

чения эффективных лекарственных средств нового поколения, изучению их физико-химических, биологических, фармакологических, технологических свойств для внедрения в практическую медицину при лечении социально значимых заболеваний.

Изложены современные представления о химическом и ферментативном синтезе, выделении из природных источников, создании промышленных технологий получения фосфолипидов различных молекулярных видов. Приведены данные об их строении, биологической, физиологической активности, фармакологических свойствах и возможности использования этих данных для конструирования лекарственных и диагностических препаратов, среди которых особое место отводится липосомальным препаратам. Рассмотрены биофармацевтические технологии на основе фосфолипидов и их применение в разработке медицинских препаратов нового поколения. Сообщаются последние сведения об использовании наноконтейнеров для загрузки классических лекарственных препаратов при создании современных эффективных лекарственных форм для улучшения результатов лечения, создания направленного транспорта к очагам патологии, снижения токсичности, пролонгации действия, повышения растворимости препаратов. Среди названных контейнеров особо выделяются липосомы, наносомальные полимерные формы на основе полибутилцитратоакрилатов или полилактидов, сферические аморфные наночастицы из тритерпеноидов бересты, нанопористого кремния. Приведены данные по исследованию их биологических и фармакологических свойств. Представлено современное состояние исследований в этой области.

*В.М. Шелепова, З.Г. Кадагидзе*

#### **ЗНАЧЕНИЕ CYFRA 21.1 В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРЕХОДНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ**

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

**Введение.** Диагностика рака мочевого пузыря (РМП) является непростой задачей: лишь у 40 % больных диагноз устанавливается в течение месяца после обращения к врачу. Есть основания считать, что РМП сопряжен с предраковыми изменениями слизистой оболочки всех мочевых путей. При РМП *in situ* часто также находят рак *in situ* мочеочочника или рак почечной лоханки (10–60 % случаев). Основным методом диагностики является цистоскопия, но у 9–20 % больных ее проведение невозможно. Цитологическое исследование осадка мочи отличается недостаточной чувствительностью, особенно при высоко- и умеренно-дифференцированных опухолях. Особенностью РМП является то, что более половины пациентов страдают от рецидивов, и им показано длительное наблюдение. Частые обследования, включающие цистоскопию и биопсию, относятся к дорогостоящим и болезненным процедурам. В связи с этим опухолевые маркеры являются перспективным неинвазивным методом в ранней диагностике и лечении РМП и рака верхних мочевыводящих путей (РВМП).

**Цель исследования** – изучение целесообразности определения уровня CYFRA 21.1 в моче для диагностики РВМП, РМП и его рецидивов.

**Материалы и методы.** Для определения диагностической значимости CYFRA 21.1 концентрацию маркера измеряли в образцах мочи, полученных от 105 пациентов, которые были разделены на 7 групп по 15 человек в каждой: 1-я – первичные больные РВМП; 2-я – первичные больные РМП; 3-я – пациенты без признаков заболевания после трансуретральной резекции по поводу РМП; 4-я – больные с рецидивами РМП; контрольные группы: 5-я – здоровые доноры; 6-я – пациенты с мочекаменной болезнью (МКБ); 7-я – больные злокачественными опухолями почки. CYFRA 21.1 определяли в образцах утренней мочи электрохемилюминесцентным методом. Результаты нормировались на креатинин мочи.

**Результаты.** У здоровых доноров среднее значение CYFRA 21.1 составляло 0,159 (0,034–0,328) нг/мкМ креатинина; у пациентов с МКБ – 0,619 (0,065–2,459); у больных раком почки – 0,313 (0,073–0,635); у пациентов с РВМП – 48,1 (0,241–457,63), у больных РМП – 2,226 (0,172–210,75). По сравнению с контрольной группой онкологические больные отличались достоверно более высокой концентрацией CYFRA 21.1. При дискриминационном уровне 0,65 нг/мкМ креатинина диагностическая специфичность теста составила 87 %, диагностическая чувствительность в отношении РВМП – 87 %, в отношении РМП – 76 %. В отношении рецидивов РМП диагностическая специфичность составила 82 %, чувствительность – 75 %.

