

киллеров у больных обнаружил увеличение полугодовой и годичной выживаемости, а также безрецидивной выживаемости и среднего времени до прогрессирования по сравнению со статистическими показателями.

**Заключение.** Результаты работы доказывают отсутствие побочных эффектов и положительный эффект иммунотерапии. Метод сопроводительной иммунотерапии цитокин-индуцированными киллерами может способствовать снижению риска метастазирования и рецидива опухолевого роста. Показано, что наилучший результат достигается у пациентов с минимальной опухолевой массой, поэтому данный вид терапии должен применяться для лечения рецидивной болезни и профилактики рецидивов заболевания. Исследование показывает, что иммунотерапия цитокин-индуцированными киллерами является перспективным и эффективным методом лечения больных метастатической меланомой с плохим прогнозом.

*К.Г. Абутнарица, О.В. Кеца, И.А. Шмарков*

#### СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОХРОМА P450 В МИКРОСОМНОЙ ФРАКЦИИ КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА КРЫС В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ $\omega$ 3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

*Черновицкий национальный университет  
им. Ю. Федьковича, Черновцы, Украина*

**Введение.** Одним из возможных механизмов антиканцерогенного действия  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот является их конверсия в эйкозаноиды, играющая важную роль в клеточном росте и дифференциации. Компоненты монооксигеназной системы катализируют превращение  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот в гидрокси-, дигидрокси- и эпоксипроизводные, которые прямо или опосредственно могут влиять на размножение и рост опухолевых клеток.

**Цель исследования** – определить содержание цитохрома P450 и скорость образования супероксидного радикала компонентами оксигеназной цепи монооксигеназной системы в микросомной фракции карциномы Герена крыс в условиях введения  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот.

**Материалы и методы.** В работе использовались самки беспородных крыс. Животных разделили на 2 группы: 1-ю составили крысы с трансплантированной карциномой Герена, 2-ю – крысы-опухоленосители, которым до (за 4 нед) и после трансплантации карциномы Герена вводили  $\omega$ 3-полиненасыщенные жирные кислоты в дозе 120 мг/кг.

**Результаты.** Результаты проведенных исследований показали, что введение  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот до и после трансплантации опухоли приводит к снижению содержания цитохрома P450 в микросомной фракции карциномы Герена в латентной и логарифмической фазах онкогенеза по сравнению с показателями крыс-опухоленосителей. Следствием снижения содержания цитохрома P450 является повышение скорости его инактивации и перехода в неактивную форму – цитохром P420. Переход цитохрома P450 в P420 происходит в результате модификации SH-групп аминокислот, находящихся в активном центре. Неактивная форма P420 неустойчива и в присутствии кислорода быстро теряет гем, поэтому образование P420 является одним из этапов деградации цитохрома P450

в клетках карциномы Герена в условиях действия  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот. Снижение содержания цитохрома P450 может привести к отклонениям в монооксигеназном цикле. При этом не весь кислород будет входить в молекулу субстрата, часть его будет выделяться из тройного комплекса субстрат-цитохром P450-кислород в виде супероксидного радикала. Нами установлено, что снижение содержания цитохрома P450 происходит на фоне повышения генерации супероксидного радикала компонентами оксигеназной цепи монооксигеназной системы. Образованный супероксидный радикал инициирует процессы окислительной модификации белков и липидов мембран эндоплазматического ретикулума.

**Заключение.** Введение  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот приводит к снижению содержания цитохрома P450 в микросомной фракции карциномы Герена, что сопровождается увеличением скорости его перехода в неактивную форму – цитохром P420 и генерацией супероксидного радикала. Одним из механизмов противоопухолевого действия  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот может быть их влияние на компоненты монооксигеназной системы, нарушение функционирования которых будет снижать резистентность опухолевых клеток к действию лекарственных препаратов.

*Н.П. Акентьева, И.В. Выстороп, Д.В. Мищенко*

#### ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ЦИКЛИЧЕСКИХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ, ИНГИБИТОРОВ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область

**Введение.** Фермент гистондеацетилаза является молекулярной мишенью последнего поколения противораковых препаратов, поскольку он играет важную роль в регуляции экспрессии генов, пролиферации раковых клеток, развитии опухолей. Ингибиторы гистондеацетилазы обладают высоким потенциалом в лечении онкологических заболеваний. Поэтому их разработка является весьма актуальной в настоящее время.

**Цель исследования** – синтезировать, идентифицировать молекулярную мишень и исследовать противоопухолевую активность 10 рацемических спироциклических гидроксамовых кислот (ЦГК) 1–10 (производные 1-гидрокси-1,4,8-триазаспиро[4.5]декан-2-она).

**Материалы и методы.** Для синтеза ЦГК использовали реакции циклоконденсации  $\alpha$ -аминогидроксамовых кислот с замещенными  $\gamma$ -пиперидонами (триацетонамином и 1-метилпиперидоном-4). Ингибирование гистондеацетилазы под действием ЦГК оценивали методом флуоресцентного анализа. Анализ противоопухолевой активности ЦГК *in vivo* проводили методом комбинированной терапии с цисплатином и циклофосфаном на опухолях лейкемии P388 и лейкемии L1210.

**Результаты.** Впервые синтезированы и исследованы 10 рацемических спироциклических гидроксамовых кислот ЦГК 1–10 (производные 1-гидрокси-1,4,8-триазаспиро [4.5] декан-2-она). Впервые идентифицирована молекулярная мишень ЦГК 1–10 *in vitro*. С помощью метода флуоресцентного анализа показано, что добавление ЦГК 1–10 к лизатам клеток рака молочной железы (MDA – MB-231) вызывает