-Рас, а также на основании разрешения на проведение клинического исследования № 177 от 30 марта 2023 года, выданного Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Итоги проведенных исследований I/IIa фазы позволили подготовить и утвердить протокол клинического исследования IIb фазы, получено разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации № 221 от 21 мая 2025 года на проведение клинического исследования.

Результаты, полученные в процессе разработки функциональных пептидных конструкций, внедрены в образовательный процесс кафедры клеточной биомедицины и клеточных технологий Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России).

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 25 научных работ, среди которых: 23 статьи в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации, из которых 11 индексированы в международной системе SCOPUS. Получено 4 патента, поданы 2 заявки, одна из которых на международный патент.

### **Объем и структура диссертации**

Текст диссертации изложен на 294 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 419 источников (из них 37 отечественных, 382 зарубежных). Работа иллюстрирована 82 рисунками и графиками и 21 таблицей.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава РФ), в период с 2002 по 2025 гг. была проведена фармацевтическая разработка и необходимые доклинические исследования потенциальных лекарственных препаратов, обладающих противоопухолевой активностью и воздействующих на ключевые мишени, ответственные за передачу митогенного сигнала в клетке. С учетом дальнейшего клинического применения разрабатываемых препаратов планирование и проведение экспериментальных исследований было согласовано с действующими нормативными документами по проведению доклинических исследований. Последующие клинические исследования были проведены на основании действующей нормативной документации, регламентирующей данные исследования.

### **Дизайн исследования**

**Первый этап:** разработка и синтез пептидных последовательностей.

**Второй этап:** доклинические исследования *in vitro*

- выбор оптимальной пептидной последовательности к внутриклеточной мишени;
- оценка проникающей способности пептидных последовательностей;
- исследование антипролиферативных и цитотоксических свойств на клеточных линиях, злокачественных новообразований различных локализаций;
- оценка специфичности воздействия на молекулярную мишень;
- исследование эффектов сочетанного воздействия пептидной

последовательности и химиопрепаратов, применяемых в медицинской практике.

**Третий этап:** доклинические исследования *in vivo*

- оценка эффективности при опухолях разных локализаций, оценка зависимости эффектов от способа введения;

- фармакокинетика и метаболизм у животных;

- токсикология (токсичность при однократном введении, подострая токсичность при многократном введении, специфические виды токсичности).

**Четвертый этап:** клинические исследования I/IIa фазы

- разработка протокола клинического исследования;

- подбор дозы лекарственного препарата, оценка параметров безопасности;

- оценка первичной эффективности препарата.

На первом этапе работы был проведен поиск пептидных конструкций, которые представляют собой потенциальные ингибиторы образования белковых комплексов, ответственных за передачу внутриклеточного сигнала. На основе данных базы 3D-структур белков RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB) <https://www.rcsb.org/> были изучены поверхности взаимодействия белков с-Myc/Max, с-Jun/c-Fos, E2F1/DP1, Ras-GTP/Raf, циклина D и Cdk4, циклина A и Cdk2, p16INK4a/Cdk4/6, определены возможные поверхности структуры белков, экранирование которых будет способствовать блокировке взаимодействия со вторым белком комплекса. Далее была разработана стратегия поиска пептидных ингибиторов белковых комплексов, объединяющая методы компьютерного моделирования, белкового докинга и молекулярной динамики. Получены трехмерные пространственные структуры последовательностей, исследованы их способности связываться с целевым белком и, на основании расчетов энергии взаимодействия, оценена способность образовывать комплексы и проявлять функции ингибиторов циклиновых киназ и транскрипционных факторов. Проведенные расчеты позволили выделить спектр наиболее перспективных пептидных конструкций, которые образовывали наиболее устойчивые комплексы с транскрипционными факторами с-Myc/Max, с-Jun/c-Fos, E2F1/DP1, Ras-GTP/Raf, циклинами и циклин-зависимыми киназами: циклин D и Cdk4, циклин A и Cdk2, а также пептидная молекула – короткий модифицированный фрагмент p16INK4a, способный эффективно связываться с Cdk6. Библиотека химерных пептидов, состоящих из ингибитора целевого белка и интернализуемой последовательности Anp, была синтезирована методом твердофазного пептидного синтеза. Последующие исследования включали оценку антипролиферативной/противоопухолевой активности разработанных последовательностей с целью определения наиболее перспективного кандидата для полномасштабных доклинических исследований.

Доклинические исследования в условиях *in vitro* проведены на клеточных линиях опухолей человека различных локализаций (Таблица 1).

Исследования проникающей способности полученных пептидов проведено методами флуоресцентной/конфокальной микроскопии (Система THUNDER Imager были использованы МТТ и ЛДГ-тесты, с помощью окраски AnnexinV-PI методом проточной цитофлуориметрии был исследован уровень индуцируемого апоптоза.

Изучение цитостатического эффекта и определение основных показателей пролиферативной активности клеток проведено с помощью оценки пролиферации в реальном времени (система RTCA iCELLigence, США). Методом ПЦР в «реальном времени» (PCR real-time) (ДНК-Технология, Россия) исследованы изменения экспрессии генов, отвечающих за процессы пролиферации, апоптоза и клеточной дифференцировки.

**Таблица 1** – Клеточные линии, использованные при постановке экспериментальных исследований

Название линии	Локализация опухоли	Наличие мутации в генах RAS\RAF
HT29	аденокарцинома толстой кишки	мутация BRAF V600E
HCT116	аденокарцинома толстой кишки	мутация KRAS G13D
OAW-42	карцинома яичника	мутация BRAF с.980+245C>T
OVCAR-3	аденокарцинома яичника	«дикий тип»
A549	аденокарцинома легкого	мутация KRAS с.34G>A p.G12S
NCI-H1299	немелкоклеточный рак легкого	мутация NRAS p.Q61 с.181C>A
NCI-H460	крупноклеточная карцинома легкого	мутация KRAS p.Q61H с.183A>T
Jurkat	T-лимфобластный лейкоз	мутация BRAF p.A728 Vc.2183C>T
EJ138 (T24)	Переходно-клеточная карцинома мочевого пузыря	гиперэкспрессия онкогенного H-Ras (val 12)
5637	Карцинома мочевого пузыря Grade II	мутации в генах CDKN2C (cyclin-dependent kinase inhibitor 2C); RB1 (retinoblastoma 1)

Исследования на животных были проведены на базе ООО «ЦДКИ», имеющего соответствующую аккредитацию (Statement of OECD GLP Compliance), протоколы исследований были рассмотрены и утверждены биоэтической комиссией ООО «ЦДКИ» (IACUC). Содержание животных и все процедуры выполнены в соответствии действующей нормативной документацией. Исследования *in vivo* были, насколько возможно, спланированы таким образом, чтобы избежать или минимизировать для животных дискомфорт, дистресс или боль.

При изучении специфической фармакологической активности *in vivo* лекарственного средства ингибитора Ras-ГТФазы «Инг-Рас» были использованы

ксенографтные модели, полученные путем подкожной трансплантации мышам линии BALB/c опухолевых клеток аденокарциномы толстой кишки человека (НТ-29) и опухолевых клеток аденокарциномы легкого человека (А549).

В токсикологических исследованиях были использованы лабораторные линии животных, рекомендованных для проведения соответствующих видов исследований: мыши, крысы, кролики, морские свинки. Выбор релевантных видов экспериментальных животных для проведения доклинических исследований безопасности при разработке нового лекарственного средства был обоснован соответствующими нормативными документами: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»; Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27.10.2020 № 18 «О Руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения».

Клиническое исследование препарата «Инг-Рас» I/IIa фазы было проведено в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России в по протоколу №2022-1-Инг-Рас после получения письменного разрешения Минздрава России №177 от 30.30.2023 г. и Независимого Этического комитета на проведение исследования. Целью являлся выбор оптимальной дозы с последующей оценкой безопасности и первичной оценкой эффективности препарата «Инг-Рас» при его интраперитонеальном способе введения пациентам с диагнозами рак желудка и рак толстой кишки с высоким риском развития или наличием перитонеального канцероматоза.

На I этапе проведена оценка переносимости при однократном и двукратном введении; оценка безопасности; а также определение максимально переносимой дозы (МПД) и рекомендуемой дозы для второго этапа исследования; проведена оценка фармакокинетики при однократном введении препарата «Инг-Рас». На IIa этапе оценивали безопасность оптимальной дозы, а также первичную эффективность препарата «Инг-Рас».

Препарат вводился интраперитонеально (внутрибрюшинно) с помощью внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIRAC), двукратно с интервалом 7 дней. Объем вводимого препарата составил 150 мл.

### **Описание визитов и процедур клинического исследования**

**I этап исследования состоял из следующих периодов:** Скрининг - предварительное обследование пациентов, оценка соответствия пациента критериям включения. Визит 1 (Дни 1–14): в День 1 исследования пациентам в условиях стационара однократно интраперитонеально (методом PIRAC) вводился исследуемый препарат в дозе, соответствующей когорте:

- Когорта 1 (0,45 мг/кг);
- Когорта 2 (0,9 мг/кг);
- Когорта 3 (1,8 мг/кг);

После первого введения препарата пациент в течение 7 дней находился в стационаре с целью оценки параметров фармакокинетики (в течение первых 12 часов после введения исследуемого препарата (ИП)), переносимости и безопасности. На 8-й день исследования проводилось второе введение препарата с расчётом дозировки, соответствующей текущей когорте. После второго введения

препарата пациент также в течение 7 дней находился в стационаре с целью оценки параметров переносимости и безопасности, после чего пациент выписывался из стационара. Визиты 2 (День 21±1) и 3 (День 28±1) проводились в амбулаторном режиме.

**II этап исследования состоял из следующих периодов:** Скрининг. Визит 1, в рамках которого в «день 1» исследования пациентам в условиях стационара внутривентрикулярно (методом РРАС) был введен исследуемый препарат в дозе, 1,8 мг/кг, определенной по результатам первого этапа исследования. После первого введения препарата пациент в течение 7 дней находился в стационаре с целью оценки безопасности. На 8-й день исследования было проведено второе введение препарата. После второго введения препарата пациент в течение 7 дней находился в стационаре с целью оценки параметров переносимости и безопасности, после чего пациента выписывали из стационара. В дни 21, 28, 60, 120, 180, 270 пациент совершал амбулаторный визит в исследовательский центр с целью оценки параметров и безопасности. День 360 - визит завершения исследования.

#### **Популяция пациентов**

В рамках I этапа было включено 11 пациентов:

В 1 когорту (доза ИП – 0,45 мг/кг) – 4 пациента;

Во 2 когорту (доза ИП – 0,9 мг/кг) – 3 пациента;

В 3 когорту (доза ИП – 1,8 мг/кг) – 4 пациента.

Включение дополнительных пациентов в 1-ю и 3-ю когорту было связано со случившимся досрочным выбытием пациентов из этих когорт; при этом, досрочное выбытие не связано с проявлениями дозолIMITИРУЮЩЕЙ токсичности.

В рамках II этапа было скринировано 37, включено в исследование 36, завершили исследование 34 пациента.

Таким образом, **в рамках I этапа исследования** (оценка клинической безопасности, фармакокинетических параметров препарата Инг-Рас (пептидный ингибитор RAS-ГТФазы)) были включены и проанализированы данные 11 участников.

**В рамках II этапа исследования** (оценка безопасности и первичная оценка эффективности препарата Инг-Рас – пептидный ингибитор RAS-ГТФазы) были включены и проанализированы данные 34 пациентов, получивших два введения исследуемого препарата.

**Популяция ITT** для оценки безопасности составила 34, **популяция PP** для оценки эффективности составила 23 пациента.

**Основными критериями включения являлись:**

1. Подписанное письменное информированное согласие пациента.
2. Мужской и женский пол, возраст от 18 до 75 лет, включительно, на момент подписания информированного согласия.
3. Подтвержденный гистологический диагноз и выполненное ранее хирургическое вмешательство по поводу резектабельного рака желудка, ободочной кишки или прямой кишки стадий T3-T4.
4. Проведенное хирургического лечения рака прямой кишки, имеющие критерии качества выполненной тотальной мезоректумэктомии (TME) по P. Quirke

как удовлетворительные (grade 2), так и неудовлетворительные (grade 1) по данным морфологического исследования удаленного препарата.

