

тора некроза опухоли α . Поэтому разработка удобных методов получения и синтез новых производных 1,2-дигидро-4(3Н)-хиназолинонов остается актуальной задачей в настоящее время.

Цель исследования — синтез и оценка *in vitro* противоопухолевой активности новых производных 1,2-дигидро-4-хиназолинонов, являющихся аналогами природных алкалоидов.

Материалы и методы. Для оценки противоопухолевой активности использовали МТТ-тест. Исследование проводили на клеточных линиях опухолей человека: карциноме толстой кишки НСТ116, карциноме простаты РС3, карциноме легкого А549, аденокарциноме молочной железы МСF7, Т-клеточном лимфобластном лейкозе Jurkat, полученных из Банка клеточных линий РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Активными считали соединения, у которых IC_{50} была меньше или равна 100 мкМ.

Результаты. В результате проведенных исследований был разработан препаративный метод синтеза ряда производных хиназолинона (более 200 структур) реакцией конденсации полученных ранее амидов антралиновой кислоты (более 20 производных) с (гетеро)-ароматическими альдегидами. Необходимые альдегиды получали хлорметилированием анисового альдегида с последующей заменой атома хлора О-, N-, S-нуклеофилами. Исследование цитотоксической активности показало, что соединение Khan-0120 в концентрации 100 мкМ ингибировало рост клеток линии МСF7 на 92 %.

Заключение. Нахождение цитотоксически активных веществ в ряду синтезированных 1,2-дигидро-4(3Н)-хиназолинонов говорит о перспективности данного направления исследований. Соединения, у которых обнаружена противоопухолевая активность *in vitro*, будут исследованы для подтверждения противоопухолевого эффекта на перививаемых опухолях экспериментальных животных *in vivo* и в случае положительного результата будут предложены для проведения доклинических исследований в целях создания новых противоопухолевых препаратов.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках Соглашения № 14.576.21.0044 от 05.08.14 (RFMEFI57614X0044).

А. Хашем¹, А.А. Матюшин¹, А.О. Райков¹, М.А. Барышникова², В.С. Косоруков², И.И. Краснюк¹

РАЗРАБОТКА ИММУНОЛИПОСОМ, НАГРУЖЕННЫХ ФОТОСЕНСОМ

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

Минздрава России, Москва;

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

Введение. Фотосенс применяется для фотодинамической терапии целого ряда опухолей, однако высокая эффективность лекарственной формы Фотосенса сочетается с достаточно высокой фототоксичностью. Иммунолипосомальная лекарственная форма способствует направленной доставке препаратов к опухолевым клеткам-мишеням, благодаря чему снижается их токсичность и увеличивается селективность действия.

Цель исследования — разработка анти-Her2-иммунолипосомальной лекарственной формы Фотосенса для сни-

жения фототоксичности и увеличения избирательности действия препарата.

Материалы и методы. Субстанция Фотосенса («НИОПИК»), яичный фосфатидилхолин, холестерин, DSPE-PEG-2000 (Lipoid), pNP-PEG-3000-lipid. Гуманизированные моноклональные антитела анти-Her2/neu были получены в лаборатории трансгенных препаратов НИИ ЭДитО РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Результаты. Липосомы получали методом обращения фаз из фосфатидилхолина, холестерина, DSPE-PEG-2000 и pNP-PEG-3000-lipid. Липидную пленку снимали водным раствором Фотосенса и полученную дисперсию последовательно пропускали через поликарбонатные мембранные фильтры с диаметром пор 400, 200 и 100 нм на ручном мини-экструдере. Моноклональные антитела Her2 присоединяли к pNP-PEG-3000-lipid, включенному в состав липосом исходя из мольного соотношения белок/pNP-PEG3000-lipid 1:40 при pH 8,3, температуре 4 °C в течение 12 ч. Проводили очистку полученных иммунолипосом методом гель-фильтрации. Диаметр иммунолипосом определяли с помощью прибора Nicomp 380 Submicron Partical Sizer. Специфическое связывание полученных иммунолипосом с Her2-положительными клетками рака молочной железы оценивали в реакции иммунофлуоресценции с помощью проточной цитофлуориметрии.

