

ких режимах и путях введения. ГМДП-А оказывала модифицирующее (усиливающее) действие в отношении терапевтической эффективности цисплатина, выраженность которого зависела от гистологической формы опухоли (P388 > B16 > S37 > РШМ 5), варианта роста опухоли, пути введения (эффективна при подкожном введении и солидной опухоли, неэффективна при внутрибрюшинном введении и асцитной опухоли) и длительности курса (эффективен более длительный курс). ГМДП-А проявляла выраженный модифицирующий эффект по ТРО и уровню продолжительности жизни на модели P388 в отношении гемзара и циклофосфана. Выявлено дистантное действие ГМДП-А, которое косвенно подтверждает иммунный механизм воздействия.

Заключение. ГМДП-А не обладает противоопухолевой активностью по критериям, принятым для оценки эффективности цитостатических препаратов. ГМДП-А проявляет модифицирующие свойства в отношении ряда цитостатических препаратов: цисплатина, гемзара и циклофосфана, что подтверждает его потенциал как модификатора биологических реакций. Препарат ГМДП-А может быть рекомендован для клинических испытаний при химиотерапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

*М.В. Нехорошев, В.И. Рябушко,
С.Н. Железнова, Р.Г. Геворгиз*

КУЛЬТИВИРУЕМЫЕ ВОДОРОСЛИ – КОММЕРЧЕСКИЙ ИСТОЧНИК АНТИОКСИДАНТОВ

ФГБУН «ИМБИ им. А.О. Ковалевского», Севастополь

Введение. Микроводоросли являются перспективным источником биологически активных веществ, таких как полиненасыщенные жирные кислоты, полисахариды, витамины, каротиноиды и др.

Материалы и методы. Среди многих видов водорослей особый интерес представляет *C. closterium* (Ehrenberg) Reimann & Lewin и *Spirulina (Arthrospira) platensis* (Nordst.) Geitl, поскольку обладают рядом уникальных свойств.

Результаты. Содержание фукоксантина (ФК) у *C. closterium* достигает 78 % от общего количества каротиноидов, что в пересчете на сухую массу составляет 1,7 %; содержание жирных кислот достигает 40 %, из них 22 % от общего содержания жирных кислот – полиненасыщенные жирные кислоты. Наибольшего внимания заслуживает ФК, который приводит к снижению уровня глюкозы в крови за счет участия в формировании докозагексаеновой кислоты. Большое количество публикаций посвящено исследованию ФК в области онкологии. Он значительно подавляет рост клеток лейкоза человека, рака предстательной железы и молочной железы. ФК получили в кристаллической форме из диатомовой водоросли *C. closterium* и затем охарактеризовали методами масс- и ядерной магнитно-резонансной спектроскопии. Соотношение транс- и цис-изомеров ФК, полученное после перекристаллизации из диэтилового эфира, составляло 95:4. В то же время после перекристаллизации ФК из хлористого метилена соотношение изомеров составляет 99:0,5.

Из филаментной планктонной цианобактерии *Spirulina platensis* выделен комплекс, состоящий из 2 каротиноидов:

мукола и осциллола. Содержание комплекса в спирулине достигает 0,76 % на сухую массу. Соотношение мукола и осциллола при этом составляет 62,7 %:27,2 %. Данные каротиноиды охарактеризованы UV–VIS FABMS HPLS и NMR. Комплекс получен без использования хроматографических методов и, по данным японских исследований, обладает высокой противоопухолевой активностью.

Заключение. Получили кристаллический ФК из диатомовой водоросли *C. closterium* и комплекс из *Spirulina platensis*, состоящий из 2 каротиноидов (мукола и осциллола) и белка.

И.А. Низова, А.Ю. Вигоров, Г.Л. Левит, В.П. Краснов

СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ 2-АМИНОПУРИНА С RGD-ПЕПТИДОМ

ФГБУН «ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН», Екатеринбург

Введение. Пептиды, содержащие аминокислотную последовательность (S)-аргинил-глицил-(S)-аспарагиновая кислота (RGD-пептиды), проявляют специфическое взаимодействие с интегринами определенных классов – поверхностными рецепторами опухолевых клеток. Поэтому представляет интерес синтез соединений, содержащих фрагмент модифицированного азотистого основания и RGD-пептида в качестве молекулярного вектора как потенциальных противоопухолевых веществ.

Цель исследования – разработка метода синтеза *N*-(2-аминопурин-6-ил)глицил-(S)-аргинил-глицил-(S)-аспаргиновой кислоты.

Материалы и методы. Получены исходные соединения – диметиловый эфир (*N*⁶-2,2,4,6,7-пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил)-(S)-аргинил-глицил-(S)-аспаргиновой кислоты (*N*⁶-Pbf-Arg-Gly-Asp-(OMe)₂) и *N*-(2-ацетиламинопурин-6-ил) глицин. Строение и чистота целевых соединений подтверждены данными ¹H ядерной магнитно-резонансной спектроскопии (Bruker Avance 500), элементного анализа (Perkin Elmer PE 2400), HRMS (LCMS-2010 фирмы Shimadzu) и обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (Agilent 1100, колонка Phenomenex Luna C-18).

Результаты. Исследована реакция конденсации *N*⁶-Pbf-Arg-Gly-Asp-(OMe)₂ и *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил) глицина в различных условиях. Установлено, что оптимальными условиями, позволяющими получать конъюгат *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицина с умеренными выходами, являются использование смеси растворителей диметилсульфоксида – диметилформамида в присутствии тетрафторбората *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N'*-тетраметилуруния (TBTU) в качестве конденсирующего агента и *N,N*-диизопропилэтиламина в качестве третичного основания. Удаление защитных групп в полученном конъюгате осуществляли путем последовательных превращений: щелочного гидролиза (1М NaOH комнатной температуры) для удаления сложноэфирных и ацетильной защитных групп и обработки водным раствором трифторуксусной кислоты для удаления Pbf-защитной группы. В результате целевое соединение получено в виде трифторацетата.