5. Пациенты с прогрессированием ранее радикально пролеченного рака желудка или колоректального рака в виде изолированного перитонеального канцероматоза.

6. Состояние по шкале ECOG от 0 до 2 баллов. Адекватная функция кроветворения и внутренних органов по результатам лабораторных исследований.

7. Согласие пациента на использование надежных методов контрацепции.

### **Критерии оценки**

Критерием переносимости (оценка проведена на I этапе) исследуемого препарата (ИП), которая оценивалась в рамках I этапа, являлись число пациентов с резвившейся дозо-лимитирующей токсичностью (ДЛТ) и характер реакций ДЛТ. На этом основании результатов должна быть рассчитана Максимальная переносимая доза (МПД). Реакциями ДЛТ должны были считаться любые из следующих нежелательных явлений, связанных с применением препарата (*вероятность связи возникновения НЯ с приёмом препарата должна была быть определена как «определенная» или «вероятная» связь*):

Оценка безопасности проводилась на I и II этапах исследования.

*Первичные критерии оценки:*

Частота, тип, связь с введением исследуемого препарата и тяжесть нежелательных и серьезных нежелательных явлений (в том числе клинически значимых отклонений лабораторных параметров и результатов инструментальных обследований). Оценивалась по данным: жалоб; результатов физикального осмотра; результатов оценки ЧСС, АД, ЧДД; результатов оценки температуры тела; лабораторного мониторинга (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи); оценки ЭКГ.

*Вторичные критерии оценки:*

Частота нежелательных явлений (НЯ), связанных с процедурой РИАС (НЯ, для которых связь с процедурой классифицирована как «определенная» или «вероятная»).

Все неблагоприятные события были закодированы терминологией MedDRA, актуальной на момент проведения анализа. Они представлены предпочтительным термином (РТ) и классом системного органа (SOC). По итогам проведенного I и II этапов исследования представлены таблицы частот реакций ДЛТ для каждой из когорт, а также имеется разделение по характеру реакций.

Также рассчитаны частоты всех нежелательных и серьезных нежелательных явлений с разделением по классам и предпочтительным терминам, согласно терминологии MedDRA, по степени тяжести, степени взаимосвязи с применением исследуемого препарата, действиям в отношении пациента и препарата, исходу НЯ.

Оценка эффективности проводилась на II этапе исследования на основании следующих показателей:

1. Общая выживаемость (OS) [Временные рамки оценки - 12 месяцев].

OS определяется как время от даты проведения хирургического вмешательства\* до даты смерти пациента (от любой причины). Для пациентов, для которых информация о смерти не собрана в клинической базе данных, в качестве

точки отсечки будет использоваться самая поздняя дата, о которой известно, что они живы.

2. Выживаемость без прогрессирования (PFS) [Временные рамки оценки - 12 месяцев].

PFS определяется как время от даты проведения хирургического вмешательства\* до даты задокументированного факта прогрессирования заболевания (в соответствии с критериями RECIST 1.1) или смерти (от любой причины).

3. Оценка динамики индекса перитонеального канцероматоза (ИПК).

\*Для пациентов с прогрессированием ранее радикально пролеченного рака желудка или колоректального рака в виде изолированного перитонеального канцероматоза датой отчета для оценки PFS являлась документально подтвержденная дата выявления перитонеального канцероматоза.

### **Статистические методы анализа результатов**

В доклинических исследованиях для всех количественных данных была применена описательная статистика: посчитаны среднее значение и стандартная ошибка среднего, которые вместе со значением N представлены в итоговых таблицах. Нормальность распределения варианта в группе определяли тестом Shapiro-Wilk при 5% уровне значимости. Данные были проанализированы с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим тестом Newman-Keuls или непараметрического критерия Kruskal-Wallis с последующим тестом множественных сравнений в зависимости от типа распределения количественных данных. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica ver. 7.1. Различия определяли при 5%-ном уровне значимости.

Для результатов клинического исследования анализ данных выполнен в программе R-Studio версии 2023.06.1 с использованием языка R версии 4.2.2. Статистический анализ осуществлялся для данных по всем пациентам, принявшим участие в исследовании в соответствии с определениями популяций для анализа.

Непрерывные (количественные) данные представлены в виде количества наблюдений, среднего арифметического, 95 % доверительного интервала (ДИ) для среднего (если не указано иное), стандартного отклонения, медианы, межквартильного размаха, минимума и максимума. Порядковые, категориальные и качественные представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95 % ДИ (если не указано иное).

**Оценка эффективности:** проводили по методу Каплана - Мейера.

Были оценены следующие показатели:

- Уровень общей выживаемости (доля пациентов, выживших в течение 1 года).
- Уровень выживаемости без прогрессирования (доля пациентов, у которых не наступило прогрессирование заболевания в течение 1 года).
- Если период наблюдения (12 месяцев) окажется достаточным, будет также оценена медиана выживаемости без прогрессирования (период времени, в течение которого прогрессия наступит у 50% пациентов).

Проведена сравнительная оценка эффективности метода с данными

исторического контроля. В качестве популяции исторического контроля использовали данные статей: Каприн А.Д. и др. 2024 г.; Janjigian Y.Y. et al. 2021; Sánchez-Hidalgo J.M. et al. 2019; Nors J. et al. 2024; Balboa-Barreiro V. et al. 2024; Zhang Z.T. et al. 2024; Joshi S.S. et al. 2018; Fedyanin M. et al. 2020.

**Оценка безопасности:** для всех исходных показателей (демографических и других исходных данных) была представлена описательная статистика. Количественные данные сравнивались между 3 когортами с помощью теста Краскела-Уоллеса. Сравнение частот показателей проводилось с помощью точного критерия Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

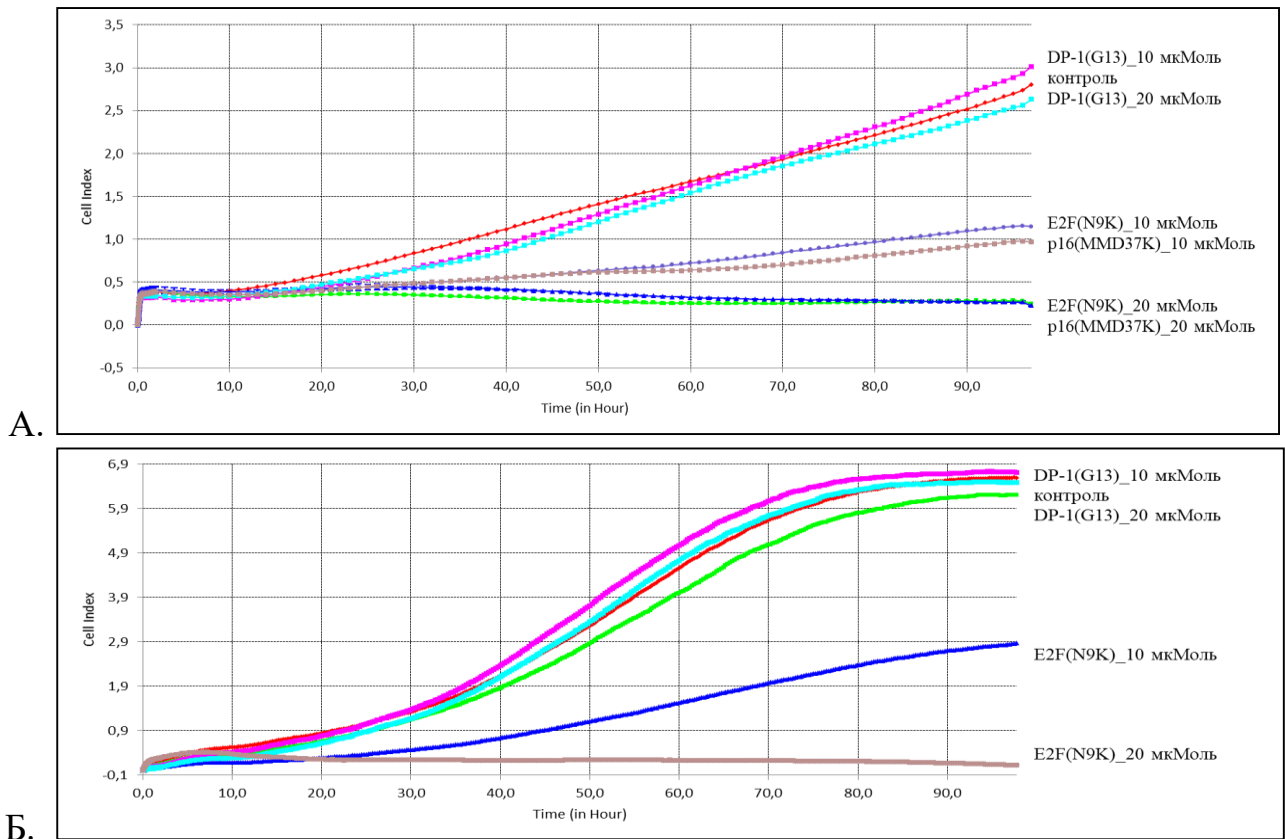
Основу выполненного диссертационного исследования составила концепция разработки инновационных пептидных противоопухолевых препаратов, предложенная на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В соответствии с данной концепцией, ключевым принципом создания новых лекарственных средств является химерная структура препаратов, включающая функциональную и транспортную составляющие. Такой подход обеспечивает не только высокоселективное воздействие на молекулярную мишень, но и эффективное внутриклеточное проникновение, что является определяющим фактором для реализации их терапевтического потенциала.

### **Разработка пептидных последовательностей. Выбор мишеней и оценка первичной эффективности разработанных пептидных последовательностей**

Первый этап исследования был направлен на выявление перспективных молекулярных мишеней и разработку пептидных ингибиторов, способных влиять на процессы клеточной пролиферации и апоптоза. Анализ литературных данных выявил ключевое значение белковых комплексов, участвующих в сигнальной передаче митогенного импульса и определяющих контроль над процессами деления клеток. Наиболее значимыми были определены следующие комплексы: Ras-GTP/Raf, c-Jun/c-Fos, c-Myc/Max, E2F1/DP1, циклины D/A и циклин-зависимые киназы (CDKs).

