Э.В. Носова^{1,2}, Г.Н. Липунова², В.Н. Чарушин^{1,2}

ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

¹Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия;

²Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Введение. В последние годы в ряду производных хиназолина выявлено значительное количество соединений, обладающих противоопухолевой активностью. Наиболее известные препараты ряда ариламинохиназолинов – gefitinib, erlotinib, lapatinib, vandetanib – прочно вошли в медицинскую практику и успешно применяются при лечении ряда опухолей.

Цель исследования — синтез новых фторсодержащих производных 4-ариламинохиназолинов, исследование противоопухолевой активности полициклических хиназолинов.

Материалы и методы. Активность бензимидазо [1,2-а] пиразоло- [1,5-с] хиназолинов изучена в Национальном институте рака (г. Бетесда, штат Мэриленд, США) на культурах 60 линий раковых клеток 9 групп (лейкемия, рак легких, рак толстого кишечника, рак CNS, меланома, рак яичников, рак почек, рак предстательной железы, рак молочной железы), а также в Исследовательском технологическом институте Samsung (Корея) на 3 линиях раковых клеток: A549 (рак легких), SKOV-3 (рак яичников) и SK-MEL-2 (меланома) при 4 различных концентрациях (0,01, 0,1, 1 и 10 мг/мл).

Результаты. Показано, что увеличение количества атомов фтора в бензольных фрагментах, а также замещение атома фтора в положении 6 на остаток 1-метилпиперазина приводят к возрастанию противоопухолевой активности. Введение в бензимидазольный фрагмент атомов брома способствует снижению активности. Этиловый эфир 6-(4-метил-1-пиперазинил) — 5,7-дифторбензимидазо [1,2-а] пиразоло [1,5-с] хиназолин-3-карбоновой кислоты при концентрации 1 мг/мл превосходит адриамицин в отношении 2 линий клеток. Взаимодействием 2-метилтио-6,7,8-трифторхиназолин-4 (ЗН) — она, полученного на основе тетрафторбензоилхлорида и S-метилизотиомочевины, с хлорокисью фосфора и последующим замещением атома хлора ариламином синтезированы новые производные 4-ариламинохиназолина. Структура соединений подтверждена спектральными методами.

Заключение. Найден удобный синтетический подход к новым производным 4-ариламинохиназолина — аналогов противоопухолевых агентов gefitinib и lapatinib. Исследована противоопухолевая активность фторсодержащих бензимидазо [1,2-а] пиразоло- [1,5-с] хиназолинов, показана взаимосвязь структуры и биологической активности.

О.А. Омельчук, Л.Н. Лысенкова, Л.Г. Деженкова, А.Е. Щекотихин

ПОИСК ПРОИЗВОДНЫХ ОЛИГОМИЦИНА, СЕЛЕКТИВНО ИНГИБИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе», Москва, Россия

Введение. Макролидный антибиотик олигомицин А ингибирует F0F1АТФ-синтазу, связываясь с F0 субъединицей, блокирует транспорт протонов и нарушает энергетический обмен. Олигомицин А действует на ряд прокариотов и эукариотические клетки, в том числе и на опухолевые клетки млекопитающих.

Цель исследования — поиск новых производных олигомицина А, способных селективно ингибировать рост опухолевых клеток.

Материалы и методы. Для получения новых полусинтетических производных олигомицина А разработаны 2 новых способа модификации 33-ОН-группы его боковой цепи. Этерификацией олигомицина HCOOH получено 33-О-формильное производное. Ацилированием олигомицина метизхлоридом с последующим окислением 33-О-мезилолигомицина А по методу Корнблюма синтезирован 33-дегидроолигомицин А. Сравнительное исследование активности олигомицина и его новых производных выполнено на клетках миелоидного лейкоза человека K562, а также первичных фибробластов человека (МТТ-тест).

Результаты. Олигомицин-33-формат и 33-дегидроолигомицин А более активны в отношении клеток K-562 по сравнению с олигомицином А. Цитотоксичность новых производных в отношении неопухолевых клеток (первичных фибробластов человека) снижена в 2 раза по сравнению с исходным антибиотиком.

Заключение. Найденные методы модификации 33-ОН-группы олигомицина А повышают селективность ингибирования роста опухолевых клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (№ 15-15-00141).

В.С. Павлов^{1,2}, Т.Р. Криворотова³, А.А. Балакина², Т.А. Раевская², С.А. Гончарова², А.А. Терентьев^{1,2}

ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В КЛЕТКАХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ШТАММОВ ЛЕЙКОЗА Р-388 МЫШЕЙ

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

²ФГБУН Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Московская область, Россия;

³ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», Иваново, Россия

Введение. Одной из проблем в терапии онкологических заболеваний является развитие лекарственной устойчивости (ЛУ) и множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) опухолей. Механизмы возникновения ЛУ, а также подходы к преодолению ЛУ могут быть связаны с изменением регуляции антиоксидантной системы. Изучение функционирования антиоксидантной системы (АОС) опухолевых клеток и ее роли в механизмах развития резистентности к противоопухолевым агентам — важная

актуальная задача для создания новых лекарственных препаратов.

Цель исследования — изучить активность супероксиддисмутазы и каталазы в клетках ЛУ штаммов лейкоза Р-388 мышей в норме и при действии противоопухолевых соединений.

