

Материалы и методы. В исследование были включены 20 пациенток с РМЖ, которым проводилась лучевая терапия (ЛТ) с вовлечением надключичных и подключичных лимфатических узлов. Больные были разделены на 2 группы по 10 пациенток. Все больные получали многокомпонентный гель на основе альгината натрия с актовегином, гидрокортизоном, димексидом и мексидолом. В 1-й группе в целях профилактики использовали «Колегель» — салфетку гидрогелевую «Колетекс-Д», в которую предварительно дополнительно вводили гидрокортизон (0,4 % (масс.)), мексидол (0,9 % (масс.)) и актовегин (2,5 % (масс.)) (далее — гель). Больные получали гель с 1-го дня ЛТ, весь курс и 7 дней после окончания ЛТ. Во 2-й группе пациентки получали гель после появления болевого синдрома при глотании, прием геля продолжался до окончания ЛТ и 7 дней после ЛТ. При плоскоклеточном раке анального канала с целью профилактики возникновения, а затем и лечения ранних лучевых повреждений слизистой оболочки прямой кишки всем больным было рекомендовано введение вышеуказанного геля в прямую кишку и во влагалище. Обработка слизистых оболочек проводилась с середины курса лечения в течение 2,5–3 мес (окончание через 1,5–2 мес после завершения курса ЛТ).

Результаты. При лечении РМЖ в 1-й группе болевой синдром возник в среднем на дозе 24 Гр (8-й сеанс) у 5 пациенток, интенсивность боли не превышала 2–3 балла. Во 2-й группе болевой синдром в виде болей в горле появлялся на дозе 18 Гр (после 6-го сеанса), интенсивность боли в среднем составляла 6–8 баллов. Во 2-й группе после начала приема многокомпонентного геля через 2 сут боль уменьшалась до 4–5 баллов, а к 5-м суткам у 6 пациенток снизилась до 2 баллов и у 4 больных — до 0. При лечении рака анального канала отмечено достоверное снижение выраженности постлучевых повреждений у 92 % больных, полное отсутствие ранних лучевых повреждений слизистых оболочек прямой кишки и влагалища — у 70 % пациентов.

Заключение. Салфетка гидрогелевая «Колетекс-Д», в которую предварительно дополнительно вводились гидрокортизон (0,4 % (масс.)), мексидол (0,9 % (масс.)) и актовегин (2,5 % (масс.)), может использоваться для профилактики и лечения постлучевых реакций, индуцированных ЛТ.

*О.А. Омельчук^{1,2}, А.С. Тихомиров^{1,2},
Л.Г. Деженкова¹, А.Е. Щекотихин^{1,2}*

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В ПЕРИ-ПОЛОЖЕНИЯХ НА АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ СВОЙСТВА АНТРАФУРАНКАРБОКСАМИДОВ

¹ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе», Москва;

²ФГБОУ ВО «РХТУ им. Д.И. Менделеева», Москва

Введение. Производные 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоксамида проявляют высокую противоопухолевую активность и способны преодолевать множественную лекарственную устойчивость в опухолевых клетках, а соединение-лидер этого ряда — антрафурон ЛХТА-2034 (Щекотихин А.Е. и др. Патент РФ № 2554939, 2015) — рекомендовано для клинических испытаний.

Цель исследования — изучение роли гидроксигрупп в *пери*-положениях антрафурандиона ЛХТА-2034 на антипролиферативную активность соединений этого химотипа.

Материалы и методы. Новые 4- и 11-хлорзамещенные аналоги 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоксамида ЛХТА-2034, а также 4,11-дихлорпроизводное получены хлорированием этилового эфира 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (Щекотихин и др. Патент РФ № 2554937, 2015), а также последующими реакциями кислотного гидролиза и конденсацией соответствующей кислоты с 3-аминопирролидином. Цитотоксичность хлорзамещенных антрафурандион-3-карбоксамидов определяли на линиях клеток карциномы шейки матки человека HeLa, Т-лимфоцитах человека СЕМ, лейкемии мыши L1210 путем окрашивания клеток трипановым синим и подсчетом их количества в счетчике Коултера, а также МТТ-тестом на линиях клеток миелоидного лейкоза человека K562 и карциномы кишечника НСТ-116.