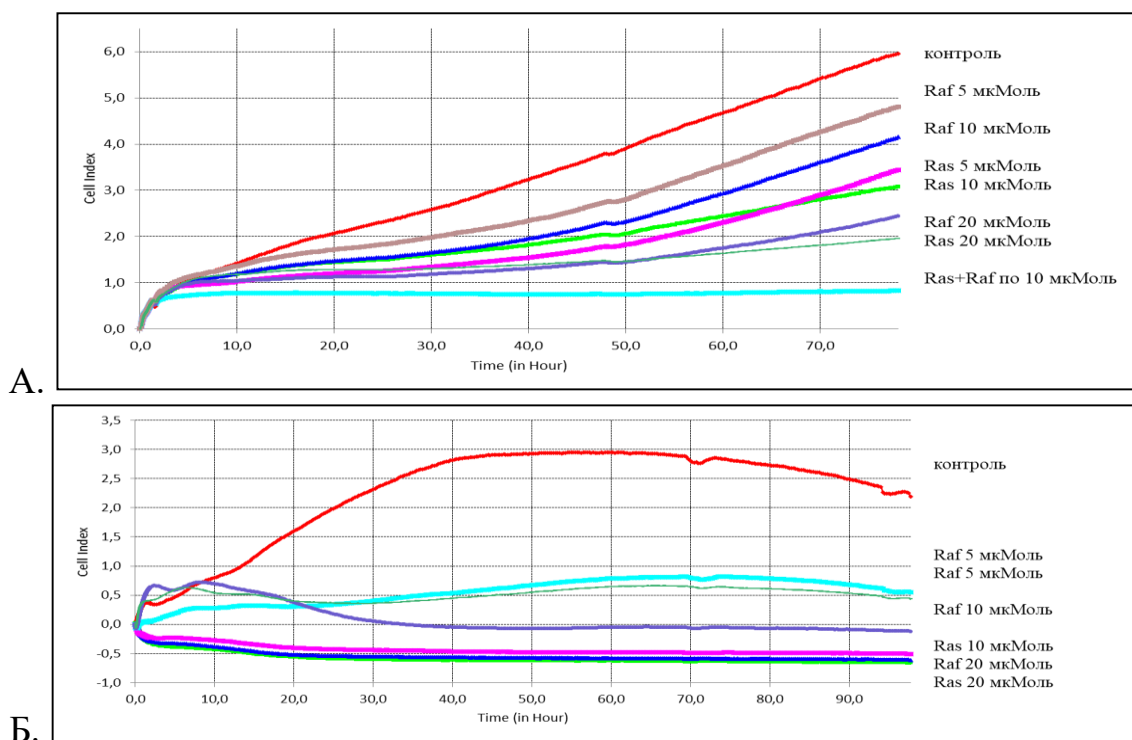
Далее была разработана стратегия поиска пептидных ингибиторов белковых комплексов, объединяющая методы компьютерного моделирования, белкового докинга и молекулярной динамики. С помощью методов математического моделирования с применением пакета символьной математики Wolfram Mathematica, были получены трехмерные пространственные структуры последовательностей, исследованы их способности связываться с целевым белком и, на основании расчетов энергии взаимодействия, оценена способность образовывать комплексы и проявлять функции ингибиторов циклиновых киназ и транскрипционных факторов. Выполненные расчеты позволили выделить тринадцать пептидных последовательностей для которых на следующем этапе были проведены экспериментальные исследования по оценке степени их антипролиферативной активности на культурах опухолевых клеток человека (A549 и HT29) с целью определения наиболее перспективного кандидата для полномасштабных доклинических исследований.

Высокую эффективность в качестве антипролиферативного агента показала последовательность, ингибирующая фактор транскрипции E2F. Для обеих исследуемых клеточных линий, при воздействии ингибитора E2F в концентрации 10 мкМоль, наблюдалось снижение роста культуры в два раза, а при воздействии в концентрации 20 мкМоль – полная остановка пролиферации опухолевых клеток (Рисунок 1). Аналогичный результат был зафиксирован при оценке цитостатического эффекта последовательности p16, являющейся модифицированным фрагментом естественного ингибитора пролиферации белка p16INK4a (Рисунок 1А). В то же время, пептид, направленный на связывание с DP-1, не оказывал значимого воздействия на исследуемые клетки в концентрациях до 20 мкМоль.



**Рисунок 1** – Воздействие на пролиферативную активность клеток линии A549 (А) и HT29 (Б) пептидных ингибиторов факторов транскрипции E2F и DP-1 и последовательности ингибитора Cdk4/6 функционального фрагмента p16INK4a (А)

Анализ результатов влияния на рост клеточных культур последовательностей, воздействующих на белки Ras и Raf, показал отличия в степени влияния на процесс пролиферации в зависимости от типа клеточной линии (Рисунок 2). При воздействии на клетки линии A549, последовательность Ras оказывала 50% торможения роста при концентрациях 5 и 10 мкМоль, последовательность Raf при данных концентрациях ингибировала рост клеточной популяции на 35%. При увеличении концентраций до 20 мкМоль, торможение роста клеток линии A549 составляло 67% для Raf и 72% для Ras. В отношении клеток линии HT29 последовательность ингибитор Ras оказывала стойкий антипролиферативный эффект при концентрации 10 мкМоль и более.



**Рисунок 2** – Воздействие на пролиферативную активность клеток линии A549 (А) и HT29 (Б) пептидных ингибиторов белков Ras и Raf

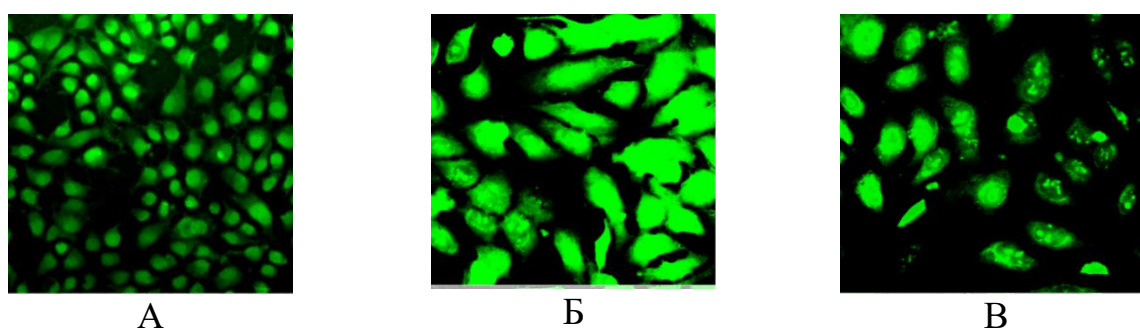
Анализ проведенных экспериментальных исследований позволил выявить наиболее перспективные пептидные последовательности, ингибиторы Ras и E2F, а также последовательность p16, обладающие выраженными антипролиферативными свойствами в отношении опухолевых клеток различных типов.

Проведенное обобщение полученных результатов и анализ литературных источников в отношении ингибиторов Ras, E2F, p16, показало, что разработка таргетного пептидного ингибитора Ras-ГТФазы имеет фундаментальное значение для современной онкологии, поскольку мутации в генах Ras встречаются при широком спектре солидных опухолей и ассоциированы с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом. Существующие методы терапии, направленные на блокаду Ras-зависимых сигнальных путей, демонстрируют ограниченную эффективность из-за высокой молекулярной сложности мишени и развития резистентности. Создание пептидных ингибиторов, способных селективно нарушать взаимодействие Ras с его эффекторами, открывает перспективы для разработки принципиально новых препаратов, способных не только подавлять пролиферацию опухолевых клеток, но и преодолевать механизмы лекарственной устойчивости. Таким образом, таргетная блокада Ras-ГТФазы рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений для расширения арсенала противоопухолевых средств и индивидуализации терапии пациентов с RAS-ассоциированными новообразованиями [Gigoux V., 2002, Hunter J.C., 2015, Hofmann M.H., 2022, Naguib A., 2011].

В результате наиболее перспективным кандидатом для дальнейших доклинических испытаний был определен пептидный ингибитор Ras-ГТФазы (K26K, «Инг-Рас»), который продемонстрировал высокий уровень противоопухолевой активности и стабильность результатов.

### Доклинические исследования пептидного ингибитора RAS-ГТФазы – препарата Инг-Рас

Комплексные доклинические исследования пептидного ингибитора Ras-ГТФазы (K26K, «Инг-Рас») подтвердили его потенциал в качестве эффективного противоопухолевого агента. Исследования в условиях *in vitro* были направлены на оценку проникающей способности и специфической фармакологической активности пептидного ингибитора Ras-ГТФазы (K26K, «Инг-Рас»), а также на изучение молекулярных механизмов его воздействия на активно пролиферирующие опухолевые клетки. Используя методы проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии, удалось подтвердить эффективное внутриклеточное проникновение пептида в клетки, благодаря наличию встроенного интрализуемого вектора СРР (Antp). Накопление пептидного ингибитора Ras-ГТФазы детектировалось преимущественно в ядре и перенуклеарной зоне клеток (Рисунок 3).



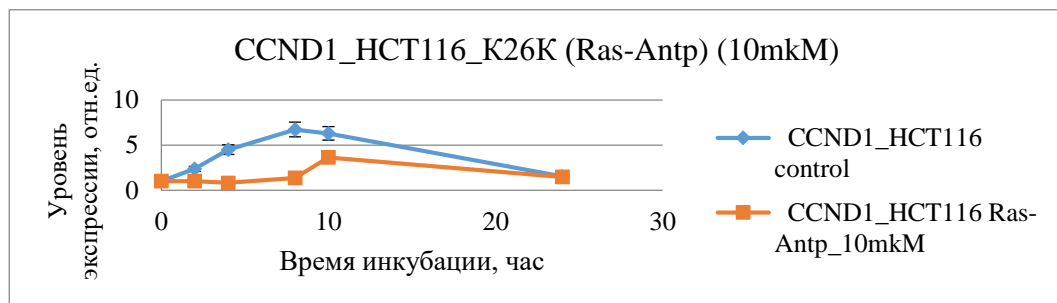
**Рисунок 3** – Проникновение в клетки линии HCT116 интернализуемых последовательностей Antp-FITC (А) Ras-Antp-FITC (Б) и Ras-Ax-Antp-FITC (В)

Проведенное исследование клеточной гибели (апоптоз и некроз), показало, что пептидный ингибитор Ras-ГТФазы («Инг-Рас», K26K), обладает выраженным специфическим противоопухолевым действием в отношении культур клеток аденокарциномы толстой кишки и рака легкого человека. Данный эффект характеризуется индукцией клеточной гибели преимущественно по пути апоптоза. Уровень апоптоза, индуцированного внесением K26K в культуральную среду, зависит от типа клеток и определяется, по-видимому, молекулярно-генетическими особенностями клеточной линии. Клетки линий рака яичника оказались менее чувствительны к воздействию «Инг-Рас» (K26K) (Рисунок 4). Выявлена стойкая зависимость снижения пролиферативной активности опухолевых клеток (HT-29, A549, HCT116) от концентрации внесенного пептида. При увеличении концентрации пептидного ингибитора Ras-ГТФазы до 40 мкМ наблюдалась полная остановка клеточного деления. При этом наиболее чувствительными оказались клетки HT-29 (аденокарцинома толстой кишки), в то время как OVCAR-3 и OAW-42 (рак яичников) проявили большую устойчивость к антипролиферативному воздействию.

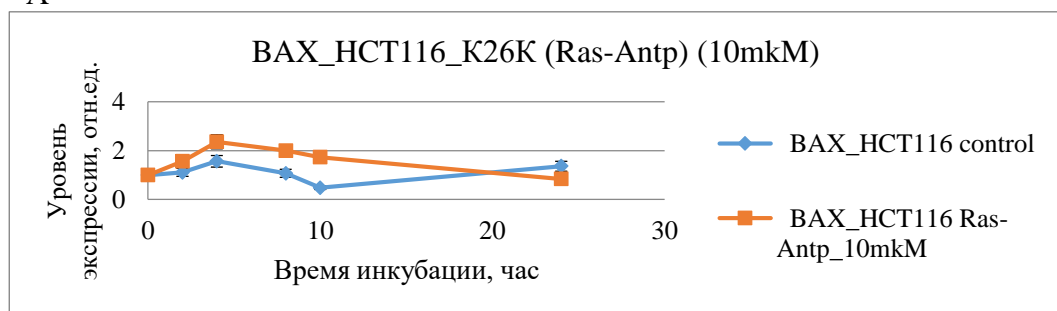


**Рисунок 4** – Изменение уровня апоптоза в культуре клеток линий HT-29, OVCAR-3, OAW-42 при воздействии «Инг-Рас» (K26K) в концентрациях 10 – 40 мкМ. Примечание – метод проточной цитофлуориметрии, окраска Annexin V-FITC (FL1) / PI (FL3)

Методом ПЦР в реальном времени был исследован и подтвержден механизм воздействия пептидного ингибитора Ras-ГТФазы (K26K, «Инг-Рас») на молекулярные мишени сигнального пути Ras-Raf-МАРК. Механизм действия заключается в ингибировании ферментативного комплекса, что приводит к изменению экспрессии генов, контролирующую пролиферацию (MYC, CCND1) и индуцирующих апоптоз (BAX) (Рисунок 5).



