

снижения гематологической токсичности оценивали по показателям периферической крови. Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона—Манна—Уитни (U) и углового преобразования Фишера (φ).

Результаты. При добавлении в схему полихимиотерапии «цисплатин + этопозид» полисахаридов *Tussilago farfara* L. значимо снижалась масса опухоли, торможение роста опухоли составило 36 % против 25 % в группе животных, получавших только цитостатики. На 1-е сутки после 2-кратного введения цитостатиков у животных, получавших дополнительно полисахариды, установлено увеличение количества тромбоцитов, эритроцитов и показателя гемоглобина по сравнению с этими значениями в группе полихимиотерапии. Если 2-кратное введение противоопухолевых препаратов достоверно не влияло на количество гранулоцитов в периферической крови животных, то добавление в схему лечения полисахаридов приводило к увеличению этого показателя до уровня контроля. На 1-е сутки после 3-кратного введения цитостатиков под влиянием полисахаридов зафиксировано увеличение общего количества лейкоцитов, количества тромбоцитов, эритроцитов, лимфоцитов и гранулоцитов и показателя гемоглобина относительно этих значений в группе животных, получавших только полихимиотерапию.

Заключение. Проведенные эксперименты доказывают целесообразность включения полисахаридов *Tussilago farfara* L. в схему цитостатического лечения «цисплатин + этопозид» в целях повышения ее эффективности и снижения гематологической токсичности.

*А.В. Семейкин¹, Е.Н. Карева¹, Т.А. Федотчева¹,
А.С. Лунина¹, В.М. Ржезников², Н.Л. Шимановский¹*

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОГЕСТИНА БУТЕРОЛА НА КЛЕТКИ ОПУХОЛИ ШЕЙКИ МАТКИ НЕЛА

¹ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва;

²ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва

Введение. Прогестины широко применяют для терапии рака эндометрия (медроксипрогестерон, мегестрол) и профилактики гормонозависимых гиперплазий тканей репродуктивного тракта женщины (медроксипрогестерон, прогестерон). Известные механизмы их действия включают подавление экспрессии эстрогеновых рецепторов (преимущественно типа α) в ткани-мишени. Недостаточная эффективность делает актуальным расширение спектра существующих препаратов этого класса.

Цель исследования — изучить влияние нового отечественного лиганда рецепторов прогестерона, 17α-ацетокси-3β-бутаноилокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-она (бутерола) и препаратов сравнения — прогестерона (Р4) и медроксипрогестерона ацетата (МПА) на жизнеспособность клеток рака шейки матки HeLa и экспрессию в них гена эстрогенового рецептора типа α (*ERα*).

Материалы и методы. Исследуемые соединения вносили в лунки плоскодонного 96-луночного планшета (Costar) с культурой HeLa до конечных концентраций 10^{-7} – 10^{-5} М при сроке инкубации 7 сут. Пролиферацию клеток культу-

ры оценивали при помощи МТТ-теста на планшетном фотометре «Униплан» («Пикон», Россия). Экспрессию мРНК *ERα* в клетках после инкубации в течение 7 сут оценивали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием амплификатора фирмы BioRad (США). Данные обрабатывали с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 и GraphPad Prizm 5.0.

Результаты. Максимальное подавление пролиферации клеток культуры HeLa наблюдалось в присутствии бутерола (38,5–52,1 %). Бутерол достоверно (в среднем на 15,0–26,1 %) превосходил по антипролиферативной активности Р4 и МПА во всех концентрациях ($p < 0,05$). Суммируя данные по действию соединений во всех изученных концентрациях (10^{-7} – 10^{-5} М), был построен ряд исследуемых веществ по убыванию антипролиферативной активности: бутерол > Р4 = МПА. Все соединения в концентрации 10^{-6} М вызывали снижение экспрессии гена *ERα* в клетках HeLa на 83,4–98,6 % ($p = 0,05$). Бутерол вызывал весьма значительное подавление экспрессии гена *ERα* (в среднем на 83,4 % относительно контроля), однако оно было достоверно меньше (в среднем на 10,3 %), чем аналогичный показатель для препаратов сравнения (МПА — на 94,1 %, Р4 — на 93,3 %), что указывает на возможность опосредования его цитостатического эффекта также влиянием на другие факторы роста и апоптоза.