**Заключение.** CYFRA 21.1 является полезным маркером в диагностике РВМП, а также РМП и его рецидивов. Он не может использоваться в самостоятельном варианте, но может служить дополнительным средством при обследовании людей с высоким риском или с симптомами уротелиального рака. У больных без признаков заболевания после трансуретральной резекции мониторинг на основе CYFRA 21.1 способствует снижению числа ненужных цистоскопий и раннему выявлению рецидива.

#### **И.П. Шилов<sup>1</sup>, Н.П. Ивановская<sup>1</sup>, В.М. Маркушев<sup>1</sup>, В.Д. Румянцев<sup>1</sup>, К.С. Щамхалов<sup>1</sup>, А.В. Иванов<sup>2</sup>, С.А. Ивашов<sup>1</sup>** **СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА НАНОКОМПОЗИТА НА ОСНОВЕ ИТТЕРБИЕВОГО КОМПЛЕКСА ПРОТОПОРФИРИНА IX И ЛЕКСАН-ПОЛИМЕРНОЙ МАТРИЦЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

*<sup>1</sup>ФирЭ им. В.А. Котельникова РАН, Фрязино,*

*Московская область;*

*<sup>2</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва*

**Введение.** Иттербиевые комплексы порфиринов (ИКП) в последнее время привлекают все большее внимание исследователей, разрабатывающих люминесцентные способы детектирования злокачественных новообразований. Обладая, наряду с другими порфириновыми соединениями, достаточной туморотропностью, они в то же время имеют ряд преимуществ, главное из которых – снижение фотохимической активности. Однако недостатком этого вида металлопорфиринов является их сравнительно невысокая стабильность. Для увеличения диагностического потенциала ИКП необходимо повышать стабильность комплексов и изолировать их от тушающего действия водной среды.

**Цель исследования** — изучить влияние дополнительного комплексообразователя — триоктилфосфиноксида (ТОФО) и наличия полимерной матрицы типа лексан на спектрально-люминесцентные характеристики иттербиевого комплекса диметилового эфира протопорфирина IX (Yb-ДМЭ ПП IX).

**Материалы и методы.** Осуществляли синтез лексановых наночастиц, нагруженных Yb (асас) — ДМЭ ПП IX. Спектрально-кинетические характеристики в диапазоне 800–1060 нм получали с помощью измерительного стробоскопического стенда с возбуждением в видимом диапазоне спектра.

**Результаты.** Используемые для синтеза наночастиц соотношения органополимерной и водной фаз позволили получить частицы размером от 100 до 200 нм. Полидисперсность суспензий не превышала 11 %, средний диаметр частиц составил от 138 до 180 нм при изменении концентрации полимера от 100 до 200 мкг/мл реакционного объема. Спектр возбуждения люминесценции Yb<sup>3+</sup> во всех исследованных системах представляет собой типичный спектр поглощения металлопорфирина. Спектры эмиссии наночастиц в ближнем инфракрасном диапазоне подтверждают, что в них сохраняется типичный для люминесценции ионов Yb<sup>3+</sup> характер: наличие наиболее интенсивной полосы в области 980 нм и появление дополнительных полос в области 925 и 1010 нм. Интенсивность и время жизни люминесценции иона Yb<sup>3+</sup> растут по мере увеличения содержания ТОФО в полимерной матрице при снижении красной флуоресценции свободного основания порфирина в диапазоне 600–720 нм.

