

11(13)-диен-6,12-олида на подавление роста клеток глиомы головного мозга в условиях экспериментальных исследований *in vitro*.

Материалы и методы. Изучение ингибирующего действия соединения на пролиферацию клеток глиомы головного мозга проводилось на модели клоногенных клеток глиомы крысы С6, являющейся экспериментальной моделью мультиформной глиобластомы человека, в условиях *in vitro*.

Результаты. Установлено, что эффективными дозами гидрохлорида 1(10) β -эпокси-13-диметиламино-5,7 α ,6,11 β -(Н)-гвай-3(4),11(13)-диен-6,12-олида, достоверно подавляющими пролиферацию клоногенных опухолевых клеток, являются дозы 20 мг/мл (LD_{96}), 2 мг/мл (LD_{76}), 1 мг/мл (LD_{85}), 2,5 мкг/мл (LD_{84}), 1 мкг/мл (LD_{92}), 0,25 мкг/мл (LD_{90}). Фармакокинетические исследования показали, что эффективность соединения обусловлена высокой степенью его тканевой доступности. Наиболее высокая концентрация гидрохлорида 1(10) β -эпокси-13-диметиламино-5,7 α ,6,11 β -(Н)-гвай-3(4),11(13)-диен-6,12-олида в течение 1-го часа после введения создается в печени, селезенке, легких. Ко 2-му часу сравнительно высокая концентрация создается в скелетных мышцах, почках, тонком кишечнике. К 4-му часу высокая концентрация соединения обнаруживается в головном мозге и костной ткани.

Заключение. Проведенные экспериментальные исследования по изучению ингибирующего действия гидрохлорида 1(10) β -эпокси-13-диметиламино-5,7 α ,6,11 β -(Н)-гвай-3(4),11(13)-диен-6,12-олида на пролиферацию клеток глиомы головного мозга в условиях *in vitro* показали, что изучаемое соединение является перспективным противоопухолевым средством в отношении злокачественных новообразований головного мозга. При этом гидрохлорид 1(10) β -эпокси-13-диметиламино-5,7 α ,6,11 β -(Н)-гвай-3(4),11(13)-диен-6,12-олида обладает рядом преимуществ, в частности не оказывает токсического воздействия на организм, не вызывает иммунодепрессии и не влияет на гемопоез, способен эффективно преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Работа выполнена при финансовой поддержке КН МОН РК по грантовому проекту «Изучение взаимосвязи «структура — активность» на основе модели виртуального скрининга природных терпеноидов и их производных» (№ государственной регистрации 0115PK00182).

А. К. Даиров, Р. Б. Сейдахметова, С. М. Адекенов
**КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ
И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

АО МНПХ «Фитохимия», Караганда, Республика Казахстан

Введение. В настоящее время из растительных источников выделено свыше 4000 сесквитерпеновых лактонов различных структурных типов, которые занимают важное место в разработке и внедрении в практическую медицину новых оригинальных лекарственных препаратов. Повышенный интерес исследователей к этому классу природных соединений вызван широким спектром их биологической активности, включающей противоопухолевую, антимикроб-

ную, противовоспалительную, антиоксидантную, что обусловлено наличием в структуре сесквитерпенового лактона γ -лактонного цикла и экзометиленовой группы.

Цель исследования — определить спектр биологической активности для сесквитерпеновых лактонов ахиллина, оксима ахиллина, аустрицина, оксима аустрицина, гроссмизина, оксима гроссмизина, 5 β (Н) — аустрицина, леукомизина, оксима леукомизина, матрикарина и матрицина с помощью компьютерной системы PASS online; провести верификацию результатов компьютерного прогнозирования с данными биологических исследований в тест-системах *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы. Прогнозирование спектра биологической активности сесквитерпеновых лактонов и их производных проводили с помощью компьютерной системы PASS online разработки В. В. Поройкова и Д. А. Филимонова. Цитотоксическую активность соединений оценивали в тесте выживаемости личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach) в условиях культивирования *in vitro*. Противоопухолевую активность изучали на беспородных белых крысах с перевиваемыми опухолями мышей и крыс в условиях *in vivo*.