Заключение. Отечественный прогестин бутерол превосходит прогестерон и МПА по антипролиферативной активности на клетках рака шейки матки человека и является перспективным соединением для дальнейшего изучения с целью получения нового эффективного препарата для гормонотерапии гиперпластических процессов тканей-мишеней репродуктивного тракта женщины.

*А.В. Сергеев¹, Ю.М. Букреев¹, И.М. Лученко¹,
В.В. Решетникова¹, Н.Ю. Соколов², И.Ж. Шубина¹*

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ СРЕДСТВ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ РАКА

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

²ФГУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

Введение. Предупреждение возникновения злокачественных новообразований является приоритетным направлением онкологии, и разработке средств химиопрофилактики рака (ХПР) уделяют все больше внимания. Полиеновые соединения (ПС) — ретиноиды, каротиноиды, убихинон и др. — обладают антиканцерогенными, антиму-тагенными и другими свойствами, которые позволяют рассматривать их в качестве потенциальных средств ХПР.

Цель исследования — изучение возможности создания средств ХПР на основе ПС, растительных экстрактов и микроэлементов.

Материалы и методы. Использованы ранее разработанные нами препараты: Каскатол (КС), Каскорутол, Коэнзим Q-10 плюс (КК) и др. Экстракты шиповника, эхинацеи и других растений получены по специальной технологии. Использованы органические соединения Mg, Zn и других элементов. Иммунологические методы оценки гуморального и клеточного иммунитета описаны нами ранее.

Результаты. Разработаны новые препараты Биоэнерготоник 01–03 (БЭ-1) и БЭ 01–05 (БЭ-2) на основе экс-

трактов шиповника, эхинацеи, аргината Mg, Zn и других микроэлементов. Разработаны лекарственная форма препаратов в твердых желатиновых капсулах, методы стандартизации и контроля качества, подготовлена и утверждена нормативно-техническая документация, осуществлен опытно-промышленный выпуск. В сравнительных исследованиях по иммунофармакологии БЭ-1 и БЭ-2 были на 30–40 % менее эффективны в стимуляции гуморального и клеточного иммунитета по сравнению с КС и КК. Систематическое ежедневное введение мышам BALB/c комбинации препаратов БЭ + КС или БЭ + КК было на 40–50 % более эффективно, чем использование только КС или КК. Комбинированное применение БЭ и КС эффективно снижало иммунодепрессию, индуцированную цитостатиком аранозой.

Заключение. Разработанные БЭ можно рассматривать в качестве перспективных потенциальных средств ХПР и рекомендовать их в комбинированном использовании с препаратами КС, КК и другими ПС.

Си Джан¹, Е. В. Санарова², М. В. Дмитриева²,

А. П. Полозкова², Н. А. Оборотова^{1, 2},

А. В. Ланцова², О. Л. Орлова², З. С. Шпрах²

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НОВОГО АНАЛОГА ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ГОРМОНА СОМАТОСТАТИНА, ОБЛАДАЮЩЕГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Минздрава России, Москва;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. В лаборатории разработки лекарственных форм РОНЦ им. Н. Н. Блохина разработана модель липосомальной лекарственной формы (ЛЛФ) нового отечественного аналога гипоталамического гормона соматостатина (АГГС). Доказана эффективность данной ЛЛФ на перевиваемой опухоли мышей — аденокарциноме молочной железы Ca-755: торможение роста опухоли при дозе 5 мг/кг составило более 60 %, при дозе 20 мг/кг — более 80 %, что указывает на перспективность дальнейших исследований модели ЛЛФ АГГС с целью получения высокоэффективного противоопухолевого препарата из группы аналогов соматостатина.