Заключение. Получены иммунолипосомы диаметром 120 ± 5 нм, содержащие 6 мг/мл Фотосенса. Включение Фотосенса в иммунолипосомы составило 61 %. После инкубации Her2-положительных клеток молочной железы человека линии SK-BR-3 с иммунолипосомальным Фотосенсом регистрировали 95 % связывание иммунолипосом с клетками-мишенями.

Т.С. Хлыстова¹, Н.Д. Олтаржевская¹,

И.А. Эйзенах², И.М. Липатова³

ЛЕЧЕБНЫЕ ГИДРОГЕЛЕВЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОНКОУРОЛОГИИ

¹ООО «КОЛТЕКС», Москва;

²МБЛПУ «ГКБ № 1», Новокузнецк;

³ФГБУН «ИХР им. Г.А. Крестова», Иваново

Введение. При онкологических заболеваниях в области малого таза в большинстве случаев вовлекаются в патологический процесс органы мочевыделительной системы. Их терапия вызывает большие трудности. Высокую эффективность при лечении циститов, в том числе лучевых, показали гидрогелевые материалы для направленной доставки лекарственных препаратов (ЛП) на основе биополимера альгината натрия «Колегель» с деринатом и лидокаином и «Колегель» с диоксидином и лидокаином. С учетом положительных результатов внутрипузырной терапии циститов солями гиалуроновой кислоты, было предложено объединение лечебных свойств альгината (АН) и гиалуроната натрия (ГН) в одном материале.

Цель исследования — создание лечебного гидрогелевого материала для внутрипузырного подведения ЛП с повышенной биологической активностью, достигаемой за счет использования 2 биополимеров — АН и ГН (входящий в состав уротелия), с хорошими защитными (адгезивными)

свойствами по отношению к уротелию, обладающего пролонгированным лечебным действием и способствующего восстановлению защитных функций стенок мочевого пузыря.

Материалы и методы. В эксперименте использовали лечебные гидрогели, в состав которых помимо основного полимера АН и ЛП дополнительно введен ГН. Оценивалось влияние полимерного состава на адгезивные свойства гидрогеля на изолированных мочевых пузырях самцов капюшонных крыс. На стенки образцов пузырей крыс наносили гидрогель, проводили смыв, имитирующий контакт с биологической жидкостью, и окрашивание красителем C.I. reactive Blu 21, способным связываться с белковой составляющей. Отсутствие окрашивания свидетельствовало о наличии защитного полимерного слоя.

Результаты. Использование гидрогелей на основе 2 биополимеров АН и ГН увеличивает время контакта гидрогеля и введенных ЛП с поврежденными тканями за счет увеличения адгезии полимеров к уротелию и снижения скорости растворения биологической жидкостью. Образование защитного слоя на стенке органа способствует пролонгации лечебного действия (через 2 ч контакта с жидкостью концентрация полимеров не менее 35,0 % от нанесенного, при использовании только ГН концентрация 2,0 %). АН обеспечивает гемостатические и адгезивные свойства, а введение ГН позволяет повысить биологическую активность гидрогелей и способствует восстановлению защитных функций стенок мочевого пузыря. Реологические свойства гидрогеля удобны для его введения через катетер с помощью преднаполненного шприца. Разработанный состав на основе АН и ГН прошел токсикологические испытания. Успешные клинические испытания доказали эффективность использования гидрогеля «Колегель» с АН и ГН при лечении циститов.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения рассматриваемых лечебных гидрогелей для профилактики и лечения лучевых повреждений в онкоурологии.