Результаты. Установлено, что для каждого изучаемого сесквитерпенового лактона прогнозируется широкий спектр биологической активности: противоопухолевая, аналептическая, цитостатическая, противоэкземная, противовоспалительная, противогрибковая. Система PASS online прогнозирует высокую вероятность экспериментального подтверждения противоопухолевой активности для ахиллина — 94 %, леукомизина — 94 %, матрикарина — 92 %, аустрицина — 91 %, гроссмизина — 91 %. Обнаружена цитотоксическая активность ахиллина и оксима гроссмизина в тесте выживаемости личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach). При этом установлена цитотоксическая активность ахиллина в отношении линии опухолевых клеток Р3Х63. Ag8.653 (мышинная миелома). Выявлена противоопухолевая активность ахиллина и гроссмизина в тесте с перевиваемыми опухолями на белых беспородных крысах в условиях *in vivo*. Так, сесквитерпеновый лактон ахиллин проявляет противоопухолевую активность в отношении штаммов раковых клеток лимфосаркомы Плисса, альвеолярного рака печени РС-1 и саркомы-45.

Заключение. Достоверность данных компьютерного прогнозирования биологической активности для сесквитерпеновых лактонов и их производных подтверждена экспериментальными данными биологических тестов на противоопухолевую и цитотоксическую активность в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Работа выполнена при финансовой поддержке КН МОН РК по грантовому проекту «Изучение взаимосвязи «структура — активность» на основе модели виртуального скрининга природных терпеноидов и их производных» (№ государственной регистрации 0115PK00182).

А. М. Дейчман
**ВОЗМОЖНЫЕ НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ
В АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИХ КЛЕТКАХ**

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

Введение. Иммуноterapia, например с участием дендритных клеток (ДК) (активированных ДК-вакцин на ос-

нове миелоидных или других предшественников), имеет широкое применение, прежде всего в онкологии. Активируя клетки памяти, распознавая и представляя Т-/В-лимфоцитам антигены (АГ), включая опухолеспецифические (ОСА), с помощью высокоэффективных молекул главного комплекса гистосовместимости, а также интерферонов, интерлейкинов, костимулирующих молекул, ДК (предпочтительно зрелые), как наиболее активные из АГ-презентирующих клеток (АПК), индуцируют первичный/вторичный иммунные ответы, поддерживают жизнь, дифференцировку Т-лимфоцитов и баланс между цитотоксическим (через Th1; популяция ДК1) и гуморальным (Th2; ДК2) иммунными ответами (кроме случаев супрессии, толерогенности, аутоиммунитета, анергии; апоптоза, включая ДК). ДК размножают (*in vitro*, из пре-ДК CD34⁺/CD14⁺; *in vivo*) и активируют лизатами предварительно обработанных (облучением, повторным размораживанием) опухолевых клеток, ОСА-пептидами, ДНК/РНК-специфическими АГ, в том числе внутри нуклеиновых векторов/вирусов.

Цель исследования. Предложен способ формирования, внегеномного синтеза олигонуклеотидных последовательностей специальным механизмом варибельной поэпитопной обратной трансляции: белковый эпитоп в (5–10)_n аминокислот выполняет роль (псевдо) матрицы при синтезе мини/микросателлитподобных последовательностей, так называемых олигонуклеотидных эквивалентов эпитопа (олигоНЭ).

Материалы и методы. Создание огромного реально-го/потенциального многообразия Т-/В-рецепторов и антител (АТ) за счет реаранжировки исходного набора тяжелых/легких цепей и их V (D) JC-сегментов в иммуноглобулинах изучено основательно. Однако не менее значительную роль в создании специфичности названных молекул играют АГ-специфические участки, в состав которых добавляются отдельные, стыкующиеся между вышеназванными сегментами нуклеотиды Р-(концевые палиндромные; возникают на концах сегментов при вырезании одноцепочечных петель ДНК и достройке «хвостов» ферментами репарации ДНК) и N-(не кодируемые сегментами; достраиваются TdT-ферментом в IgH) типов. Природа их появления понятна не полностью.