А

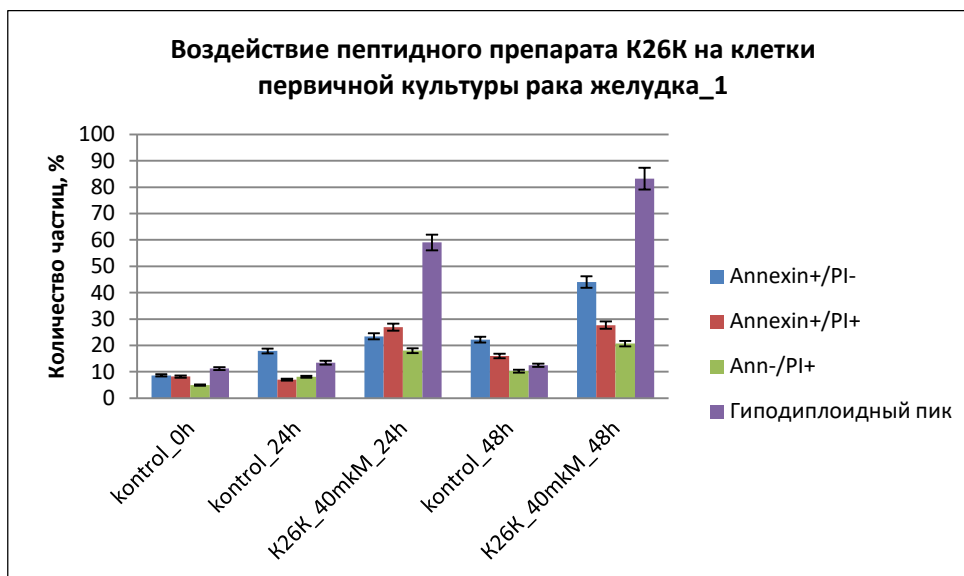


В

**Рисунок 5** – Изменение экспрессии генов *BAX* (А) и *CCND1* (циклин D) (В) при воздействии на клетки линии HCT116 пептида Ras-Antp (ингибитор Ras-ГТФазы, «Инг-Рас») в концентрации 10 мкМ

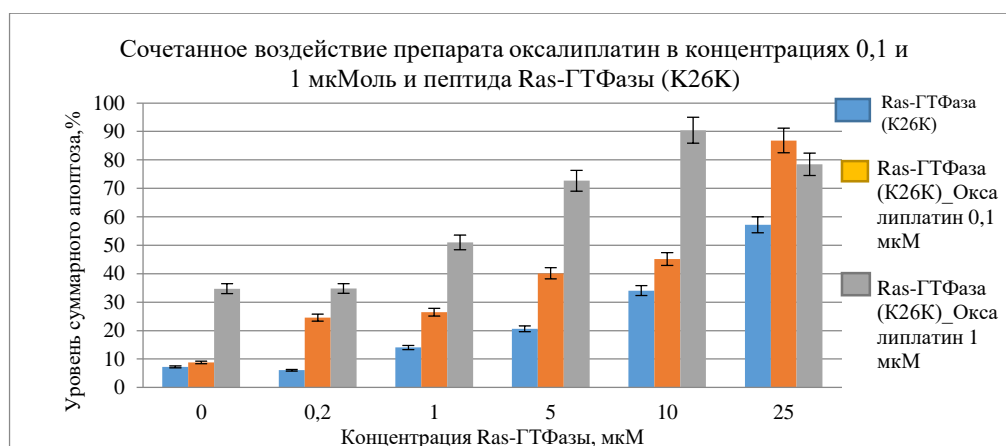
В связи с высокой частотой мутаций в сигнальном пути RTK/RAS/МАРК, на который направлен пептидный препарат RAS-Antp (K26K, Инг-Рас), нами проведен комплекс исследований по воздействию пептида на клетки первичных опухолевых культур рака желудка. Показан значимый апоптотический эффект последовательности RAS-Antp (K26K) на клетки аденокарцином желудка после

инкубации с пептидом в течение 24 и 48 часов (Рисунок 6).



**Рисунок 6** - Изменение уровня апоптоза в первичной культуре рака желудка после 24-х и 48-ми часовой инкубации с пептидной последовательностью K26K, средние значения трех экспериментов

Важным результатом стало установление синергизма пептидного ингибитора Ras-ГТФазы (K26K, «Инг-Рас») с классическими химиотерапевтическими средствами (этопозид, оксалиплатин, 5-фторурацил), что позволило усилить цитотоксический эффект и уменьшить используемые дозы традиционных препаратов (Рисунок 7).



**Рисунок 7** – Изменение уровня суммарного апоптоза (ранний апоптоз (An+/Pi-) и поздний апоптоз (An+/Pi+)) при сочетанном воздействии оксалиплатина (0,1 и 1 мкМоль) и пептидного ингибитора Ras-ГТФазы (K26K, Инг-Рас) на клетки линии НСТ116 в течение 24-х часовой инкубации

Полученные в условиях *in vitro* данные подтвердили высокий потенциал пептидного ингибитора Ras-ГТФазы (K26K, «Инг-Рас») как основы для разработки эффективного и селективного противоопухолевого препарата, а также доказали возможность его комбинированного использования с существующими химиотерапевтическими агентами.

### Исследование специфической фармакологической активности *in vivo* пептидного ингибитора Ras-ГТФазы K26K (Инг-Рас)

Доклинические исследования фармакологической активности ингибитора Ras-ГТФазы (K26K, «Инг-Рас») были проведены на ксенографтных моделях мышей линии BALB/c с подкожно трансплантированными опухолевыми клетками аденокарциномы толстой кишки человека (HT-29) и легких (A549). Противоопухолевая эффективность препарата изучена при внутрибрюшинном и внутривенном способах введения. Для оценки результатов применялись следующие методики: мониторинг динамики роста опухолей, гистологический анализ тканей, анализ выживаемости животных, протоколы многократного введения препарата, позволяющие объективно оценить лечебный эффект. Установлено, что на модели аденокарциномы толстой кишки человека (HT-29) при обоих вариантах исследуемых доз (10 мг/кг и 20 мг/кг) пептидного ингибитора «Инг-Рас» происходило существенное торможение роста опухолевых узлов, достигающее более 50% ( $p < 0,05$ ) при внутрибрюшинном введении (Рисунок 8).



А



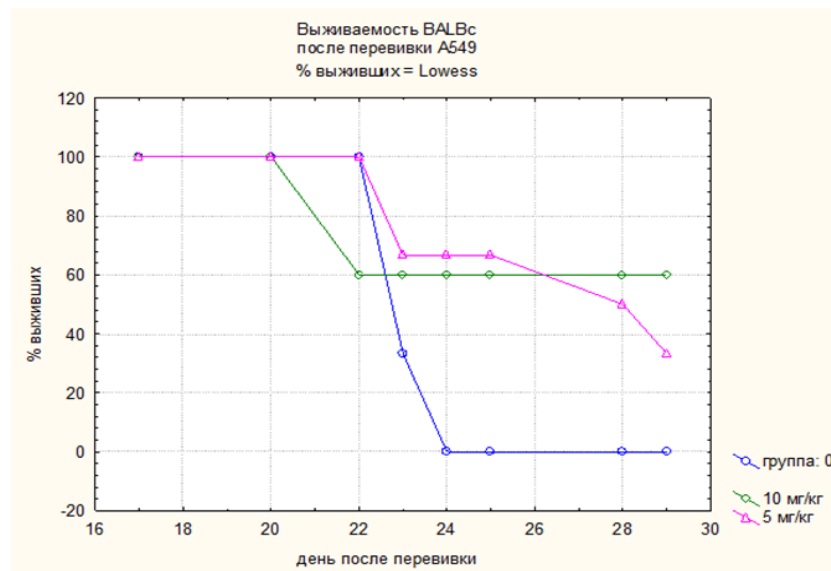
В

**Рисунок 8** – Мыши с подкожно перевитыми опухолями из клеток аденокарциномы толстой кишки человека HT-29 на 21 день эксперимента  
Примечание – А – мышь контрольной группы; В – мышь опытной группы (внутрибрюшинное введение ингибитора Ras-ГТФазы в дозе 20 мг/кг)

Несмотря на значительное сокращение размеров опухолей, разница между опытными и контрольными группами в продолжительности жизни животных была недостаточно велика для статистически значимых выводов.

На модели рака лёгких (A549) исследования противоопухолевой эффективности ингибитора Ras-ГТФазы проведены в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг. При дозе 10 мг/кг наблюдалось увеличение продолжительности жизни животных на 36,3 % относительно контрольной группы ( $p < 0,01$ ), торможение роста опухолевых узлов составило 54,5% ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 9).

По результатам проведенных экспериментальных исследований установлено, что пептидный ингибитор Ras-ГТФазы продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность при внутривенном и локальном (внутрибрюшинном) способах введения. Также была определена оптимальная терапевтическая доза препарата 10 мг/кг, эквивалентная дозе для человека 1,6 мг/кг.



**Рисунок 9** – Кривые выживаемости мышей линии BALB/c/nude с подкожно трансплантированной опухолью аденокарциномы легкого человека (A549) при внутривенном введении ингибитора Ras-ГТФазы в дозах 0,1 мг/мышь (5 мг/кг) и 0,2 мг/мышь (10мг/кг)

#### Доклинические исследования фармакокинетики лекарственного средства на основе пептидного ингибитора RAS-ГТФазы (K26K)

Доклинические исследования фармакокинетики ингибитора Ras-ГТФазы проведены при его внутривенном введении животным (самцам крыс линии SD и кроликам породы Калифорнийской) в трёх различных дозировках. Проводился ежедневный мониторинг состояния животных и сбор биоматериала для последующего анализа концентраций препарата в плазме крови. Образцы крови брали из ушной вены у кроликов и катетеризированной сонной артерии у крыс, подвергая её обработке с использованием КЗ-ЭДТА и последующим хранением при низких температурах ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) вплоть до начала анализов. Для измерения концентрации пептидного ингибитора Ras-ГТФазы (K26K, «Инг-Рас») в плазме крови применяли метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией (ВЭЖХ-МС/МС), прошедшей необходимую валидацию. Методика была адаптирована и подтверждена с учетом необходимых этапов подготовки биологических образцов.

По основным результатам исследования выявлено быстрое снижение концентрации «Инг-Рас» в крови обоих видов животных. Так, спустя всего один час после инъекции пептидного ингибитора Ras-ГТФазы он практически исчезал из кровотока (концентрации становились ниже предела обнаружения), причём процесс снижения концентрации среди животных разных видов оказался схожим. Полученные фармакокинетические показатели продемонстрировали аналогичную реакцию организмов крыс и кроликов на введение препарата, хотя абсолютные значения некоторых характеристик незначительно различались. Так, период полувыведения  $T_{1/2}$ , средний промежуток пребывания препарата в организме, составил 4–5 минут, а среднее время нахождения препарата в организме (MRT) составляло приблизительно 5 минут у крыс и около 6 минут у кроликов. На основании проведенных исследований фармакокинетики было сделано заключение,

что разработанный аналитический метод позволяет надежно определять динамику изменений концентрации пептидного ингибитора Ras-ГТФазы в крови млекопитающих. Результаты разработанного аналитического метода демонстрируют короткий период нахождения исследуемого пептида в организме и низкий уровень концентрационных различий среди отдельных особей.

### **Токсикологические исследования**

Эксперименты по определению острой токсичности ингибитора Ras-ГТФазы были проведены при внутривенном и внутрибрюшинном введении мышам и крысам линии Sprague-Dawley в различных дозах с последующей оценкой выживаемости, динамики симптомов интоксикации, изменения массы тела, потребления пищи, а также макроскопических изменений внутренних органов и тканей. Основной задачей исследования являлось выявление максимальной переносимой дозы (МПД) и дозы, не вызывающей неблагоприятных эффектов (NOAEL).

Результаты показали, что при внутривенном введении токсическое действие проявлялось при дозах препарата 60 мг/кг у крыс и 75 мг/кг у мышей и характеризовалось симптомами общей интоксикации (посинение конечностей, нарушения координации движений, респираторные расстройства). Серьезные симптомы интоксикации отмечены при внутрибрюшинном введении препарата в группах, получавших высокие дозы, начиная с 250 мг/кг у крыс и 150 мг/кг у мышей. Основными клиническими признаками токсического воздействия являлись угнетенное поведение, снижение двигательной активности, цианоз и изменение формы тела. При анализе физиологических показателей выяснилось, что прирост массы тела существенно снижался лишь у самцов крыс, получавших низкие дозы препарата (60 и 30 мг/кг), тогда как суточное потребление корма оставалось стабильным во всех группах. В группах животных, получающих препарат в дозах, не превышающих 50 мг/кг при внутривенном и 150 мг/кг при внутрибрюшинном способах введения, большинство проявлений имело временный характер и регрессировало после прекращения приема препарата.

