

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 ^1H , 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/cPt, 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/cPt 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/cPt, резистентных к рубомицину