*Ю.А. Хоченкова, Ю.С. Мачкова, О.О. Рябая,
Е.В. Степанова, Д.А. Хоченков*

ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА РЕФНОТ В КОМБИНАЦИИ С БОРТЕЗОМИБОМ НА КЛЕТОЧНЫЕ ЛИНИИ МЕЛАНОМЫ ЧЕЛОВЕКА IN VITRO

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

Введение. Препарат Рефнот (фактор некроза опухоли-тимозин α — TNF α) проявил уникальные иммуномодулирующие свойства у онкологических больных. Его особенность заключается в положительном воздействии одновременно на Т- и НК-клетки, являющиеся ведущими популяциями противоопухолевого иммунитета. Рефнот также блокирует факторы, ассоциированные с пролиферацией и метастазированием меланомных клеток. NF- κ B может выступать стимулятором опухолевого роста, блокирование активности данного белка, ассоциированной с использованием Рефнота, может повысить эффективность лечения больных меланомой (ММ).

Цель исследования — изучить эффективность комбинаций Рефнота с ингибитором активности 26S-протеасо-

мы — бортезомибом и роль NF- κ B в качестве посредника цитотоксических эффектов бортезомиба.

Материалы и методы. Исследование проводили на линиях меланомы человека Mel Z, Mel Mtp, Mel Ksen и Mel Rac, полученных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Цитотоксичность оценивали посредством МТТ-теста. Для изучения механизма действия Рефнота был проведен анализ транскриптома клеточных линий до и после обработки препаратом путем секвенирования на платформе HiSeq 2000 в режиме одиночных прочтений длиной 50 нукл. Анализ генов проведен с применением ресурса GeneMANIA и STRING. Активацию транскрипционного фактора NF- κ B определяли методом иммуноцитохимии, оценку проводили на клеточном анализаторе InCell Analyzer 6000.

Результаты. Бортезомиб проявлял токсичность в отношении клеточных линий ММ (IC₅₀ 4,3 ± 2,9 мкМ, $p < 0,05$). Клеточная линия Mel Ksen, несущая мутацию B-RAF^{V600E}, оказалась наиболее чувствительной к действию препарата (IC₅₀ 0,04 мкМ, $p < 0,05$). Коинкубация клеточных линий с бортезомибом и Рефнотом не приводила к увеличению цитотоксичности. Транскриптомный анализ показал, что инкубация клеток с Рефнотом вела к активации пути TNF α с одновременной активацией NF- κ B, поэтому мы исследовали качественное изменение экспрессии. Активация NF- κ B происходила при концентрации Рефнота 10 ЕД/мл. При этом ее уровень зависел от времени воздействия препарата. У клеточной линии Mel Z (B-RAF^{V600E}) через 6 ч инкубации с Рефнотом 10 ЕД/мл уровень NF- κ B повышался в 1,6 раза по сравнению с 1-часовой (536 % vs 336 % соответственно), а у линии Mel Ksen (B-RAF^{V600E}) — в 100 раз (586 % vs 5,2 % соответственно). Интересно, что у линий с диким типом гена B-RAF (Mel Rac и Mel Mtp), наоборот, максимальная активация NF- κ B отмечалась при 1-часовой ко-инкубации с бортезомибом и Рефнотом, а к 6 ч происходило снижение экспрессии (746 % vs 196 % — для Mel Rac, 585 % vs 246 % — для Mel Mtp).

Заключение. Таким образом, комбинированное применение бортезомиба с Рефнотом вызывает активацию NF- κ B; более выраженное действие было установлено в случае линий ММ с мутацией B-RAF^{V600E}.

Работа поддержана грантом РФФИ № 14-35-00107 от 17.09.2014.

Д.А. Церковский, Ю.П. Истомин

ВЛИЯНИЕ СОНО-ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОЛОН НА ИНТЕНСИВНОСТЬ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ЭПИДЕРМОИДНОЙ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ЛЬЮИС У МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BLACK

*ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова»,
агродорожок Лесной, Республика Беларусь*

Введение. Исследование антиметастатической эффективности соно-фотодинамической терапии (СФДТ) является актуальным направлением исследований в экспериментальной онкологии.

Цель исследования — изучение противоопухолевого и антиметастатического эффектов СФДТ с фотосенсибилизатором (ФС) фотолон у мышей линии C57Black с эпидермоидной карциномой легкого Льюис.