

В результате проведенных испытаний ПКМВ установлено, что водный экстракт сухой нативной биомассы ПКМВ обладает высокими сорбционными свойствами по отношению к радионуклидам и тяжелым металлам, обеспечивает коррекцию пострадиационных нарушений в организме с восстановлением иммунитета. Очевидна актуальность изучения противоопухолевых свойств нового препарата ПКМВ, обогащенного природными антиоксидантами.

**Цель исследования** – оценить противоопухолевую активность водного экстракта ПКМВ, обогащенного природными антиоксидантами, в условиях образования индуцированных уретаном аденом в легких у мышей.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены на лабораторных мышках линии Af. Высокоракковая линия Af характеризуется тем, что в процессе развития у интактных мышей возникают спонтанные опухоли легких, число которых увеличивается под действием мутагенных и канцерогенных факторов. Оценка противоопухолевых свойств ПКМВ выполнена при стандартизированном действии химического канцерогена уретана. Были исследованы 3 дозы сухой биомассы ПКМВ: 500, 1000 и 1500 мг/кг массы животного по следующей схеме: мыши обоего пола получали ПКМВ в течение 15 сут, затем животным внутривентриально вводили уретан (10 % раствор, 1 г/кг массы тела) и поступление ПКМВ продолжалось еще 15 сут. Животные без введения уретана после поступления ПКМВ в течение 15 сут, интервала в 1 мес, в последующие 15 сут получали с питьем ПКМВ. Выведение животных из опыта выполнено через 16 нед от его начала. Опухолевый эффект в легких мышей оценивали с учетом частоты возникновения опухолей (% мышей с аденомами) и соотношения аденома/мышь.

**Результаты.** Введение уретана интактным животным статистически достоверно повышает число аденом в легких. При поступлении ПКМВ с питьем в исследуемых концентрациях наблюдается выраженная тенденция к торможению опухолевого процесса в легких мышей обоего пола. При введении химического канцерогена на фоне поступления ПКМВ максимально эффективными явились концентрации ПКМВ для самок 500 и 1000 мг/кг, для самцов – 1500 мг/кг, повышающими выживаемость животных до 100 %. При этом статистически достоверное снижение числа аденом по сравнению с группой уретановой интоксикации установлено в группе употребления ПКМВ в концентрации 500 мг/кг с уретаном.

**Заключение.** Исследованные концентрации ПКМВ снижают спонтанный уровень аденом в легких мышей.

*А.К. Голенков<sup>1</sup>, Е.В. Трифонова<sup>1</sup>, Т.А. Митина<sup>1</sup>,  
О.В. Москалец<sup>1</sup>, К.А. Белоусов<sup>1</sup>, Е.В. Катаева<sup>1</sup>,  
А.В. Кедров<sup>1</sup>, И.Н. Когарко<sup>2</sup>, Б.С. Когарко<sup>2</sup>,  
В.В. Яздовский<sup>1</sup>, А.В. Караулов<sup>3</sup>*

#### **ДИАГНОСТИКА ВНУТРИСПИНАЛЬНОГО ОПУХОЛЕВОГО РОСТА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ МИЕЛораДИКУЛОПАТИЕЙ, НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ В СПИНОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ**

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва;

<sup>2</sup>ФГБУН «ИХФ им. Н.Н. Семенова РАН», Москва;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

**Цель исследования** – сформулировать концепцию интраклеточного опухолевого роста при множественной миеломе (ММ), осложненной миелорадикулопатией, на основании модели градиентов концентраций свободных легких цепей (СЛК) сыворотки крови (СК) и СЛК спинномозговой жидкости (СМЖ).

**Материалы и методы.** Исследовано 12 больных ММ, осложненной миелорадикулопатией. Парпротеин (PIg) G определен у 6 пациентов ( $\kappa$  – у 3;  $\lambda$  – у 3), PIg M/ $\kappa$  – у 1, изолированная V $\lambda$  форма – у 5 ( $\lambda$ -5). Впервые выявленная ММ была у 5, резистентная – у 4 больных, поддерживающее лечение получали 3 пациента. Всем больным проводилась химиотерапия, включающая бортезомиб, мелфалан (циклофосфан) и преднизолон (дексаметазон); леналидомид назначали при возникновении резистентности. Определение СЛЦ СК и СЛЦ СМЖ  $\kappa$ - и  $\lambda$ -типов проводили иммуноферментным методом на спектрофотометре (Kenstar, США).