Цель исследования — разработка методики спектрофотометрического количественного определения содержания АГГС в ЛЛФ.

Материалы и методы. АГГС (РОНЦ им. Н. Н. Блохина); яичный фосфатидилхолин Е РС S (Lipoid, Германия); холестерин (Sigma, Япония); PEG-2000-DSPE (Lipoid, Германия); сахара («Химмед», Россия); спирт этиловый 95 % (ЗАО «Брынцалов-А» — «Ферейн», Россия). Спектрофотометрия в ультрафиолетовом спектре.

Результаты. Содержание АГГС в ЛЛФ определяли в интенсивном максимуме поглощения при длине волны 282 ± 3 нм. Установлено, что интенсивность поглощения спиртовых растворов ЛЛФ препарата в данном максимуме подчиняется закону Бутера — Ламберта — Бера в диапазоне концентраций от 0,02 до 0,2 мг/мл в пересчете на АГГС. Максимумы поглощения в растворах субстанции и лекарственной формы совпадают. При оценке влияния вспомогательных

веществ ЛЛФ на спектральные характеристики действующего вещества обнаружено, что сахара не поглощают в области 250–350 нм, в то время как компоненты липосомального бислоя (фосфатидилхолин, холестерин, PEG-2000-DSPE) в данной области имеют собственное значительное поглощение. Это обстоятельство следует учитывать при анализе, используя в качестве раствора сравнения раствор вспомогательных веществ с соответствующей концентрацией. Относительная ошибка определения АГГС в ЛЛФ не превышает 2,0 %, что указывает на высокую точность анализа с использованием разработанной методики.

Заключение. Разработанная методика может быть использована для количественного определения АГГС в ЛЛФ.

Л. Ю. Скляр, И. В. Назимов, Р. Х. Зиганшин, Н. Ю. Половков

СИНТЕЗ МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

ФГБУН «ИБХ им. акад. М. М. Шемякина

и Ю. А. Овчинникова РАН», Москва;

ИНХС РАН, Москва

Введение. Природным кором (центральная часть разветвленной, дендримерной молекулы) белков и пептидов можно считать гетероциклические и ароматические соединения — порфирины, корины, пиридины, фенолы и ряд других конденсированных соединений, осуществляющих жизненно важные функции.

Цель исследования. Кором для синтеза мультиплетных пептидов послужили полифункциональные производные аминокислот и гетероциклы, полученные на основе реакции. Необычные физико-химические свойства образующихся полифункциональных гетероциклов — сильная флуоресценция и высокая реакционная способность боковых групп — были использованы как для синтеза порфиразинов и их дендримеров, так и для разработки аналитических методов.

Материалы и методы. В качестве исходных соединений для синтеза порфиразинов и их дендримеров использованы 3-амино-, 3-гидроксипиридины и 6-пептидилпиридины.

Результаты. Широкий спектр флуоресценции мультиплетных производных порфиразина (400–900 нм) позволил наблюдать связывание этих соединений с раковыми клеточными линиями методом проточной цитофлуориметрии. Показана возможность связывания полученных соединений с ионами щелочноземельных, тяжелых, платиновых металлов и способностью образовывать суспензию наночастиц с узким распределением по размерам.

Заключение. Относительно высокая реакционная способность нитрильных групп в получаемых гетероциклах позволяет рассматривать их как перспективные би- и полифункциональные флуоресцентные реагенты в синтезе аналогов противораковых препаратов, содержащих аминные и сульфгидрильные группы.

Е. Г. Славина, А. И. Черткова, М. Е. Абрамов, З. Г. Кадагидзе

РЕФНОТ — НОВЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР

В ОНКОЛОГИИ

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Минздрава России, Москва

Введение. Новый отечественный иммуномодулятор Рефнот является гибридной молекулой двух биологически