

тивность его противоопухолевого действия и снизить возможное цитотоксическое действие на нормальные клетки.

Цель исследования – разработка систем адресной доставки Лактапина к опухолевым клеткам.

Материалы и методы. Отбор опухоль-адресованных пептидов, экспонированных в составе поверхностного белка рIII нитчатого бактериофага М13, проводили из фаговой пептидной библиотеки в системах *in vitro* и *in vivo*. Плазмиды, несущие гены, кодирующие рекомбинантный слитый белок, состоящий из опухоль-адресованного пептида и Лактапина, получали методами генной инженерии. Таким образом выведены рекомбинантные штаммы вируса осповакцины со встройкой 2 трансгенов – апоптозиндуцирующего белка лактапина и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) человека – в районы генов тимидинкиназы и вирусного ростового фактора.

Результаты. Проведен отбор опухоль-адресованных пептидов в системе *in vitro* на культурах раковых клеток мыши и человека и *in vivo* на мышинной опухолевой модели и на опухоли молочной железы человека в модели ксенографтов. Получены рекомбинантные плазмиды, кодирующие рекомбинантные слитые белки, состоящие из отобранных пептидов и Лактапина, и штаммы *Escherichia coli* – продуценты слитых белков. Цитотоксическая и апоптотическая активность рекомбинантных белков в отношении раковых клеток человека в культуре не уступает активности Лактапина, при этом тропность слитых белков к опухоли превышает тропность Лактапина в 3–5 раз. Получены рекомбинантные штаммы вируса осповакцины с двойной делецией генов тимидинкиназы и ростового фактора и встройкой в делетированные участки генома 2 трансгенов – апоптозиндуцирующего белка лактапина и ГМ-КСФ человека: VV-GMCSF Lact – вариант с секретрируемой формой лактапина; VV-GMCSF-S (long) – Lact – вариант с секретрируемой формой лактапина с длинной лидерной последовательностью; VV-GMCSF-S-Lact – вариант с секретрируемой формой лактапина с короткой лидерной последовательностью. Все полученные рекомбинанты продемонстрировали высокую цитотоксическую активность в отношении клеток рака молочной железы человека MCF7 и MDA-MB-231. Также показано, что вирус с двойными делециями (аттенуированный вирус осповакцины) адресно накапливается в клетках опухоли при внутриопухолевом введении и способен находить отдаленные метастазы и реплицироваться в них.

Заключение. Разработаны системы адресной доставки противоопухолевого препарата Лактапин, позволяющие повысить противоопухолевую эффективность лекарственного средства.

Н.Ю. Кульбачевская, О.И. Коняева, Н.П. Ермакова, В.А. Чалей, А.А. Сергеев, К.А. Серезин, В.М. Бухман
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ВИНКРИСТИНА И ВИНКРИСТИНА ФИРМЫ ТЕВА
 ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. В лаборатории разработки лекарственных форм РОНЦ им. Н.Н. Блохина воспроизведена лекарст-

венная форма винкристина (ВК-В), в лаборатории фармакологии и токсикологии проведено доклиническое токсикологическое изучение ВК-В в сравнении с винкристином фирмы Тева, Израиль (ВК-Т).

Цель исследования – сравнительное изучение острой и субхронической токсичности ВК-В и ВК-Т на мелких лабораторных животных для подтверждения их идентичности.

Материалы и методы. Исследования проведены на 70 мышак-самцах гибридах $B_6D_2F_1$ и 160 неинбредных крысах-самцах, полученных из разведения РОНЦ им. Н.Н. Блохина. ВК-В – раствор для внутривенного (в/в) введения с концентрацией ВК 0,93 мг/мл, во флаконе по 2 мл, серия 031014. ВК-Т – раствор для в/в введения с концентрацией ВК 1 мг/мл, во флаконе по 1 мл, серия 14F20KF. В опытах по острой токсичности препараты вводили мышам однократно в/в в диапазоне доз от 2 до 10 мг/кг, крысам – от 0,25 до 1,5 мг/кг. В опытах по субхронической токсичности препараты вводили в/в ежедневно трехкратно в 3 суммарных дозах 0,25; 0,5 и 0,75 мг/кг. Срок наблюдения за животными составил 30 сут.

Результаты. В результате проведенных исследований установлено, что ВК-В и ВК-Т у животных вызывают одинаковые проявления токсичности: пилоэрекцию, сужение глазных щелей, гиподинамию, диарею, анорексию, сукровичные выделения из носа и глаз. Установлено, что сроки гибели и число павших животных, как в опытах на мышак, так и в опытах на крысах, получавших ВК-В и ВК-Т, практически не отличаются. Получены расчетные токсические дозы для крыс ВК-В: $LD_{10} = 0,54$ мг/кг; $LD_{50} = 0,77 (0,66 \div 0,91)$ мг/кг и ВК-Т: $LD_{10} = 0,42$ мг/кг; $LD_{50} = 0,61 (0,48 \div 0,71)$ мг/кг, которые практически не отличаются друг от друга. По результатам изучения субхронической токсичности установлено, что ВК-В и ВК-Т по показателям токсичности (клинические проявления токсичности, летальность, гепатотоксичность, биомаркеры токсичности, морфометрия органов) и по результатам патоморфологического исследования практически не отличаются друг от друга.

Заключение. На основании результатов, полученных при сравнительном изучении ВК-В и ВК-Т, установлено, что препараты практически идентичны по показателям как острой, так и субхронической токсичности.

Н.Ю. Кульбачевская¹, О.И. Коняева¹, Н.П. Ермакова¹, В.А. Чалей¹, И.Б. Меркулова¹, Т.В. Абрамова¹, В.М. Бухман¹, Т.И. Малова²

ИЗУЧЕНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ БОРХЛОРИНА – НОВОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА В ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ НА КРЫСАХ

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, Москва;

²ООО «ВЕТА-Гранд», Москва

Введение. Борированный хлорин еб синтезирован в ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина разработана лиофилизированная липосомальная лекарственная форма (ЛЛЛФ) борхлорина.

Цель исследования – изучение субхронической токсичности ЛЛЛФ борхлорина.