

фективностью лечения, поможет разработать индивидуальные подходы к терапии пациентов с различными формами злокачественных новообразований и прогнозировать успех лечения.

Г.Б. Смирнова¹, С.А. Цуркан², Ю.А. Борисова¹, Е.М. Трещалина¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА АИМПИЛА НА ПОДКОЖНЫХ КСЕНОГРАФТАХ ОПУХОЛЕЙ ЧЕЛОВЕКА

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;
²ООО «ФармАксесс», Москва

Введение. Препарат Аимпила представляет собой запатентованный в России пероральный нековалентный комплекс, состоящий из транспортного белка α -фетопротейна (АФП) и известного индуктора апоптоза. Показано ранее, что препарат неактивен *in vitro* и *in vivo* на опухолевых моделях, не экспрессирующих рецепторы АФП (*receptor alpha feto-protein*, ReCAF). Действие препарата Аимпила на рост ReCAF-экспрессирующих опухолей человека ранее не изучали.

Цель исследования — экспериментальное изучение препарата Аимпила на рост подкожных ксенографтов ReCAF-экспрессирующих опухолей человека.

Задачи исследования: 1) оценка эффективности препарата Аимпила при многократном пероральном введении на подкожных ксенографтах с различной экспрессией ReCAF; 2) определение терапевтического диапазона доз на наиболее чувствительном штамме опухоли.

Материалы и методы. Препарат Аимпила в виде водного раствора гранулята (50 мг/мл) для капсулирования получали от разработчика ООО «ФармАксесс» (Россия). Исследования проведены на 3 штаммах подкожных ксенографтов опухолей человека с определенными нами рецепторами (см. тезисы в данном журнале): раке ободочной кишки SW620/ReCAF⁺, раке печени HepG2/ ReCAF⁺⁺ и раке молочной железы T47D/ReCAF⁺⁺⁺. Препарат Аимпила вводили в желудок металлическим зондом 5–10 раз ежедневно в диапазоне суммарных доз от 1,0 до 4,0 мг/кг. Контроль роста опухоли в динамике выполнен в адекватной схеме. Эффективность оценена по стандартному показателю в сравнении с контролем ($T/C_{\max} < 42\%$). Достоверность полученных данных рассчитана с помощью компьютерной программы Excel для Windows 2010 ($p < 0,05$).

Результаты. Показано, что препарат Аимпила при многократном пероральном введении ингибирует рост всех изученных подкожных ксенографтов в зависимости от экспрессии ReCAF. Чувствительность опухолей возрастает в ряду $T/C = 70\% < 51\% < 22\%$, что сопряжено с увеличением уровня экспрессии рецептора SW620/ReCAF⁺ < HepG2/ReCAF⁺⁺ < T47D/ReCAF⁺⁺⁺. На наиболее чувствительной T47D/ReCAF⁺⁺⁺ показано, что оптимальным терапевтическим режимом является 5-кратное ежедневное введение препарата Аимпила в разовой дозе 0,2 мг/кг (суммарная доза 1,0 мг/кг). В этом режиме на T47D/ReCAF⁺⁺⁺ достигается значимый достоверный воспроизводимый в серии опытов ингибирующий эффект на уровне $T/C = 22–37\%$ ($p < 0,05$) с морфологической верификацией гибели большинства опухолевых клеток через механизм апоптоза. Переносимость лечения при всех исследуемых режимах была удовлетворительной.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют в пользу рецептор-опосредованного действия препарата Аимпила на солидные опухоли человека и дают основание для изучения специфичности связывания препарата с рецепторами АФП.

Л.И. Смирнова, Л.П. Сушинина,

С.В. Устинкина, В.Н. Осипов

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ЦИФЕТРЕЛИНА

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

Введение. Цифетрелин синтезирован в лаборатории химического синтеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина, успешно прошел доклинические исследования и разрешен к клиническому изучению. В основу настоящей работы положена идея об использовании Цифетрелина в качестве специфического носителя цитотоксических групп. Адресная доставка цитотоксических агентов к опухолям с помощью специфических носителей позволяет увеличить активность, снизить токсичность и тем самым улучшить результаты лечения.

Цель исследования — синтез 2 цитотоксических аналогов Цифетрелина.

Материалы и методы. Синтез пептидов осуществляли классическими методами пептидной химии. При синтезе фрагментов пептидов использовали метод смешанных ангидридов. Для защиты α -аминогрупп на всех стадиях синтеза применяли трет-бутилоксикарбонильную группу. Карбоксильную группу C-концевого аминокислотного остатка треонина защищали этерификацией (метилловый эфир). Для защиты реакционноспособных групп боковых цепей лизина и цистеина использовали бензилоксикарбонильную и тетрагидропиранильную группы. Очистку и количественное определение основных веществ проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Синтез аналогов Цифетрелина: Boc-Cys(Thp)-Phe-D-Trp-Lys(CIPhe)-Thr-OMe — метилового эфира N^α-трет-бутил-оксикарбонил-S-тетрагидропиранил-цистеинил-фенилаланил-D-триптофил-N^ε-п-ди(2-хлорэтил)-аминофенилацетил-лизилтреонина (соединение 1) и CIPhe-Cys(Thp)-Phe-D-Trp-Lys(Z)-Thr-OMe — метилового эфира N^α-п-ди(2-хлорэтил)-аминофенилацетил-S-тетрагидропиранил-цистеинилфенилаланил-D-триптофил-N^ε-карбо-бензоксид-лизилтреонина (соединение 2) до получения тетрапептида Boc-Phe-D-Trp-Lys(Z)-Thr-OMe — метилового эфира N^α-трет-бутилоксикарбонил-фенилаланил-D-триптофил-N^ε-карбо-бензоксид-лизилтреонина осуществляли постепенным наращиванием пептидной цепи, начиная с C-концевой аминокислоты треонина. N^ε-карбо-бензоксид-группу лизина удаляли гидрированием. Тетрапептид со свободной N^ε-группой лизина конденсировали с п-ди(2-хлорэтил)-аминофенилуксусной кислотой, присоединяли цистеин, предварительно защищенный по функциональным группам, в результате чего получили соединение 1. Соединение 2 синтезировано посредством конденсации Цифетрелина после снятия защитной группы с N^α-цистеина с п-ди(2-хлорэтил)-аминофенилуксусной кислотой.

Заключение. Разработаны методы синтеза 2 цитотоксических аналогов Цифетрелина. Соединения 1 и 2 исследуются на наличие противоопухолевой активности.