

ции, не свойственные рыбам. К примеру, гены *ccdc40*, *lmx1ba*, *lepa*, *tgfb2* и *irs1* приобретают функции в легком, эмбриональной матке, плаценте млекопитающих, молочной железе, т. е. в органах, появляющихся у животных более высоких таксонов, чем рыбы. Среди известных функций человеческих ортологов эволюционно новых (относительно миноги) генов данио рерио представлены некоторые важные морфогенетические функции. Функциональная кластеризация данных генов позволила сделать вывод о том, что значительная их часть связана с развитием глаза, сердца, легкого и мозга. Сходный анализ 226 рыбных генов не выявляет такого функционального обогащения морфогенетическими функциями. Это указывает на то, что *TSEEN*-гены рыб могут являться протогенами, которые приобретают дополнительные функции в дальнейшей эволюции высших позвоночных.

Заключение. Таким образом, гены, определяющие прогрессивные признаки у человека, могли возникнуть как протогены у рыб, и впервые экспрессировались в опухолях рыб, что согласуется с нашей гипотезой.

*А.Э. Мачулкин¹, А.С. Гаранина², И.И. Киреев³,
И.Б. Алиева³, Е.К. Белоглазкина¹, Н.В. Зык¹,
В.Э. Котелянский¹, А.Г. Мажуга^{1,2}*

СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ – ИНГИБИТОРОВ ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО МЕМБРАННОГО АНТИГЕНА С ДОКСОРУБИЦИНОМ ДЛЯ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Химический факультет ФГБОУ ВО

«МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва;

²НИТУ МИСИС, Москва;

³НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва

Введение. В настоящее время активно развиваются методы направленной доставки лекарственных средств и диагностических агентов непосредственно в очаг опухоли, в том числе в очаг опухоли предстательной железы. Так, открытый в 1980-х годах простатический специфический мембранный антиген (ПСМА) привлек значительное внимание ученых в связи с тем, что в основном он экспрессируется в тканях предстательной железы, а в случае возникновения ее опухоли происходит гиперэкспрессия этого антигена. Данный факт может быть использован для селективной доставки противоопухолевых препаратов непосредственно в ткани опухоли и ее метастазы, а также для развития способов ранней диагностики рака предстательной железы.

Цель исследования – синтез конъюгатов противоопухолевого препарата доксорубицина с тканеспецифическим лигандом для направленной доставки препарата непосредственно в опухоль предстательной железы и его биологическое тестирование.

Материалы и методы. Все полученные вещества были охарактеризованы с помощью метода ¹H-ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, структура и чистота конечных конъюгатов были также подтверждены методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии.

Результаты. В настоящей работе были синтезированы и охарактеризованы 3 конъюгата. В данных соединениях

фрагмент, обеспечивающий селективное связывание с ПСМА (вектор), соединен с активным веществом (доксорубицин) – линкером, обеспечивающим его высвобождение внутри клетки. В качестве группы, способной к расщеплению во внутриклеточной среде, был использован гидразонный фрагмент соответствующего производного доксорубицина, который расщепляется в слабощелочных средах.

Заключение. В результате данной работы получены 3 конъюгата на основе уреиды глутаминовой кислоты и линкина с противоопухолевым препаратом доксорубицином. Исследована токсичность конъюгатов противоопухолевого препарата доксорубицина на клеточных линиях LNCaP и PC-3. Для соединения-лидера показаны значения параметра IC₅₀ 93 нМ (LNCaP) и 926 нМ (PC-3).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ № 14-34-00017) и Программы развития МГУ (ПНР 5.13).

И.Б. Меркулова, Т.В. Абрамова, О.И. Коняева,

Н.Ю. Кульбачевская, В.А. Чалей,

Н.П. Ермакова, В.М. Бухман

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС И СОБАК ПРИ ИЗУЧЕНИИ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ОРМУСТИНА

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

Введение. Лиофилизированная лекарственная форма Ормустина (ЛЛФО), разработанная в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, проходит доклинические исследования субхронической токсичности на лабораторных крысах и собаках.

Цель исследования – патоморфологическая оценка проявлений токсического действия ЛЛФО во внутренних органах крыс и собак в ранние и отдаленные сроки после 3-дневного внутривенного введения препарата.

Материалы и методы. Работа проведена на 40 неинbredных крысах-самцах и 6 собаках породы английский бигл (4 самки, 2 самца). ЛЛФО вводили внутривенно ежедневно трехкратно крысам в суммарных дозах 300, 200 и 100 мг/кг, собакам в суммарных дозах 30, 20 и 10 мг/кг. Крыс выводили из эксперимента на 3-и и 45-е сутки наблюдения, собак – на 3-и и 30-е сутки. На вскрытии проводили наружный осмотр и макроскопическое исследование внутренних органов. Павшие собаки (суммарные дозы 30 и 20 мг/кг) также подвергались патоморфологическому исследованию. Для гистологического исследования были взяты участки большинства внутренних органов, гистологические препараты приготовлены по общепринятой методике с окраской гематоксилином и эозином и были исследованы в световом микроскопе.

Результаты. У крыс на 3-и сутки опыта в суммарной дозе 300 мг/кг наблюдали выраженную гипоплазию лимфоцитов в тимусе, у большинства – дистрофические и деструктивные изменения в тонком кишечнике и почках, гипоплазию кроветворных клеток в костном мозге и лейкоцитов в селезенке у отдельных животных. ЛЛФО в суммарной дозе 200 мг/кг вызывала сходные изменения в тимусе большинства крыс, в почках и тонком кишечнике

у отдельных животных. К 45-м суткам опыта в суммарной дозе 300 мг/кг изменения сохранялись лишь в тимусе и почках у отдельных крыс, а в суммарной дозе 200 мг/кг морфологические изменения, отмеченные ранее, были полностью обратимы. ЛЛФО в суммарной дозе 100 мг/кг не вызвала изменений во внутренних органах крыс.