Материалы и методы. Активность ферментов изучали на ряде ЛУ штаммов лейкоза Р-388 мышей: Р-388/руб, Р-388/цф, Р-388/сРt, резистентных к рубомицину, циклофосфану и цисплатину соответственно, при этом штамм Р-388/руб обладает генотипом и фенотипом МЛУ. Активность супероксиддисмутазы определяли по ингибированию фотохимического восстановления нитросинего тетразолия. Метод определения активности каталазы основан на образовании формальдегида из метилового спирта в присутствии пероксида водорода с последующим окрашиванием продукта реакции красителем пурпалд.

Результаты. Показано, что все исследованные штаммы существенно не различались по активности супероксиддисмутазы и каталазы. Введение животным с ЛУ штаммами препаратов, к которым резистентны опухолевые клетки, не вызывало значительных изменений в активности ферментов АОС. Введение животным со штаммом Р-388/сРt терапевтической дозы доксорубина индуцировало снижение активности каталазы и супероксиддисмутазы по сравнению с контролем. Аналогичный результат получен на штамме Р-388/руб при введении терапевтических доз циклофосфана.

Заключение. Использование на ЛУ штаммах соединений, к которым выработана устойчивость, не оказывало значительного влияния на АОС клеток. Применение соединений, не являющихся индукторами ЛУ, сопровождалось снижением активности ферментов АОС. Выявленное снижение активности ферментов при действии противоопухолевых препаратов может приводить к накоплению активных форм кислорода в опухолевых клетках и окислительному стрессу.

*А.А. Панкратов¹, Т.Н. Андреева¹, Е.А. Плотникова¹,
Н.Б. Морозова¹, М.С. Воронцова¹, И.Б. Меркулова²,
Т.В. Абрамова², Н.Н. Старкова³, В.Н. Калиниченко³,
Р.И. Якубовская¹*

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОБЩЕТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ — ПРЕПАРАТА БАКТЕРИОСЕНС

¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

Введение. В ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» синтезирована субстанция и разработана лекарственная форма препарата нового поколения для фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных новообразований на основе синтетического тетрогидропорфирина, поглощающего в длинноволновой области спектра (747 нм), — препарат Бактериосенс,

что расширяет терапевтические возможности данного вида консервативной противоопухолевой терапии.

Цель исследования — изучить общетоксические свойства Бактериосенса при его однократном и многократном введении мелким грызунам и кроликам.

Материалы и методы. При изучении Бактериосенса оценивали гемолитический потенциал препарата (*in vitro*) и его влияние на свертываемость нестабилизированной крови крыс (*ex vivo*). «Острую» токсичность исследовали на мышках-гибридах F1 (СВА × С57В1/6j) и неинбредных крысах, самцах и самках, при однократном внутривенном и внутрибрюшинном введении препарата, а «хроническую» токсичность — на неинбредных крысах (самцах и самках) и кроликах породы «Советская шиншилла» (самцах) при многократном (в течение 14 дней) внутривенном введении препарата. Оценивали гибель животных от токсичности, сроки гибели, клиническую картину интоксикации, а также влияние Бактериосенса на состояние внутренних органов и систем организма с использованием физиологических, клинико-лабораторных и патологоанатомических методов исследования, включая гистологические методы.

Результаты. Препарат Бактериосенс в концентрации 0,005 мг/мл не приводил к изменению времени свертывания крови животных и не оказывал гемолитического действия. При увеличении концентрации препарата в 10 и 100 раз наблюдали (в виде тенденции) увеличение времени свертывания крови крыс в 1,3 и 1,6 раза соответственно. Бактериосенс в концентрации 0,5 мг/мл обладал умеренной гемолитической активностью *in vitro*. Однократное («острая» токсичность) внутривенное и внутрибрюшинное введение Бактериосенса мышам и крысам (самцам и самкам) в дозах от 1,3 до 50,0 мг/кг (превышали расчетную эквитерапевтическую дозу для человека ($ЭТД_{\text{человек}}$) в 6,5–250 раз) удовлетворительно перенесено животными: гибель от токсичности и внешние клинические проявления интоксикации отсутствовали. Многократное («хроническая» токсичность) применение Бактериосенса в дозах от 18,2 до 72,8 мг/кг (у крыс) и от 8,3 до 33 мг/кг (у кроликов), превышающих $ЭТД_{\text{человек}}$ в 91–364 раза и в 41–165 раз соответственно, не приводило к гибели животных. Препарат во всех дозах не оказывал выраженного токсического действия на кровь, печень, органы ЖКТ, ЦНС, коагуляционный гемостаз, углеводный и липидный обмен у животных. Только у 20 % крыс наблюдались полностью обратимые слабо выраженные деструктивные изменения в почках при использовании препарата в максимальной дозе, равной 72,8 мг/кг.

Заключение. Бактериосенс при однократном и многократном применении в широком диапазоне исследуемых доз (превышающих расчетную $ЭТД_{\text{человек}}$ в 6,5–364 раза) не оказывал выраженного токсического действия на мышью, крыс и кроликов, которое лимитировало бы дальнейшее доклиническое изучение данного лекарственного средства.