Заключение. Разработан метод синтеза *N*-(2-аминопурин-6-ил)глицил-(S)-аргинил-глицил-(S)-аспаргино-

вой кислоты, потенциального противоопухолевого соединения.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 14-13-01077).

Л.Л. Николаева¹, А.В. Ланцова¹, Е.В. Санарова¹, И.Д. Гулякин¹, Н.А. Оборотова^{1,2}, Е.В. Игнатьева¹, Н.А. Дмитричева¹, И.В. Ярцева¹, Н.Д. Бунятян², В.В. Мусияк³, Г.Л. Левит³, В.П. Краснов³

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ОРМУСТИНА В ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Минздрава России, Москва;

³ФГБУН «ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН»,

Екатеринбург

Введение. Тонкослойная хроматография (ТСХ) является одним из основных методов в таких фармацевтических исследованиях, как установление подлинности препаратов, определение количественного содержания действующего вещества и посторонних нелетучих примесей, контроль высвобождения и т. п. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина была разработана лиофилизированная лекарственная форма препарата из класса нитрозомочевин – Ормустин. Для идентификации активного вещества в лекарственной форме возможно использование ТСХ-анализа.

Цель исследования – подбор системы растворителей для определения Ормустина в лиофилизированной лекарственной форме методом ТСХ.

Материалы и методы. Ормустин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 125 мг (РОНЦ им. Н.Н. Блохина), субстанция Ормустина (ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН), различные органические растворители: этанол, пропанол-2, бутанол, аммиак водный, ледяная уксусная кислота, этилацетат, этиловый эфир, хлороформ. Хроматографическое разделение компонентов проводили на пластинках “Sorbfil” 10 × 15 см (Россия). Лиофилизат Ормустина регидратировали водой для инъекций. Стандартный раствор Ормустина получали растворением субстанции Ормустина водой для инъекций. На линию старта наносили раствор препарата и стандарта. После достижения фронтом растворителей линии финиша пластинку вынимали из камеры, подсушивали на воздухе и проявляли раствором нингидрина.

Результаты. В ходе проведенного эксперимента изучены значения величины подвижной фазы в 12 различных системах растворителей. Наиболее четкая идентификация субстанции Ормустина получена в 3 системах: 1) н-бутанол–ледяная уксусная кислота–вода (12:3:5), 2) пропанол-2–аммиак водный (6:4), 3) этанол–аммиак водный (6:4).

Заключение. Проведен подбор систем растворителей для идентификации Ормустина в лекарственной форме. Полученные результаты указывают на возможность применения ТСХ-анализа для идентификации Ормустина в лиофилизате.

Работа выполнена в рамках Государственного контракта № 13411.1008799.13.163 «Доклинические исследования противоопухолевого лекарственного средства класса нитрозомочевин».

Л.Л. Николаева¹, И.Д. Гулякин¹, А.В. Ланцова¹, Е.В. Санарова¹, Н.А. Оборотова^{1,2}, Е.В. Игнатьева¹, Н.А. Дмитричева¹, И.В. Ярцева¹, Н.Д. Бунятян²

ОПРЕДЕЛЕНИЕ KOLLIDON 17 PF В ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Введение. Kollidon 17 PF относится к водорастворимым поливинилпирролидонам, по своим физиологическим свойствам он аналогичен альбумину крови и при введении в кровеносное русло оказывает благоприятное воздействие на системную гемодинамику и микроциркуляцию. Его используют при производстве таблеток, для повышения растворимости активных фармацевтических субстанций, а также при создании инъекционных лекарственных форм, для формирования структуры лиофилизата в процессе сублимационной сушки, и в других областях фармацевтической промышленности. Поскольку Kollidon 17 PF входит в состав множества современных лиофилизированных лекарственных форм, то разработка метода его идентификации является актуальной задачей. Метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) достаточно прост в применении, обеспечивает быстрое разделение компонентов, поэтому его применяли для определения Kollidon 17 PF.

Материалы и методы. Kollidon 17 PF (BASF, Германия), ЛХС-1208, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 9 мг (РОНЦ им. Н.Н. Блохина), Ормустин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 125 мг (РОНЦ им. Н.Н. Блохина), органические растворители: этанол, пропанол-2, бутанол, аммиак водный, ледяная уксусная кислота, этилацетат, этиловый эфир, хлороформ, н-гексан, бензол, ацетон, метанол. В качестве неподвижной фазы использовали пластинки “Sorbfil” 10 × 15 см (Россия). Хроматографирование проводили восходящим способом. Когда расстояние фронта растворителей достигало 12 см, пластинку вынимали из камеры и подсушивали на воздухе. Идентифицировали парами йода (желтое пятно).

Результаты. В ходе эксперимента использованы несколько различных систем растворителей. В 28 случаях Kollidon 17 PF проявлялся на линии старта. Только в 2 системах удалось оторвать исследуемый компонент от стартовой линии – пропанол-2: аммиак водный (6:4) и этанол: аммиак водный (6:4).

Заключение. Подобраны системы растворителей для идентификации Kollidon 17 PF в составе лекарственных форм.

Л.Н. Николаевич, О.И. Голубович, К.Н. Саунина СИНЕРГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АГОНИСТОВ ГЛУТАМАТА И ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Введение. В клинической практике для лечения злокачественных заболеваний применяют агонисты глутамата в комбинации с существующими химиотерапевтическими препаратами. Это позволяет достичь большего цитостатического эффекта по сравнению с применением только од-