Результаты. Замена одной гидроксильной группы на атом хлора в положении 4 или 11 антрафурандион-3-карбоксамида ЛХТА-2034 вызывает снижение антипролиферативной активности соединений в 2–5 раз в отношении линий клеток HeLa и СЕМ. Последующая модификация второй гидроксигруппы в *пери*-положении приводит к значительному (в 3–30 раз) снижению способности 4,11-дихлораналогов препарата ЛХТА-2034 блокировать рост всех тестируемых линий опухолевых клеток.

Заключение. Последовательная замена гидроксигрупп в *пери*-положениях антрафуранкарбоксамидов ЛХТА-2034 на атомы хлора приводит к пропорциональному снижению антипролиферативной активности производных, что говорит о критической роли заместителей в этих позициях.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-33-00908 мол_а

*В.Н. Осипов^{1,2}, А.В. Колотаев¹, А.Н. Балаев²,
К.А. Охманович², Л.И. Смирнова³, М.А. Барышникова³,
С.Ю. Фролова¹, Е.А. Ручко², Д.С. Хачатрян¹*

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПЕПТИДНЫХ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА

¹ФГУП ИРЕА, Москва;

²ЗАО «Фарм-Синтез», Москва;

³ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Цель исследования — синтез и определение цитотоксической активности новых линейных пептидов, аналогов соматостатина.

Материалы и методы. Короткий период полужизни соматостатина в организме ставит задачу разработки аналогов, имеющих более высокую устойчивость к ферментативному расщеплению. Одним из перспективных направлений является поиск активных соединений в области коротких линейных пептидов с различными функциональными заместителями. Объектами наших исследований являются модифицированные линейные пентапептиды, аналоги соматостатина.

Результаты. Синтезированы и очищены с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (содержание основного вещества более 98 %) различные модифицированные пентапептиды с объемными амидными заместителями на С-конце. В частности, получены такие

амиды, как бензиламид, 1-нафтиламид, 1-адамантиламид, N-1-(1-адамантил)этиламид. Исследована цитотоксическая активность полученных соединений на линиях клеток рака молочной железы MCF-7, аденокарциномы предстательной железы PC-3, колоректального рака HCT-116. Синтезированные пептиды проявили существенную цитотоксическую активность, со значениями концентрации полумаксимального ингибирования в микромолярном диапазоне.

Заключение. Найдены новые активные модифицированные пентапептиды – аналоги соматостатина, определены направления дальнейшей оптимизации структуры пептидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках соглашения № 14.576.21.0044 от 05.08.2014 (RFMEFI57614X0044).

Л.А. Островская¹, Д.Б. Корман¹, Н.В. Блюхтерова¹, М.М. Фомина¹, А.К. Грехова¹, В.А. Рыкова¹, А.Н. Осипов², К.А. Абзаева³, Л.В. Жилицкая³

ПОЛИАКРИЛАТ ЗОЛОТА – ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹ФГБУН «ИБХФ им. Н.М. Эмануэля» РАН, Москва;

²ФГБУН «ИХФ им. Н.Н. Семёнова» РАН, Москва;

³ФГБУН «ИрИХ им. А.Е. Фаворского» СО РАН, Иркутск

Введение. Ранее нами была обнаружена противоопухолевая активность в ряду металлополиакрилатов (МПА), относящихся к новому для онкологии классу соединений. МПА представляют собой группу потенциальных локальных гемостатиков нового поколения, разработанных под руководством акад. М.Г. Воронкова. Препараты наряду с кровоостанавливающим действием обладают высокой антимикробной активностью в отношении основных штаммов возбудителей инфекций. Фармакологический механизм действия препаратов предположительно связан с образованием интерполимеров с белками плазмы крови. При исследовании зависимости противоопухолевого эффекта от структуры соединения нами была выявлена значительная ростиингибирующая активность полиакрилатов благородных металлов.