Исходя из полученных в ходе исследования острой токсичности пептидного ингибитора Ras-ГТФ-азы (K26K, «Инг-Рас») данных, максимальная переносимая доза составила 50 мг/кг для крыс и 60 мг/кг для мышей. Доза, не вызывающая неблагоприятных эффектов (NOAEL), определена только для внутрибрюшинного способа введения и соответствует 15 мг/кг.

Подостро-токсикологические исследования оценивали токсические эффекты лекарственного средства на основе пептидного ингибитора Ras-ГТФ-азы (K26K, «Инг-Рас») при многократном внутривенном и внутрибрюшинном введениях крысам и кроликам разных полов. Введение препарата осуществлялось в течение 28 дней с последующей отменой на 14 дней в экспериментальных дозах от 8,6 мг/кг до 90 мг/кг с учетом пересчета доз в зависимости от вида животного. Использовались стандартные подходы токсикологического анализа, включая мониторинг клинических симптомов, массу тела, потребление корма, лабораторные тесты крови и анатомическое вскрытие.

У крыс, получивших препарат внутривенно, отмечены минимальные клинические признаки токсичности, единичные случаи потери массы тела и некоторые изменения биохимических показателей крови, обратимые после отмены

препарата. При внутрибрюшинном введении выявлены временные симптомы дискомфорта, при максимальной дозе - незначительные изменения в динамике массы тела и питания. У кроликов после внутривенного введения никаких существенных токсических и поведенческих реакций, изменений лабораторных и патологоанатомических показателей не обнаружено.

В результате проведенного исследования было сделано заключение о низком общем токсическом воздействии препарата при внутривенном способе введения в диапазоне доз от 8,6 мг/кг до 34,4 мг/кг и почти полном отсутствии токсического воздействия при внутрибрюшинном способе введения в дозах от 10 мг/кг до 90 мг/кг. Небольшие отклонения, выявленные при повышенных дозах, носили временный и ограниченный характер. Изучение подострой токсичности подтвердило безопасность использования пептидного ингибитора Ras-ГТФ-азы (K26K, «Инг-Рас») в пределах терапевтического диапазона доз.

Проведённые исследования специфической токсичности пептидного ингибитора Ras-ГТФазы включали изучение мутагенного, аллергизирующего, иммунотоксического и раздражающего потенциалов вещества, а также проверку его пирогенности. Мутагенность изучалась посредством микроядерного теста на мышах и в экспериментах *in vitro* на клетках CHO-k1. Результаты исследований не подтвердили наличие мутагенного потенциала препарата. Аллергенность проверялась методами регистрации реакции общей анафилаксии, постановки реакции иммунных комплексов, метода конъюнктивальной пробы и непрямой дегрануляции тучных клеток. Доказано отсутствие аллергических реакций у животных при введении пептидного ингибитора Ras-ГТФазы. Иммунотоксичность устанавливалась путём оценки реакции гиперчувствительности замедленного типа, иммунного ответа на стандарт-антиген и функциональной активности нейтрофилов. В результате проведенных исследований продемонстрировано отсутствие иммунотоксического воздействия препарата. Местное раздражающее воздействие было зафиксировано при повторном внутрибрюшинном введении крысам в дозе 90 мг/кг и проявлялось лишь в отдельных органах, не вызывая общих патологических изменений. Проверка пирогенности показала отсутствие температурных изменений у кроликов после однократного внутривенного введения препарата. Таким образом, полученные результаты позволили сделать выводы, что изучаемый препарат, пептидный ингибитор Ras-ГТФазы (K26KE, «Инг-Рас»), не проявляет значительных токсических, аллергизирующих, иммуносупрессивных или пирогенных эффектов.

На основании комплексного анализа токсикологического профиля установлено, что препарат на основе пептидного ингибитора Ras-ГТФазы при многократных внутривенных и внутрибрюшинных введениях не проявляет значимых токсичных эффектов в терапевтическом диапазоне доз и является безопасным кандидатом для последующего перехода к клиническим исследованиям.

### **Клинические исследования пептидного ингибитора RAS-ГТФазы – препарата Инг-Рас**

На этапе подготовки к проведению клинических исследований (КИ), проведена фармацевтическая разработка лекарственного средства на основе пептидного ингибитора Ras-ГТФ-азы.

Разработан процесс синтеза активной фармацевтической субстанции и масштабирование производственного процесса с учетом пептидной структуры молекулы. Проведена разработка готовой лекарственной формы (ГЛФ) пептидного ингибитора Ras-ГТФазы (Инг-Рас), определены параметры хранения и стабильности, разработан дизайн упаковки. Сформированы документы, обеспечивающие получение препарата в надлежащем для КИ качестве: опытно-промышленный регламент получения лекарственного средства на основе пептидного ингибитора Ras-ГТФазы; система контроля качества лекарственного препарата; проект нормативной документации на ЛП.

Клинические испытания первой стадии (I/IIa фаза) были направлены на оценку фармакокинетики, безопасности и эффективности препарата «Инг-Рас», пептидного ингибитора Ras-ГТФазы, предназначенного для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта III-IV стадий с наличием или высоким риском развития перитонеального канцероматоза. В клиническом исследовании приняло участие 45 пациентов с подтвержденными диагнозами «С16 Злокачественное новообразование желудка» и «С20 Злокачественное новообразование (ЗНО) прямой кишки».

### **Оценка фармакокинетики**

Фармакокинетика пептида Инг-РАС оценивалась по результатам I этапа КИ (2022–1–Инг–Рас). Препарат «Инг-Рас» вводился интраперитонеально (внутрибрюшинно) с помощью внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIRAC) двукратно с интервалом 7 дней. После первого введения препарата пациент в течение 7 дней находился в стационаре с целью оценки параметров фармакокинетики (в течение первых 12 часов после введения ИП), переносимости и безопасности. Первый отбор образцов крови для определения концентрации препарата Инг-Рас проводился до применения тестируемого препарата. Далее отбор образцов крови проводился после применения исследуемого препарата (по окончании экспозиции) через 5 мин ( $\pm 1$  мин), 10 мин ( $\pm 1$  мин), 20 мин ( $\pm 1$  мин), 30 мин ( $\pm 2$  мин), 60 мин ( $\pm 2$  мин), 2 ч ( $\pm 2$  мин), 4 ч ( $\pm 5$  мин), 6 ч ( $\pm 5$  мин), 8 ч ( $\pm 10$  мин) и 12 ч ( $\pm 10$  мин) после окончания инфузии (11 точек). Общий объем крови для определения фармакокинетических параметров для одного пациента составлял 66 мл (11 образцов по 6 мл). Всего в рамках I этапа в фармакокинетическом исследовании приняли участие 11 пациентов, от которых была получена хотя бы одна проба для фармакокинетического анализа. Всего в ходе исследования был проанализирован 121 образец, полученный от пациентов в рамках клинической части исследования. Забракованных аналитических циклов не было. Во всех образцах концентрация пептида Инг-Рас в плазме крови была ниже предела количественного определения (100 нг/мл). В единичных образцах из третьей когорты (доза 1,8 мг/кг), взятых во временных точках №5 (60 мин) и № 6 (2 ч) детектировались следовые количества пептидного препарата Инг-Рас.

### **Оценка безопасности**

Оценка безопасности проводилась на протяжении всего исследования на популяции всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата. Все неблагоприятные события были закодированы терминологией MedDRA и представлены предпочтительным термином (PT) и классом системного органа (SOC). Первичными критериями оценки безопасности были: частота, тип, связь с

введением исследуемого препарата и тяжесть нежелательных и серьезных нежелательных явлений (в том числе клинически значимых отклонений лабораторных параметров и результатов инструментальных обследований), которые оценивались по данным жалоб; результатов физикального осмотра; результатов оценки ЧСС, АД, ЧДД; результатов оценки температуры тела; лабораторного мониторинга (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи); оценки ЭКГ. Вторичными критериями оценки безопасности были: частота нежелательных явлений, связанных с процедурой РПАС (связь с процедурой классифицирована как «определенная» или «вероятная»).

По итогам КИ были рассчитаны частоты всех нежелательных (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), представлены их частоты с разделением по классам и предпочтительным терминам, по степени тяжести, степени взаимосвязи с применением исследуемого препарата, действиям в отношении пациента и препарата, исходу НЯ.

#### Результаты исследования безопасности в ходе I этапа исследования

В ходе выполнения I этапа исследования было зарегистрировано 24 НЯ у всех 11 пациентов, принимавших участие в исследовании. В таблице 2 представлены данные по НЯ, сгруппированные по SOC и РТ.

**Таблица 2 – Общее количество НЯ по SOC и РТ**

Группа ->		0.45 мг/кг		0.9 мг/кг		1.8 мг/кг		
SOC	РТ	n/N	% [95% ДИ]	n/N	% [95% ДИ]	n/N	% [95% ДИ]	p
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	0/9	0% [0% - 33.63%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	1/9	11.11% [0.28% - 48.25%]	1.000
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в конечности	1/9	11.11% [0.28% - 48.25%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	0/9	0% [0% - 33.63%]	1.000
Нарушения со стороны нервной системы	Геморрагический инфаркт ГМ	0/9	0% [0% - 33.63%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	1/9	11.11% [0.28% - 48.25%]	1.000
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	1/9	11.11% [0.28% - 48.25%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	0/9	0% [0% - 33.63%]	1.000
	Гипертермия	1/9	11.11% [0.28% - 48.25%]	1/6	16.67% [0.42% - 64.12%]	0/9	0% [0% - 33.63%]	0.723
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Воспаление раны	1/9	11.11% [0.28% - 48.25%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	0/9	0% [0% - 33.63%]	1.000
	Процедурная боль	5/9	55.56% [21.2% - 86.3%]	5/6	83.33% [35.88% - 99.58%]	7/9	77.78% [39.99% - 97.19%]	0.852

При этом для 23 возникших НЯ (95.8%) связь с исследуемым препаратом была оценена как «сомнительная»; для 1 НЯ (4.2%) связь с исследуемым препаратом, была оценена как «условная».

Такое же соотношение наблюдалось при оценке связи нежелательных явлений с проводимой процедурой РПАС: для 23 (95.8%) связь с процедурой была оценена

как «сомнительная», для 1 НЯ (4.2%) связь с процедурой была расценена как «условная» (Таблица 3).