**Результаты.** При анализе концентраций  $\kappa$ -СЛЦ СК средние показатели составили  $15,9 \pm 4,0$  мг/л, что превышало значения у здоровых лиц ( $7,3$  мг/л). Разбросы концентраций относительно средней величины составили  $6,7 \pm 2,0$  и  $28,9 \pm 7,0$  мг/л. При этом среднее значение  $\kappa$ -СЛЦ СМЖ составило  $0,03 \pm 0,01$  мг/л с разбросом  $0,02 \pm 0,05$  и  $0,05 \pm 0,02$  мг/л. Средняя концентрация  $\lambda$ -СЛЦ СК составила  $54,3 \pm 16,4$  мг/л (значения у здоровых лиц –  $12,7$  мг/л), с разбросом  $12,6$  и  $98,7$  мг/л. Концентрация  $\lambda$ -СЛЦ СМЖ составила  $0,50 \pm 0,18$  мг/л с разбросом  $0,17$  и  $0,83$  мг/л. Для определения градиента концентраций СЛЦ СК и СМЖ вначале определялись показатели нарастания концентрации для СК и для СМЖ отдельно для  $\kappa$ - и  $\lambda$ -СЛЦ, затем вычислялись отношения показателей СК/СМЖ, которые составили для  $\kappa$ -СЛЦ – 1,7, для  $\lambda$ -СЛЦ – 1,6. Сопоставление данной фильтрационной модели с показателями каждого больного показало, что у 6 из 12 результаты были ниже 1,7 или 1,6, что свидетельствовало об интраклеточном росте. При этом опухолевый цитоз в СМЖ был выявлен в 1 наблюдении.

**Заключение.** Полученные результаты служат основанием для проведения интраклеточной химиотерапии при ММ, осложненной опухолевой миелорадикулопатией.

*И.С. Голубева, Н.П. Яворская, В.А. Еремина, Н.И. Тихонова,  
Т.Д. Миникер, Л.В. Эктова, М.В. Дмитриева*

#### **ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛИКОЗИДОВ ИНДОЛОКАРБАЗОЛОВ**

ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

**Введение.** Гликозиды индокарбазолов обладают широким спектром биологического действия: противовирусным, антибактериальным, противовоспалительным, иммуномодулирующим и противоопухолевым.

**Цель исследования** – поиск новых высокоэффективных противоопухолевых соединений с широким спектром действия среди гликозидов индокарбазолов.

**Материалы и методы.** Изучение специфической активности гликозидов индокарбазолов с различными заместителями по амидному атому азота проводилось на перевиваемых асцитных моделях опухолей (Эрлиха, лимфолейкозе

P388) и солидных (эпидермоидной карциноме легкого Льюис (Lewis lung carcinoma, LLC), меланоме B16, раке шейки матки (РШМ) 5, раке толстого кишечника АКАТОЛ и аденокарциноме молочной железы Ca755). Критериями эффективности служили: для асцитных моделей – увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %), для солидных моделей – торможение роста опухолей (ТРО, %) опытных мышей по сравнению с группой контроля. Соединения вводили внутривенно с интервалом 24 ч в течение 5 дней.

**Результаты.** Противоопухолевая активность всех изученных соединений (УПЖ) при опухоли Эрлиха варьировала от 104 до 497 %, при лимфолейкозе P388 – от 51 до 203 %. Из 14 изученных соединений на солидных опухолях наиболее значимые результаты проявили 7. Наиболее чувствительной к данным соединениям оказалась модель РШМ 5. Для ЛХС-1208 – ТРО по окончании лечения 52 % и сохраняется на уровне 49 % до 22-го дня; для ЛХС-1284 – ТРО от 67 % и до 50 % на 26-й день; для ЛХС-1265 – ТРО от 58 до 53 % на 16-й день; для ЛХС-1272 – ТРО от 90 до 58 % на 26-й день. На остальных солидных моделях данные соединения не проявили активности, отвечающей критериям отбора. Для ЛХС-983 при РШМ 5 – ТРО от 53 до 56 % на 21-й день и при АКАТОЛ – ТРО от 63 до 59 % на 22-й день. Для ЛХС-1215 при Ca755 – ТРО от 85 до 67 % на 16-й день. ЛХС-1269 показал самую высокую противоопухолевую активность на асцитных и 5 солидных моделях: при LLC – ТРО от 57–75 до 54–62 % на 22–27-й день; при B16 – ТРО от 52–84 до 50–62 % на 22–27-й день; при РШМ5 – ТРО от 80–90 до 50–70 % на 15–19-й день; при АКАТОЛ – ТРО от 90 до 62 % до 26-го дня; при Ca755 – ТРО от 60–86 до 61–68 % на 15–19-й день.