Результаты. Анализ данных созревания лимфоцитов показал, что полноценность этого процесса и последующие лимфогенез/иммуногенез облигатно связаны с актом физического контакта, во-первых, между АПК и Т-хелперами и, во-вторых, между Т-хелперами и низкодифференцированными предшественниками (НДП) в костном мозге и тимусе.

Заключение. Предполагается, что появление Р- и N-нуклеотидов в АГ-специфических областях Т-/В-рецепторов и АТ связано с воспроизводством в АПК (здесь ДК) мини/микросателлитных олигоНЭ, которые далее в составе ДНК/РНК-векторов, ДНП/РНП, экзосомоподобных структур (или в свободном виде) переносятся согласно схеме АПК → Т-хелперы → НДП и служат основой для редактирования РНК/ДНК, репарации/репликации-скольжения ДНК и других процессов.

А.М. Дейчман

ВОЗМОЖНЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ

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

Введение. При фотодинамической терапии фотосенсибилизаторы (ФС) накапливаются в опухолевых клетках (ОК) почти избирательно, поглощают свет определенных длин волн, переходят в электрон-возбужденное состояние и генерируют фотохимическую реакцию. Появляется синглетный кислород (¹O₂), повреждающий молекулы-мишени (белки, ДНК/РНК, липиды и др.), мембраны и органеллы ОК. Однако те же ФС (здесь – мини-/микродозы фотодитазина, производное хлорина е6; высокие избирательность, скорость накопления/выведения, квантовый выход) и оптическое лазерное (здесь – низкоинтенсивное гелий-неоновое/арсенид-галлиевое) облучение способны воздействовать на компоненты крови (белки, липиды, полисахариды, гемоглобин) пациентов с раком легких, желудка, толстой кишки, молочной железы, почки, яичников и др., а также активировать O₂ → ¹O₂-переход.

Цель исследования. Ранее предложен внегеномный синтез олигонуклеотидов механизмом варибельной поэпитопной обратной трансляции (вПОТ): эпитоп белка в (5–10)_n аминокислот выполняет роль (псевдо) матрицы при синтезе мини-/микросателлитподобных нуклеиновых эквивалентов (НЭ), так называемых олигоНЭ эпитопа. Такой синтез, видимо, возможен в самоорганизующейся супрамолекулярной гипотетической частице «ретрансломе» (с нановключениями олигоНЭ и др.) и зависит не только от молекулярных составляющих, протон-электронных переносов, но и стандартных/модифицирующих потоков элементарных частиц (здесь – фотонов).

Материалы и методы. После трансфузии фотомодифицированной крови и последующей циркуляции ее в кровяном русле в.н. агенты и воздействия могут вызывать нормализующий эффект в отношении только тех биохимических и других процессов и систем организма (нервной, эндокринной и т. д.), структурно-функциональные свойства которых претерпели значительные отклонения (наблюдают: снижение боли, тяжести первичных лучевых реакций, побочных эффектов химиотерапии; ускорение регенерации облученных тканей; предупреждение постоперационных осложнений).

Результаты. Повреждающие и нормализующие эффекты коррелируют с высокими и низкими дозами активных форм кислорода (АФК), кислорода/азота, воспроизводимых в ОК (митохондриях и др.) при окислительно-восстановительных и других реакциях. Кроме того, эффекты сопровождаются генерацией возбужденных электронных состояний {атомов/(био)-(макро)-молекул}, а также поглощением и испусканием квантов света (хемо-/био-люминесценцией), переносом энергии.

Заключение. Повреждающее и сигнально-регуляторное воздействия могут реализоваться не только в результате прямого взаимодействия АФК с в.н. мишенями (быстро), но и опосредованно (дольше у части ОК), с привлечением мини-/микросателлитподобных олигоНЭ (продуктов вПОТ-механизма), потенциально способных принимать участие