**Таблица 3** – Количество НЯ с группировкой по принимаемому препарату, SOC, PT и связи с процедурой

Группа ->		0.45 мг/кг		0.9 мг/кг		1.8 мг/кг		p	
SOC	PT	Связь с процедурой	n/N	% [95% ДИ]	n/N	% [95% ДИ]	n/N		% [95% ДИ]
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Сомнительная	0/9	0% [0% - 33.63%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	1/9	11.11% [0.28% - 48.25%]	1
		Условная	0/9	0% [0% - 33.63%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	0/9	0% [0% - 33.63%]	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в конечности	Сомнительная	1/9	11.11% [0.28% - 48.25%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	0/9	0% [0% - 33.63%]	1
		Условная	0/9	0% [0% - 33.63%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	0/9	0% [0% - 33.63%]	
Нарушения со стороны нервной системы	Геморрагический инфаркт головного мозга	Сомнительная	0/9	0% [0% - 33.63%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	1/9	11.11% [0.28% - 48.25%]	1
		Условная	0/9	0% [0% - 33.63%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	0/9	0% [0% - 33.63%]	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Сомнительная	1/9	11.11% [0.28% - 48.25%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	0/9	0% [0% - 33.63%]	1
		Условная	0/9	0% [0% - 33.63%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	0/9	0% [0% - 33.63%]	
	Гипертермия	Сомнительная	0/9	0% [0% - 33.63%]	1/6	16.67% [0.42% - 64.12%]	0/9	0% [0% - 33.63%]	1
		Условная	1/9	11.11% [0.28% - 48.25%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	0/9	0% [0% - 33.63%]	
Травмы, интоксикации и осложнения процедура	Воспаление раны	Сомнительная	1/9	11.11% [0.28% - 48.25%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	0/9	0% [0% - 33.63%]	1
		Условная	0/9	0% [0% - 33.63%]	0/6	0% [0% - 45.93%]	0/9	0% [0% - 33.63%]	
	Процедурная боль	Сомнительная	5/9	55.56% [21.2% - 86.3%]	5/6	83.33% [35.88% - 99.58%]	7/9	77.78% [39.99% - 97.19%]	1

Среди всех зарегистрированных 24 нежелательных явлений, 23 (95.8%) были легкой степени тяжести и полностью разрешились выздоровлением субъектов исследования. В 1 случае (4.2%) НЯ имело критерий серьезности «СНЯ», у пациента был зафиксирован геморрагический инфаркт головного мозга, который привел к летальному исходу. Данное СНЯ было зарегистрировано в 3-й когорте (1,8 мг/кг), по мнению Главного исследователя и Медицинского монитора, однозначно не было

связано с применением исследуемого препарата. Связь этого события с введением препарата квалифицирована как «сомнительная».

По динамике результатов лабораторных и инструментальных исследований с момента Скрининга до Визита 3 на  $28 \pm 1$  день не было отмечено каких-либо статистически значимых различий для всех измеряемых параметров во всех 3-х когортах пациентов.

По динамике оценки жизненно важных показателей с момента Скрининга до Визита 3 не отмечено каких-либо статистически значимых различий для всех измеряемых параметров во всех 3-х когортах пациентов.

В ходе проведенного I этапа данного исследования, которое являлось первым клиническим исследованием препарата на человеке, были успешно выполнены задачи, связанные с оценкой безопасности и переносимости исследуемого препарата.

Отсутствие каких-либо явлений дозолимитирующей токсичности, в том числе и в когорте пациентов, получавших максимальную расчётную дозу Инг-Рас — 1,8 мг/кг — не позволило установить максимально переносимую дозу исследуемого препарата в соответствии с дизайном исследования.

Таким образом, была подтверждена хорошая переносимость исследуемого препарата пациентами всех трех когорт исследования.

Анализ зарегистрированных в ходе исследования нежелательных явлений показал, что ни одно из них не имело достоверной связи с исследуемым препаратом (связь была оценена как «сомнительная» или «условная» по классификации ВОЗ). Эти данные, а также данные об отсутствии какого-либо негативного влияния исследуемого препарата на показатели лабораторных, инструментальных, жизненно-важных показателей в динамике с момента скрининга до момента окончания исследования позволяют сделать вывод о безопасности применения исследуемого препарата во всех изучаемых дозировках, включая максимальную рассчитанную дозировку – 1,8 мг/кг.

Результаты выполненного I этапа (фаза Ia) позволили рекомендовать дозу 1,8 мг/кг к дальнейшему изучению для оценки первичной эффективности исследуемого препарата и к переходу на следующий этап клинического исследования.

#### **Результаты исследования безопасности в ходе II этапа исследования**

В ходе выполнения II этапа исследования было зарегистрировано 276 нежелательных явлений у всех 34 пациентов в популяции безопасности.

Для всех НЯ связь с исследуемым препаратом и с процедурой РПАС была оценена по мнению исследователей как «сомнительная». Таким образом, ни одно из возникших в ходе II этапа нежелательных явлений не имело достоверной связи с назначением исследуемого препарата или проведением процедуры РПАС.

В 199 случаях из 276 (72.1%) при возникновении НЯ никаких действий по отношению к исследуемому препарату не предпринималось (доза не снижалась, введение не прекращалось); в 77 случаях (27.9%) для купирования нежелательных явлений была назначена сопутствующая терапия.

Среди всех 276 зарегистрированных нежелательных явлений, 265 (96.01%) были легкой степени тяжести и 11 (3.99%) умеренной степени тяжести.

В ходе выполнения II этапа исследования было зарегистрировано 3 случая

серьезных нежелательных явлений. Таким образом, частота регистрации СНЯ составила 1.09% (3/276) среди всех НЯ. Связь СНЯ с применением исследуемого препарата и с проводимой процедурой РПАС была расценена как «сомнительная».

Все 276 НЯ (100%) были оценены исследователями, как непредвиденные.

В 220 случаях (79.71%) нежелательные явления разрешились и закончилось выздоровлением пациента, в 1 случае (0.36%) – нежелательные явления разрешились с осложнением, в 48 случаях (17.39%) нежелательные явления не разрешились; состояние ухудшилось у 3 пациентов (1.09%), в 4 случаях нежелательных явлений исход неизвестен (1.45%). Было зарегистрировано 3 СНЯ.

Таким образом, частота регистрации СНЯ составила 1.09% (3/276) среди всех НЯ. Связь СНЯ с применением исследуемого препарата и с проводимой процедурой РПАС была расценена исследователями как «сомнительная».

#### Результаты оценки лабораторных и инструментальных исследований

В ходе исследования выявлены статистически достоверные различия в биохимическом анализе крови по следующим показателям: альбумин; глюкоза; креатинин; мочевины; общий белок; общий билирубин. Были выявлены клинически значимые отклонения от референсных значений показателей биохимического анализа крови – АЛТ, АСТ, альбумина, креатинина, мочевины, общего белка, общего билирубина, щелочной фосфатазы.

Также выявлены статистически достоверные различия в клиническом анализе крови по показателям: сегментоядерные нейтрофилы и лимфоциты; эозинофилы; моноциты и лейкоциты; гематокрит. Клинически значимые отклонения от референсных значений показателей клинического анализа крови – палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, гематокрита, СОЭ, количества лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов.

В ходе исследования были выявлены статистически достоверные различия в общем анализе мочи по следующим показателям: значения рН; относительная плотность; содержание кетонов; лейкоциты; уробилиноген; переходный и плоский эпителий. Были выявлены клинически значимые отклонения от референсных значений показателей общего анализа мочи – белок, глюкоза, кетоны, лейкоциты, уробилиноген, плоский эпителий, эритроциты.

Однако не наблюдалось статистически достоверных различий в количественных показателях коагулограммы, за исключением показателей D-димера на Визите 1 дни наблюдения 2 и 9 и протромбинового времени на Визите 1 день наблюдения 9. Были выявлены клинически значимые отклонения от референсных значений показателей коагулограммы – D-димера, АЧТВ, протромбина, фибриногена. Статистически значимые отклонения от референсных значений зарегистрированы по следующим показателям коагулограммы: D-димер; АЧТВ; фибриноген.

Не было отмечено статистически достоверных различий между количественными показателями ЭКГ, зарегистрированными на визите Скрининга и на Визитах исследования. Статистические значимых различий показателей электрокардиографии по отношению к референсным значениям на протяжении II этапа исследования зарегистрировано не было, за исключением данных интерпретации ЭКГ на Визите 1 на 9 день наблюдения. Были выявлены клинически

значимые отклонения от референсных значений интерпретации результатов ЭКГ, показателей PQ, QRS, QT, RR и ЧСС.

Для измеряемых жизненно-важных показателей не было отмечено статистически достоверных различий между значениями, зарегистрированными на визите Скрининга и на Визитах исследования, за исключением показателей систолического артериального давления на Визитах 5 и 6 и частоты дыхательных движений на Визите 1 дни наблюдения 12, 13.

Статистически значимые отклонения жизненно важных показателей от референсных значений зарегистрированы по следующим параметрам: диастолическое давление; систолическое давление; частота сердечных сокращений.

Все выявленные отклонения жизненно-важных показателей на протяжении II этапа исследования были клинически не значимы, за исключением температуры тела на Визите 1, введение препарата 2.

Не было отмечено статистически достоверных различий между показателями физикального осмотра, зарегистрированными на визите Скрининга и на Визитах исследования. Клинически значимые отклонения зарегистрированы по следующим показателям: состояние дыхательной системы; состояние ЖКТ; костно-мышечная система; мочеполовая система; сердечно-сосудистая система.

#### **Дозолимитирующая токсичность**

За время проведения I этапа исследования ни в одной из 3х когорт ни у одного из пациентов не были зарегистрированы какие-либо признаки дозолимитирующей токсичности. Полученные в ходе I этапа данные позволили сделать заключение, что исследуемый препарат «Инг-Рас» в дозировках, выбранных для изучения в настоящем исследовании, продемонстрировал хорошую переносимость пациентами.

Отсутствие признаков дозолимитирующей токсичности на протяжении всего исследования у всех пациентов, получавших препарат по Протоколу (в том числе в когорте 1,8 мг/кг), послужило основанием для выбора этой дозы как рекомендуемой для II этапа исследования с целью оценки первичной эффективности препарата «Инг-Рас». Общая безопасность препарата была подтверждена отсутствием признаков дозолимитирующей токсичности и минимальной частотой серьезных нежелательных явлений при всех исследуемых дозировках препарата «Инг-Рас». Средняя концентрация препарата в плазме крови была крайне низкой (менее 100 нг/мл), что объясняется интраперитонеальным способом введения препарата, подтверждает низкую системную абсорбцию и объясняет минимальное количество побочных эффектов. С учетом отсутствия случаев дозолимитирующей токсичности, во время первого этапа клинических исследований (Ia-фаза) была определена доза, составившая 1,8 мг/кг, рекомендуемая для перехода ко второму этапу клинических испытаний и продолжения оценки первичного терапевтического эффекта.

#### **Результаты оценки эффективности препарата «Инг-Рас» при проведении I/IIа фазы клинических исследований в сравнении с контрольной (ретроспективной) группой**

В рамках следующего этапа исследования (IIа фаза) была проведена оценка первичной эффективности препарата «Инг-Рас» (пептидный ингибитор Ras-ГТФазы). Группа пациентов составила 34 пациента с диагнозом опухоли желудочно-

кишечного тракта (колоректальный рак, рак желудка), включая пациентов с перитонеальным канцероматозом.

Для получения данных, по предварительной оценке, эффективности препарата «Инг-Рас» была проведена сравнительная оценка по данным общей и безрецидивной выживаемости пациентов на этапах I и IIa (по данным на 360-й день этапа) и пациентов из группы исторического контроля (ретроспективный анализ). Определение показателей общей и безрецидивной выживаемости рака желудка и колоректального рака для группы исторического контроля было проведено по данным открытых информационных источников. Согласно официальной мировой статистике и открытым научным источникам, при распространенных формах (III и IV стадии) колоректального рака в среднем медиана безрецидивной выживаемости составляет 7,78 месяца, медиана общей выживаемости - 26,15 месяца. Для лиц с диагнозом рак желудка III и IV стадий медиана общей выживаемости составляет - 8,96 месяца, медиана безрецидивной выживаемости - 4,33 месяца [Borg C, et al. 2020, Fuchs, C. S. et al. 2019, Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer [Electronic resource], U.S. Cancer Statistics: Data Visualizations [Electronic resource], Morton D., 2023].

Для оценки показателей ОВ и БРВ также была использована база результатов прослеживаемости пациентов с диагнозами рак желудка и колоректальный рак ФГБУ «РНЦРР» [Гончаров С.В., 2023, Солодкий В. А., 2022]. Согласно базе данных «РНЦРР», при диагнозе «рак желудка» (n=449) средний срок наступления рецидива составляет 18,7 месяцев от даты оперативного вмешательства, при медиане наблюдения 27,7 месяцев, прогрессирование зафиксировано в 42,24% случаев. Для пациентов, включенных в базу, с диагнозом колоректальный рак (n=974), медиана наблюдения составляет 41,15 месяцев, рецидив зафиксирован в 29,72% случаев с медианой наступления рецидива – 20,04 месяца.

