

В.М. Ржезников¹, Л.Е. Голубовская¹, З.С. Смирнова²,
В.Н. Толкачев²

СТЕРОИДНЫЕ ЦИТОСТАТИКИ С НЕОБЫЧНЫМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ФРАГМЕНТА

¹ФГБУ «ЭНЦ» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Введение. Стероидные цитостатики имеют длительную историю успешного применения при лечении таких распространенных онкологических заболеваний, как рак молочной и предстательной желез. При этом известны исключительно препараты с цитотоксическим заместителем, присоединенным к функциональным группам стероида, что снижает степень его связывания с рецепторными и транспортными белками.

Цель исследования — осуществить для поиска эффективных противоопухолевых препаратов с высоким сродством к рецептору, служащим вектором доставки препарата в гормоночувствительную опухоль, синтез стероидных цитостатиков с цитотоксическим заместителем в 11 α -положении эстра-1,3,5 (10) — триенов. В качестве цитотоксического заместителя использован хлорфенацил.

Материалы и методы. Синтез препаратов в рядах эстрона, эстрадиола и этинилэстрадиола проведен с использованием оригинального метода введения 11 α -гидроксигруппы в эстратриены (пат. РФ 1395639) и региоселективного дезацетилирования 3,11-диацетатов. Противоопухолевая активность препаратов изучалась на моделях аденокарциномы Ca-755 и меланомы В-16 мышей. Эстрогенную и антиэстрогенную активность оценивали в утеротропном тесте на мышах.

Результаты. Все синтезированные соединения показали высокую противоопухолевую активность с торможением роста опухоли (ТРО) выше 70 % на модели Ca-755. Наиболее активным оказалось соответствующее производное эстрадиола с ТРО 92 и 25 % излечением животных. Соединение обладает антиэстрогенным действием, ингибируя на 14 % эффект эстрона. Из анализа пространственной структуры этого препарата со свободными 3-С- и 17-С-гидроксильными группами следует, что объемистый хлорфенацил, содержащий фрагмент в 11 α -экваториальной конфигурации, не препятствует взаимодействию функциональных групп стероида с рецепторными и транспортными белками, что в немалой степени может объяснить высокую активность препарата. 17-пропионат указанного соединения обладал более выраженным антиэстрогенным действием, подавляя эффект эстрона на 30 %, однако уступал исходному соединению в противоопухолевой активности.

Заключение. Нетрадиционный подход к получению стероидных цитостатиков с цитотоксическим фрагментом, не присоединенным к функциональным группам стероида, имеет хорошие перспективы для создания эффективных противоопухолевых препаратов.

СПОНТАННАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННАЯ МАСТОЦИТОМА СОБАК В КАЧЕСТВЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ СХЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С-КИТ ПОЗИТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

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

Введение. Как и большинство с-КИТ положительных злокачественных новообразований человека мастоцитома собак имеет мутации в протоонкогене КИТ. У собак мутации в рецепторе КИТ встречаются примерно в 30 % опухолей тучных клеток. Большинство мутаций локализованы в 11-м экзоне (от 14 до 21 %), также мутации были обнаружены в 8-м и 9-м экзонах (примерно в 5 %). В остальных экзонах мутации редки. Новообразования с мутациями, локализованными в 11-м экзоне, в том числе местно-распространенная мастоцитома, как правило, проявляют чувствительность к иматинибу.

Цель исследования — оценка чувствительности к иматинибу с-КИТ позитивной спонтанной злокачественной мастоцитомы собак, предназначенной для доклинического изучения новых схем комбинированной терапии с алкилирующими агентами.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 25 собак с-КИТ позитивной спонтанной злокачественной местно-распространенной мастоцитомой II–III степени, поступивших на лечение в клинику экспериментальной терапии животных ООО «Биоконтроль» в период с 2009 по 2015 гг. Животных делили на 2 группы: 1) экспериментальная ($n = 14$) получала иматиниб (гливек) перорально в дозе 10 мг/кг 1 раз в день в течение 1–3 мес; 2) контрольная ($n = 11$) не получала специфического лечения. Обследование, лечение и оценку результатов проводили в соответствии с международными критериями (стандарты ВОЗ). Средний возраст животных составил 7,95 лет (от 3 до 13 лет), в исследование вошли 45,5 % самок ($n = 11$) и 54,5 % самцов ($n = 14$). Оценка отдаленных результатов лечения включала определение показателей общей выживаемости, которую рассчитывали от даты начала лечения до смерти или до даты последней явки пациента. Все пациенты после окончания лечения находились под динамическим наблюдением, оценку результатов выполняли через 1, 3 и 6 мес. Различия между группами считали достоверными при $p \leq 0,05$. Побочные эффекты оценивали согласно критериям, принятым в 2011 г. ветеринарным онкологическим сообществом (VCOG-CTCAE — veterinary cooperative oncology group — common terminology criteria for adverse event).

Результаты. У всех животных (100 %) контрольной группы отмечено прогрессирование заболевания, средняя продолжительность жизни (СПЖ) составила 47 дней, медиана продолжительности жизни (МПЖ) — 54,91 дней. В экспериментальной группе объективный эффект (ЧР, единичные ПР) составил 79 %, СПЖ = 365 дней ($p < 0,05$) МПЖ = 192,5 дней ($p < 0,05$), средняя продолжительность безрецидивного периода — 171 день, медиана времени до прогрессирования — 138 дней, пролонгирование жизни