Цель исследования – расширенное изучение противоопухолевой активности наиболее эффективного из изученных препаратов – полиакрилата золота (ауракрил) на моделях солидных опухолей мышей *in vivo* и в отношении клеточной линии опухоли человека MCF7 *in vitro*.

Материалы и методы. Опухолевыми тест-системами *in vivo* служили аденокарцинома АКАТОЛ (мышь BALB/c), аденокарцинома Ca755, карцинома легких Льюис (мышь BDF₁), перевиваемые подкожно в соответствии со стандартной методикой. Эксперименты *in vitro* проведены с использованием культуры клеток карциномы молочной железы человека MCF7. Противоопухолевый эффект ауракрила (20 мг/кг внутривенно, ежедневно, пятикратно, начиная со следующих суток после перевивки опухоли), оцениваемый при сопоставлении кинетики развития опухолей в группах леченых и контрольных животных, характеризовался с помощью коэффициента торможения роста опухоли. Цитотоксический эффект препарата в культуре определяли в диапазоне концентраций от 0,001 до 1 мг/мл

путем оценки жизнеспособности клеток в тесте с трипановым синим.

Результаты. Установлено, что ауракрил ингибирует развитие изученных солидных опухолей на 80–90 % на протяжении 16–20 сут после окончания введения препарата, увеличивая среднюю продолжительность жизни мышей на 30 % по сравнению с контролем. Обнаружен дозозависимый цитотоксический эффект ауракрила. Показано, что препарат вызывает гибель до 90 % клеток в культуре MCF7 при воздействии в концентрации 1 мг/мл в течение 24 ч.

Заключение. Значительная ростиингибирующая активность ауракрила на моделях солидных опухолей животных *in vivo* и высокий цитотоксический эффект препарата в отношении клеток опухоли человека *in vitro* свидетельствуют о целесообразности углубленного доклинического изучения противоопухолевых свойств и механизма действия полиакрилата золота.

И.Н. Павлова¹, О.М. Конопацкова², Д.А. Екатеринушкин¹

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ

¹НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции

Саратов-П ОАО «РЖД», Саратов;

²ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»

Минздрава России, Саратов

Введение. Известно, что клиническое течение меланомы находится в прямой зависимости от исходных показателей иммунитета, а одним из факторов, влияющих на иммунитет, является вид лечения пациентов.

Цель исследования – оценить эффективность иммунокоррекции нуклеинатом натрия и деринатом у больных меланомой при различных вариантах лечения.

Материалы и методы. Оценка иммунологического статуса и эффективность коррекции проведена у 117 больных меланомой. Преобладали женщины – 76 %; средний возраст пациентов – старше 50 лет (63 %). Толщина опухоли (по Breslow) в 54 % наблюдений была более 1,5 мм, а уровень инвазии (по Clark) в 51 % был III степени. Во всех случаях метастазов в лимфатические узлы не было. Больных разделили на 2 группы: выполнено только хирургическое лечение – 96 пациентов (1-я группа), добавлена предоперационная лучевая терапия (5 дней, суммарная очаговая доза 50 Гр) – 21 пациент (2-я группа). Иммунотерапия проводилась нуклеинатом натрия (1–3 раза в день в течение 10 дней), деринатом (1,5 % – 5 мл внутримышечно в течение 1 сут, 5–7 инъекций) 2–4 раза в год в зависимости от состояния больного и лабораторных показателей.

Результаты. При исходном исследовании иммунологического статуса у 76 % больных констатирована тенденция к снижению абсолютного и относительного содержания CD3⁺-лимфоцитов, а также значительное снижение процентного содержания CD4⁺-лимфоцитов. Улучшение показателей иммунитета при коррекции указанными препаратами отмечено через 3 мес. Восстановление до нормы абсолютного количества CD3⁺-лимфоцитов зарегистрировано у 88 % по сравнению с исходными данными, что является благоприятным прогностическим признаком. У пациентов 2-й группы при аналогичных исходных показателях иммунитета улучшение отмечено только у 51 %. Больные наблюдались более 2 лет. Иммуномониторинг показал,