В целях сопоставления пациентов, включенных в КИ «Инг-Рас» и базы ФГБУ «РНЦРР», была проведена процедура цензурирования базы и подобраны пациенты, наиболее близко по критериям пола, возраста, стадии заболевания и срокам наблюдения, соответствующие участникам клинического исследования «Инг-Рас». Личные данные пациентов контрольной группы были полностью заслеплены для участников исследовательской группы, проводивших её создание и анализ данных.

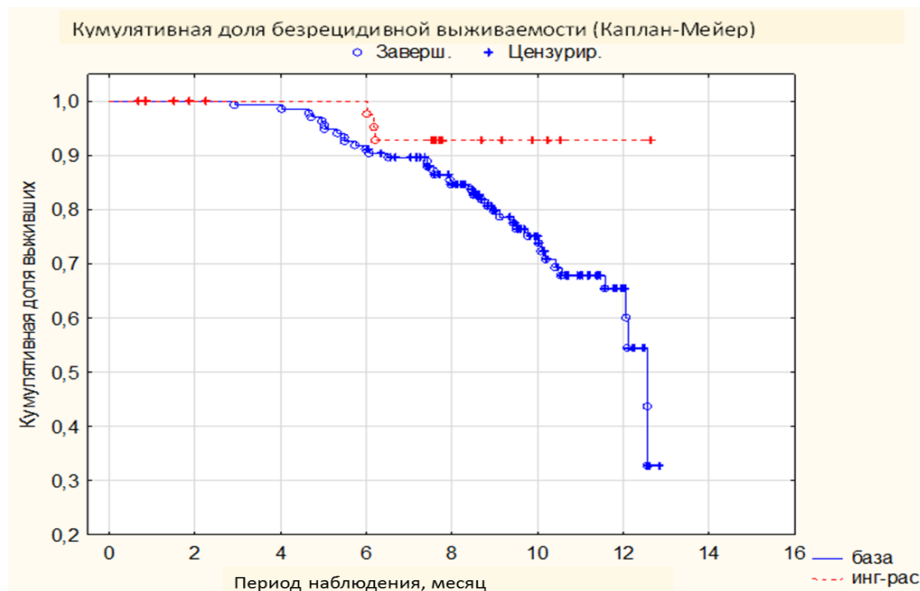
Общая и безрецидивная выживаемость определялись от даты проведения хирургического вмешательства (даты включения в исследование, или даты начала наблюдения за пациентом, в случае контрольной группы) до даты смерти или даты задокументированного факта прогрессирования заболевания (в соответствии с критериями RECIST 1.1).

Уровень общей выживаемости в течение 1 года для пациентов, включенных в исследование, составил 97,5%, что на 46,7% выше, чем в группе исторического контроля по данным открытых литературных источников. Выживаемость без прогрессирования в течение 1 года (83,34 %) участников клинического исследования «Инг-Рас» на 29,07% выше, чем в группе контроля (54,27%).

На рисунке 10 представлены данные по кумулятивной доле безрецидивной выживаемости (%) по методу Каплана–Мейера (время наступления рецидива указано в месяцах) в сравнении с данными пациентов из группы исторического контроля и группы пациентов, получавших препарат «Инг-Рас» вне зависимости от

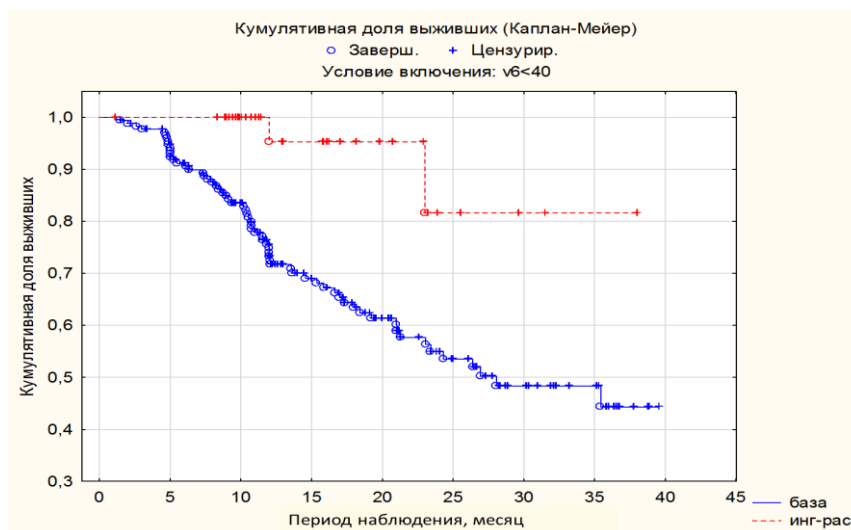
диагноза.

Согласно полученной функции, рассчитанное время наступления рецидива (T), для контрольной группы составляет – 6,96 месяца, для группы с применением препарата «Инг-Рас» – 25,04 месяца ( $F(6, 56) = 2,594880$ ;  $p = 0,02735$ ). Таким образом, при сроке наблюдения 12 месяцев имеется четкая тенденция увеличения сроков безрецидивной выживаемости (достоверность подтверждается рядом статистических критериев) в экспериментальной группе «Инг-Рас» по сравнению с историческим контролем.



**Рисунок 10** – Функции безрецидивной выживаемости, посчитанные по методу Каплана Мейера, для пациентов объединенных баз «рак желудка-колоректальный рак», сравнение группы «Инг-Рас» и контрольной цензурированной группы

Анализ безрецидивной выживаемости, проведенный с помощью метода Каплана-Мейера и позволяющий оценить вероятность наступления события (рецидива) при заданном сроке, позволил оценить долгосрочную эффективность применения препарата «Инг-Рас». Результаты оценки безрецидивной выживаемости со сроком наблюдения 3 года приведены на рисунке 11. Проведенный анализ позволяет прогнозировать, что при использовании препарата «Инг-Рас» в схеме лечения около 81% пациентов не будут иметь признаки прогрессирования, в то время как в группе контроля данный показатель составляет 45% (Рисунок 11).



**Рисунок 11** – Сравнение безрецидивной выживаемости в группах «Инг-Рас» и контрольная группа – пациенты объединенной базы ФГБУ «РНЦРР» «рак желудка-колоректальный рак» при сроке наблюдения 3 года

При этом достоверность отличия подтверждается основными статистическими критериями: Критерий Гехана-Вилкоксона:  $WW = -1527$ ;  $Сум=1771E3$ ;  $Дис = 2511E2$ ;  $Стат. крит. = -3,04602$ ;  **$p=0,00232$** ; F-Критерий Кокса:  $T1 = 52,91687$ ;  $T2 = 14,08313$ ;  $F(4, 128) = 8,516377$ ;  **$p= 0,00000$** ; Критерий Гехана-Вилкоксона:  $WW = -1420$ ;  $Сум = 1345E3$ ;  $Дис = 1981E2$ ;  $Стат. крит. = -3,18931$ ;  **$p=0,00143$** .

Сравнение полученных результатов с литературными данными показали перспективность препарата «Инг-Рас», потенциальное его превосходство над аналогичными препаратами и схемами лечения распространенных стадий колоректального рака и рака желудка [Rieser C. J., 2021, Sánchez-Hidalgo J. M., 2019].

Результаты проведенных клинических исследований I/IIa фазы показали, что применение Инг-Рас характеризуется минимальным количеством серьезных нежелательных реакций, связанных непосредственно с лечением. Профиль безопасности препарата отличается от большинства существующих препаратов для химиотерапии, известных своими выраженными токсическими эффектами. Отсутствие тяжелых осложнений делает Инг-Рас особенно привлекательным вариантом для пациентов с ослабленным состоянием здоровья, перенесшими ранее агрессивные методы лечения.

Исследование показывает значительное повышение общего уровня выживаемости и увеличение сроков выживания без прогрессирования болезни.

Перитонеальное метастазирование представляет серьезную проблему из-за быстрого распространения опухолевых клеток и неэффективности стандартных подходов. Однако полученные данные показывают, что Инг-Рас способен эффективно контролировать распространение опухоли и улучшать общий прогноз даже в сложных случаях. Благодаря низкому уровню токсичности и хорошим характеристикам переносимости, Инг-Рас имеет потенциал для включения в комплексные схемы лечения совместно с хирургическими методами, лучевой терапией и другими препаратами. Такое комбинирование позволит оптимизировать лечебный процесс и повысить шансы на успех лечения каждого конкретного

пациента.

Таким образом, на базе ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России разработана технология получения новых пептидных препаратов, основанная на концепции объединения функциональных и транспортных фрагментов, что обеспечивает высокоспецифичное воздействие на молекулярные мишени и улучшает внутриклеточное проникновение активных компонентов. В рамках данной технологии создан инновационный противоопухолевый препарат, пептидный ингибитор Ras-ГТФазы «Инг-Рас», доказавший высокую эффективность и безопасность в доклинических и I/II фазах клинических исследованиях.

Проведенное исследование продемонстрировало перспективность новой технологии создания пептидных препаратов, направленно воздействующих на молекулярные мишени опухолевых клеток. Дальнейшее развитие данной стратегии предоставляет возможности создания новых таргетных препаратов для воздействия на терапевтические мишени, ранее не доступные при использовании других технологий. Новые препараты позволят усовершенствовать методы лечения онкологических заболеваний, за счет комплексного воздействия на патогенетические механизмы канцерогенеза.

## ВЫВОДЫ

1. На основании математического анализа трехмерных структур белковых комплексов и компьютерного моделирования их взаимодействия с химерными пептидными конструкциями разработан спектр пептидов, направленных на ингибирование белковых комплексов, ответственных за передачу митотического сигнала и канцерогенные свойства опухоли: Ras/Raf, Циклин D и Cdk4, Циклин A и Cdk2, E2F1/DP1, c-Myc/c-Max, c-Jun/c-Fos.

2. Экспериментальные исследования подтвердили высокую антипролиферативную и цитотоксическую активность созданных пептидных ингибиторов в отношении опухолевых клеток линий злокачественных новообразований различных локализаций.

3. Проведенные доклинические исследования пептидного ингибитора Ras-ГТФазы («Инг-Рас», K26K) доказали высокую эффективность в отношении опухолей различного происхождения, включая рак толстой кишки, легкого и рака желудка. При концентрации Инг-Рас 40 мкМоль количество мертвых клеток увеличивается до  $80 \pm 12,6\%$ , уровень апоптоза увеличивается до  $40 \pm 9,4\%$ . Применение препарата «Инг-Рас» (K26K) в концентрации 10 мкМоль позволяет существенно снизить концентрации таких препаратов как оксалиплатин (до 0,1 нмоль), этопозид (до 1 мкмоль) и 5-фторурацил (до 1 мкмоль), сохраняя уровень апоптоза опухолевых клеток  $80\%$  ( $p < 0,05$ ).

В исследованиях *in vivo* установлено, что применение «Инг-Рас» вызывает достоверное торможение роста опухоли ( $54,5\%$ ,  $p < 0,05$ ) и увеличение выживаемости опытных животных с подкожно трансплантированными опухолями линий рака лёгкого (A549) -  $36,3\%$  ( $p < 0,01$ ) и рака толстой кишки (HT29) человека –  $50,0\%$  ( $p < 0,05$ ).

4. Проведенный комплекс доклинических исследований безопасности препарата «Инг-Рас» подтвердил отсутствие серьёзных побочных эффектов при

многократном внутривенном и внутрибрюшинном введении в дозах вплоть до 90 мг/кг. Отсутствие признаков токсичности дало основание рекомендовать переход к проведению клинических исследований.

5. Проведенное клиническое исследование I-IIa фазы показало хорошую переносимость и удовлетворительный профиль безопасности исследуемого препарата «Инг-Рас». Случаев дозолимитирующей токсичности не зафиксировано, выявленные нежелательные явления не имели установленной связи с введённым препаратом, частота серьезных нежелательных явлений составила 4,2% на первом этапе и 1,09% на втором этапе исследования.