**Заключение.** Из 14 изученных соединений ЛХС-1269 отобран для дальнейшей отработки режимов и путей введения.

*С.А. Гончарова, И.К. Якущенко,  
Т.А. Раевская, Т.Н. Якущенко*

#### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВЫХ ВОДОРАСТВОРИМЫХ АНАЛОГОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА ПРОДИМИНА НА ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ОПУХОЛЯХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область*

**Введение.** Противолейкозный препарат Продимин давно применяется в клинике и является активным, в том числе на опухолях, резистентных к другим противоопухолевым препаратам. Однако он имеет существенный недостаток – он нерастворим в воде, что ограничивает способы введения его в организм.

**Цель исследования** – разработка и синтез 2 новых водорастворимых аналогов продимицина и исследование их эффективности на ряде экспериментальных моделей *in vivo*.

**Материалы и методы.** Подтверждение структуры продимицина и его водорастворимых аналогов проводилось методами спектроскопии ядерного магнитного резонанса  $^1\text{H}$ , инфракрасной и масс-спектропии. Исследовали токсичность продимицина и его аналогов при однократном их введении и определяли их терапевтические дозы. Исследование эффективности полученных соединений и препарата продимин на лейкозе P388 мышей и на ряде его

лекарственно-устойчивых штаммов: P388/руб, P388/вкр, P388/цф, P388/сPt, резистентных к рубомицину (руб), винкристину (вкр), циклофосфану (цф) и цисплатину (сPt) соответственно. Штаммы P388/руб и P388/вкр обладают генотипом и фенотипом множественной лекарственной утойчивости (МЛУ). Критерием эффективности служил общепринятый показатель ILS (the increasing of life span). В каждой экспериментальной группе было по 6–8 животных.

**Результаты.** Показано, что 1 из 2 вновь синтезированных нами соединений (димебромин) было значительно более эффективным, чем продимин, на обоих МЛУ-штаммах. Так, на P388/руб, при 5-кратном введении обоих соединений с интервалами 48 ч эффективность у димебромина на 85 % превышала таковую продимицина. При 4-кратном введении с интервалом в 3 сут эффективность димебромина была выше таковой у продимицина на 126 %. При ежедневном введении в течение 9 сут после перевивки эффективность обоих соединений была сравнимой и достаточно высокой (176 и 209 % соответственно). На P388/вкр при введении на 1–9-е сут соединение димебромин было почти в 10 раз эффективнее продимицина. При введении через 1, 5 и 9 сут после перевивки опухолей активность димебромина более чем в 3 раза превышала таковую продимицина. Штаммы P388/цф и P388/сPt были мало чувствительными к обоим соединениям. Второй синтезированный нами аналог продимицина (димехлорин) эффективности не проявил ни на одном штамме.

**Заключение.** Таким образом, синтезированное нами впервые соединение димебромин на двух МЛУ-штаммах было значительно более эффективным, чем противоопухолевый препарат продимин.

*С.А. Гончарова, И.В. Выстороп, Т.А. Раевская,  
Н.П. Коновалова*

#### **ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ШТАММОВ ЛЕЙКОЗА P388 МЫШЕЙ К ЦИКЛИЧЕСКОЙ ГИДРОКСАМОВОЙ КИСЛОТЕ СНА-5**

*ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область*

**Введение.** Циклические гидроксамовые кислоты (ЦГК) являются ингибиторами фермента гистондеацетилазы (HDAC), который участвует в ремоделировании гистонов хроматина, необходимого для осуществления транскрипции дезоксирибонуклеиновой кислоты. HDAC может взаимодействовать и с рядом негистоновых белков (p53, NF-κB, E2F) и др. Сверхэкспрессия HDAC характерна для многих опухолей. Лекарственная устойчивость (ЛУ) и множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) опухолей являются одними из основных онкологических проблем. Онкология не знает ни одного препарата, включая новейшие и таргетные, к которому не развивалась бы ЛУ или МЛУ.

**Цель исследования** – синтезировать ЦГК имидазолидинового ряда СНА-5 и исследовать ее эффективность на экспериментальных опухолях *in vivo*.

**Материалы и методы.** Исследовали токсичность СНА-5 при однократном введении мышам и определяли его терапевтическую дозу. Эффективность СНА-5 изучали на лейкозе P388 мышей и на ряде его ЛУ-штаммов: P388/руб, P388/вкр, P388/цф, P388/сPt, резистентных к рубомицину