У собак на 3-и сутки наблюдения в суммарных дозах 30 и 20 мг/кг отмечены выраженные изменения в тонкой кишке, лимфатических узлах и селезенке, в почках и печени, щитовидной железе; менее выраженные — в семенниках, яичниках, желудке, толстой кишке, поджелудочной железе, надпочечниках, сердце и мочевом пузыре. У собак, павших на 7–8-е сутки, изменения во внутренних органах были более четкими. Животные пали на фоне отека головного мозга и легких. ЛЛФО в суммарной дозе 10 мг/кг на 3-и сутки вызвала несильно выраженные морфологические изменения в селезенке и семенниках, обратимые к 30-м суткам, а также изменения в печени, почках и тонкой кишке, не полностью обратимые к 30-м суткам.

Заключение. Показана дозовая зависимость морфологических изменений в органах крыс и собак после многократного применения ЛЛФО.

И.Б. Меркулова, Т.В. Абрамова, Н.Ю. Кульбачевская, О.И. Коняева, Н.П. Ермакова, В.А. Чалей, В.М. Бухман
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ВИНКРИСТИНА И ВИНКРИСТИНА ФИРМЫ ТЕВА
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина воспроизведена лекарственная форма винкристина (ВК-В) и проведено ее изучение в сравнении с винкристином фирмы Тева, Израиль (ВК-Т).

Цель исследования — сравнительная патоморфологическая оценка внутренних органов крыс на 3-и и 30-е сутки после трехкратного ежедневного внутривенного введения ВК-В и ВК-Т.

Материалы и методы. В патоморфологических исследованиях использовано 30 неинбредных крыс-самцов, по 10 животных в группе. Препараты крысам вводили в разовых дозах 0,08 и 0,17 мг/кг (суммарные дозы — 0,25 и 0,5 мг/кг соответственно). По 5 крыс из каждой группы выводили из эксперимента на 3-и и 30-е сутки после прекращения введений препаратов. На аутопсии были взяты участки внутренних органов — головного мозга, сердца, легких, печени, желудка, тонкого и толстого кишечника, почек, мочевого пузыря, селезенки, тимуса, костного мозга, надпочечников, поджелудочной железы, щитовидной железы, семенников. Материал подвергали общепринятой гистологической обработке, включавшей фиксацию в 15 % формалине и окраску срезов гематоксилином и эозином. Микропрепараты анализировали в световом микроскопе при увеличении $\times 100$, $\times 400$, $\times 1000$.

Результаты. Препараты в суммарных дозах 0,25 и 0,5 мг/кг на 3-и сутки после окончания введений во внутренних органах крыс вызывают сходные несильно выраженные морфологические изменения: гипоплазию в костном мозге и селезенке, деструктивные изменения в семенниках у от-

дельных крыс. После применения ВК-Т в изученных дозах, кроме того, в этот срок отмечены признаки гипоплазии в тимусе, лимфатических узлах и дистрофические изменения в почках и печени у единичных крыс. На 30-е сутки после окончания применения ВК-В, как и ВК-Т, в суммарных дозах 0,25 и 0,5 мг/кг у большинства крыс изменений во внутренних органах не обнаружено. У отдельных крыс выявлены некоторые различия в наборе органов с морфологическими изменениями. У единичных животных на 30-е сутки после окончания применения сравниваемых препаратов независимо от дозы имели место остаточные признаки морфологических изменений в некоторых органах: в костном мозге, семенниках, почках и печени — в группе ВК-В; в костном мозге, семенниках и почках — в группе ВК-Т. Установлено, что при введении препаратов в суммарных дозах 0,25 и 0,5 мг/кг во внутренних органах отмечена сходная обратимость патоморфологических изменений.

Заключение. Сравнимые лекарственные формы ВК-В и ВК-Т вызывают практически сходные морфологические изменения в органах и тканях крыс после трехкратного ежедневного внутривенного введения.

А.В. Мешечкин¹, Л.И. Корытова¹, В.Г. Красникова¹, Т.С. Хлыстова², Н.Д. Олтаржевская², М.А. Коровина², Р.М. Жабина¹

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИДРОГЕЛЕВЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ И БЕТУЛИНОСОДЕРЖАЩЕГО ЭКСТРАКТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, Санкт-Петербург

²ООО «Колетекс», Москва

Введение. Лучевая терапия (ЛТ) пациентов с метастазами колоректального рака (КРР) в печени связана с риском развития лучевых реакций органов пищеварения, таких как эзофагит, гастрит и дуоденит. Это может стать причиной преждевременного завершения ЛТ.

Цель исследования — улучшение результатов лечения больных с метастазами КРР в печени путем совершенствования методов профилактики лучевых реакций.

Материалы и методы. В исследование включены данные 10 пациентов (7 женщин и 3 мужчин), которым проводилась ЛТ по поводу метастазов КРР в печени. Средний возраст больных составил 63 года. Гистологическая структура опухоли — аденокарцинома разной степени дифференцировки. Всем пациентам проведена конформная ЛТ на область образований в печени в разовой очаговой дозе 3,0 Гр до суммарной очаговой дозы 51 Гр (17 сеансов). При химиотерапии на первом этапе проводилась диагностическая ангиография сосудов печени. В зависимости от сосудистой архитектоники в печени у пациентов использовали химиоэмболизацию или химиоинфузию. В качестве химиопрепаратов применяли оксалиплатин или иринотекан. С первого дня облучения все больные использовали гидрогелевый материал на основе альгината натрия и бетулиносодержащего экстракта березы, применяя его перорально, 3 раза в день, за 30 мин до приема пищи.