6. Доказана первичная эффективность применения препарата «Инг-Рас» при внутрибрюшинном способе введения с помощью процедуры РІРАС у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта и повышенным риском развития перитонеального канцероматоза. Включённый в схемы комбинированной терапии, препарат увеличил показатель безрецидивной однолетней выживаемости на 29,07% ( $p < 0,05$ ), что создаёт прочную базу для дальнейшего углублённого изучения и оценки эффективности препарата в последующих клинических исследованиях.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Полученные пептидные последовательности, созданные на основе математического анализа и компьютерного моделирования, рекомендуется рассматривать как основу для разработки высокоэффективных ингибиторов ключевых внутриклеточных регуляторов канцерогенеза, включая регуляторы клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза.

Интернализуемые последовательности (CPPs) предлагается применять в качестве векторов внутриклеточной доставки высокомолекулярных соединений, что также может являться платформой для разработки новых классов таргетных лекарственных препаратов.

Препарат «Инг-Рас» первый российский пептидный ингибитор Ras-ГТФазы, отличающийся отсутствием аналогов и высокой эффективностью в отношении целого ряда онкологических патологий, включая немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак и другие виды солидного рака. Препарат обладает выраженным цитостатическим и цитотоксическим действием при одновременном сохранении низкого уровня неспецифической токсичности.

По результатам проведенных доклинических и начальных клинических исследований рекомендовано продолжить дальнейшее изучение препарата «Инг-Рас» в рамках IIb стадии клинических испытаний для оценки его эффективности и безопасности при лечении опухолей желудка и толстой кишки, а также для предотвращения и уменьшения риска развития перитонеального канцероматоза у пациентов с данным типом онкологических заболеваний.

Применение препарата «Инг-Рас» методом внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (РІРАС) представляется рациональным решением для повышения эффективности проводимой терапии и улучшения отдалённых результатов лечения.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. **Кулинич Т. М.**, Филясова Е. И., Шишкин А. М., Агапова Л. С., Боженко В. К. Исследование противоопухолевых свойств химерного пептида, содержащего фрагмент Р16INK4А и интернализуемую последовательность Antennapedia // Российский биотерапевтический журнал. 2008. №7 (2). С. 59–60.
2. **Кулинич Т. М.**, Харченко В. П., Филясова Е. И., Шишкин А. М., Боженко В. К. Цитостатические и цитотоксические свойства химерных пептидов, содержащих циклин ингибирующие фрагменты // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. №145(1). С. 43–47.
3. Боженко В. К., **Кулинич Т. М.**, Иванов А. В., Кудинова Е. А., Шишкин А. М., Харченко В. П. Исследование влияния интернализуемого пептида Р16INK4А на краткосрочные культуры опухолей человека // Вопросы онкологии. 2009. №55(4). С. 451–454.
4. **Кулинич Т. М.**, Болдырев А. Н., Боженко В. К. Исследование противоопухолевой активности химерного пептида Р16\_ANTP in vivo // Молекулярная медицина. 2014. №4. С. 36–39.
5. **Кулинич Т. М.**, Боженко В. К. Исследование особенности активации апоптоза пептидом — ингибитором циклиновых киназ ММ-D37К в клетках линии аденокарциномы толстой кишки HT29 // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2015. Т.15, №3.
6. **Кулинич Т. М.**, Шишкин А. М., Иванов А. В., Боженко В. К. Исследование специфической противоопухолевой активности нового пептидного ингибитора RAS-ГТФазы // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2017. Т.17, №4.
7. Уханова Е. М., **Кулинич Т. М.**, Кудинова Е. А., Боженко В. К., Ситдикова С. М., Калишьян М. С., Трещалина Е. М. Терапевтические дозовые характеристики химерного пептида ММ-D37К при парентеральном введении мышам BALB/c nude с колоректальным раком человека НСТ-116 // Российский биотерапевтический журнал. 2017. Т.16, №2. С. 36–41.
8. **Кулинич Т.М.**, Иванов А.В., Захаренко М.В., Джикия Е.Л., Шишкин А.М., Боженко В.К. Интернализуемые пептиды (cell-penetrating peptides, CPPs) и возможности их терапевтического применения // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2020. Т.20, №4. С. 106–126.
9. Боженко В.К., **Кулинич Т.М.**, Кудинова Е.А., Иванов А.В., Шишкин А.М., Солодкий В.А. Исследование цитостатических и цитотоксических свойств модифицированных пептидных ингибиторов CDK4/6, функциональных аналогов Р16INK4А (90–97) // Успехи молекулярной онкологии. 2020. Т.7, №4. С. 7–45.
10. **Кулинич Т.М.**, Иванов А.В., Большакова О.Б., Горбаренко А.В., Боженко В.К. Изучение специфической фармакологической активности

- последовательности пептидного ингибитора RAS-ГТФазы в условиях *in vitro* // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2022. Т.22, №4. С. 347–360.
11. **Кулинич Т.М.**, Иванов А.В., Захаренко М.В., Горбаренко А.В., Боженко В.К. Оценка антипролиферативной активности пептидного ингибитора E2F в условиях *in vitro* // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2022. Т.22, №4. С. 278–289.
12. **Кулинич Т.М.**, Шишкин А.М., Иванов А.В., Каминский В.В., Боженко В.К. Изучение противоопухолевых свойств пептидной конструкции, включающей интернализуемую последовательность и ингибитор RAS-ГТФазы, в отношении клеток линий рака толстой кишки (HT29) и рака яичника (OAW-42, OVCAR-3) // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2021. Т.21, №4. С. 100–120.
13. **Кулинич Т.М.**, Большакова О.Б., Джикия Е.Л., Шишкин А.М., Иванов А.В., Боженко В.К. Исследование острой токсичности пептидного соединения MM-D37K на мышах и крысах // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2021. Т.21, №4. С. 121–137.
14. Боженко В.К., **Кулинич Т.М.**, Ранджит Р., Иванов А.В., Шишкин А.М., Киселева Я.Ю., Князева О.Б., Солодкий В.А. Фармакокинетика пептидного ингибитора RAS-ГТФазы ИНГ-РАС // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2023. Т.23, №4. С. 9–22.
15. Боженко В.К., Гончаров С.В., Кудинова Е.А., **Кулинич Т.М.**, Куколева Е.А., Филиппов М.С., Быкова А.Ф., Князева О.Б., Пучков И.А., Солодкий В.А. Оценка безопасности с установлением максимально переносимой дозы ингибитора RAS-ГТФазы (ИНГ-РАС) для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительные результаты исследования I фазы // Альманах клинической медицины. 2023. Т.51, №7. С. 376–396.
16. **Кулинич Т.М.**, Шишкин А.М., Иванов А.В. и др. Разработка инновационных противоопухолевых препаратов на основе таргетных пептидных конструкций // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2024. Т.24, №2. С. 59–68.
17. **Кулинич Т.М.**, Кудинова Е.А., Иванов А.В., Шишкин А.М., Каминский В.В., Князева О.Б., Пучков И.А., Захаренко М.В., Боженко В.К. Исследование противоопухолевой эффективности пептидного ингибитора RAS-ГТФазы (ИНГ-РАС) на ксенографтной модели немелкоклеточного рака легкого // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2024. Т.24, №4. С. 38–47.
18. **Кулинич Т.М.**, Кудинова Е.А., Иванов А.В., Шишкин А.М., Каминский В.В., Князева О.Б., Пучков И.А., Боженко В.К. Исследование противоопухолевой эффективности пептидного ингибитора RAS-ГТФазы (ИНГ-РАС) на ксенографтной модели немелкоклеточного рака легкого // Успехи молекулярной онкологии. 2025. Т.12, №1. С. 61–66.

19. **Кулинич Т.М.**, Куколева Е.А., Гончаров С.В., Кудинова Е.А., Пучков И.А., Гончарова О.И., Каминский В.В., Боженко В.К. Результаты клинического исследования II фазы ингибитора RAS-ГТФазы («ИНГ-РАС») для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2025. № 6. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2025.065>
20. **Kulinich Tm.**, Kukoleva Ea., Goncharov Sv., Kudinova Ea., Puchkov Ia., Goncharova Oi., Kaminsky Vv., Bozhenko Vk. Results of a Phase II Clinical Trial of a RAS-GTPase Inhibitor (ING-RAS) for the Treatment of Gastrointestinal Tumors // Bulletin of Russian State Medical University. 2025. №6.
21. Боженко В.К., **Кулинич Т.М.**, Аминулла К.Г. Роль гена P16INK4A в патогенезе злокачественных новообразований мочевого пузыря // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2025. Т.25, №4. С. 57–65.
22. Боженко В.К., **Кулинич Т.М.**, Кудинова Е.А., Гончарова О.И., Джикия Е.Л. Перспективы внутрипузырного способа введения таргетных препаратов при раке мочевого пузыря // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2025. Т.25, №4. С. 130–140.
23. **Кулинич Т.М.**, Кудинова Е.А., Гончарова О.И., Пучков И.А., Киселева Я.Ю., Аминулла К.Г., Боженко В.К., Солодкий В.А. Токсичность и переносимость препарата ММ-D37К — таргетного высокомолекулярного ингибитора циклинзависимых киназ 4/6 // Успехи молекулярной онкологии. 2025. Т.12, №4. С. 149–157. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-61-66>
24. Патент на изобретение № 2297241 Химерный белок для лечения злокачественных лимфом / Харченко В. П., Боженко В. К., **Кулинич Т. М.**, Шишкин А. М.; заявка № 2004133921/15 от 22.11.2004; опубл. 20.04.2007; заявитель, патентообладатель ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.
25. Патент на изобретение № 2369402 Химерный пептид для лечения эпителиальных и мезенхимальных злокачественных новообразований / Харченко В. П., Боженко В. К., **Кулинич Т. М.**, Кудинова Е. А.; заявка № 2008114594/15 от 17.04.2008; опубл. 10.10.2009; заявитель, патентообладатель ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.
26. Патент на изобретение № 2456297 Химерный пептид для лечения фибroadеномы молочной железы / Боженко В. К., **Кулинич Т. М.**, Кудинова Е. А.; заявка № 2010147073/10 от 19.11.2010; опубл. 20.07.2012; заявитель, патентообладатель ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
27. Патент на изобретение № 2728870 Полипептиды для лечения онкологических заболеваний / Боженко В. К., **Кулинич Т. М.**, Кудинова Е. А., Шишкин А. М., Солодкий В. А.; заявка № 2017136183 от 12.10.2017; опубл. 31.07.2020; заявитель, патентообладатель ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- AUC** – area under the curve (площадь под кривой концентрация-время);
- Cdk** – cyclin dependent kinase (циклин зависимая киназа);
- CI** – клиренс;
- CPPs** - cell penetrating peptides, интернализуемые пептиды;
- ECOG** – шкала оценки тяжести состояния пациента, разработанная Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная кооперативная онкологическая группа);
- МАРК** – mitogen-activated protein kinase / Митогенактивированные протеин киназы;
- MedDRA** – Medical dictionary for regulatory activities / Медицинский словарь для регуляторной деятельности;
- NOAEL** – no observed adverse effect level (максимальная доза, не вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия);
- p** – уровень значимости;
- PIPAC** – Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy / Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия;
- RAS-ГТФаза** – семейство клеточных сигнальных белков, «малых» (около 21 кДа) G-белков, относящихся к суперсемейству RAS;
- RECIST** – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors / Критерии оценки ответа солидных опухолей;
- ИнП (ИП)** – интернализуемые пептиды;
- K26K** – Инг-Рас, пептидный ингибитор РАС-ГТФазы, ингибитор Ras-ГТФазы, Ras-Антп;
- КИ** – клинические исследования;
- КТ** – компьютерная томография;
- ЛП** – лекарственный препарат;
- НЯ** - нежелательное явление;
- РНЦРР** – Российский научный центр рентгенорадиологии;
- СНЯ** - серьезное нежелательное явление;
- СОЭ** – Скорость оседания эритроцитов;
- ФГБУ**– Федеральное государственное бюджетное учреждение;
- ФК (РК)** – Фармакокинетика (набор данных для фармакокинетического (pharmacokinetics, РК) анализа);
- ЧДД** – Частота дыхательных движений;
- ЧСС** – Частота сердечных сокращений.