**Заключение.** Синтезированы наночастицы на основе лексана — поликарбонатного бисфенольного полимера, с инкорпорированными в него иттербиевыми комплексами ДМЭ ПП IX. Показано, что включение ИКП в полимерную матрицу в присутствии дополнительного комплексообразователя ТОФО способствует увеличению интенсивности и времени жизни (вплоть до 17 мкс) люминесценции Yb<sup>3+</sup> по сравнению со свободным комплексом. Размер синтезированных наночастиц (100–200 нм) предполагает возможность их предпочтительного накопления в опухолевой ткани вследствие проникновения через дефекты эндотелия кровеносных сосудов опухоли.

*К.Е. Широких<sup>1</sup>, Т.А. Федотчева<sup>1</sup>, Н.Л. Шимановский<sup>1</sup>, В.Н. Толкачев<sup>2</sup>, В.М. Ржевников<sup>3</sup>*

#### ПОВЫШЕНИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТЕСТРОЛА АЦЕТАТА ЗА СЧЕТ КОНЬЮГАЦИИ С НАНОЧАСТИЦАМИ МАГГЕМИТА

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва

**Введение.** Повышение избирательности действия противоопухолевых средств и создание таргетных противоопухолевых препаратов является приоритетным направлением в мировой фармакологии. Таргетного действия можно достигнуть путем конъюгации препарата с магнитоуправляемыми наночастицами железа, что позволяет создать локально высокую концентрацию цитостатика. Кроме того, конъюгация с наночастицами железа позволяет миновать трансмембранные белки множественной лекарст-

венной устойчивости, а ионы железа способствуют индукции выработки активных форм кислорода и инициации апоптоза. В данной работе произведена конъюгация наночастиц маггемита с отечественным противоопухолевым соединением цитестрола ацетатом (ЦА) и оценено цитостатическое действие конъюгатов на модели клеток рака шейки матки человека HeLa.

**Цель исследования** — сравнительный анализ цитостатической активности ЦА и его комплексов с наночастицами оксида железа на модели рака шейки матки человека HeLa и действия комплексов на экспрессию митохондриальных белков апоптоза Вах и Bcl-2.

**Материалы и методы.** Цитотоксическую активность соединений после инкубации с клетками в течение 48 ч оценивали методом МТТ по параметру IC<sub>50</sub> — концентрации соединения, вызывающей гибель 50 % клеток. Экспрессию мРНК белков Вах и Bcl-2 определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе BioRad IQ5 с интеркалятором SybrGreen.

**Результаты.** Цитотоксичность конъюгатов ЦА с наночастицами маггемита была в 4,6 раза выше, чем ЦА ( $p < 0,05$ ). Экспрессия проапоптотического белка Вах в клетках HeLa при инкубации с конъюгатами увеличилась в 4,1 раза по сравнению с контролем, а экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 уменьшилась в 22,8 раза. ЦА как самостоятельный препарат увеличивал экспрессию проапоптотического белка Вах в 5,2 раза по сравнению с контролем, экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 снижал в 7,7 раза по сравнению с контролем.

**Заключение.** При конъюгации ЦА с наночастицами маггемита цитотоксичность ЦА возрастает в 4,6 раза. Один из механизмов усиления цитостатического действия связан с увеличением подавления экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2.

*Е.Д. Шишко<sup>1</sup>, А.А. Фильченков<sup>1</sup>, М.П. Завелевич<sup>1</sup>, Д.Ю. Блохин<sup>2</sup>, Н.Ф. Гамалея<sup>1</sup>*

#### ВЛИЯНИЕ ПЛЮРОНИКА F127

#### НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЙКОЗНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА К ФОТОДИНАМИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ *IN VITRO*

<sup>1</sup>ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина;

<sup>2</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

**Введение.** Разработка подходов, направленных на преодоление или снижение устойчивости опухолевых клеток к фотодинамической терапии, в том числе с использованием амфифильных триблоковых сополимеров, ингибирующих выброс противоопухолевых препаратов через АВС-транспортеры, является новым направлением экспериментальной фотодинамической терапии. Ранее мы показали, что клетки Jurkat/A4 с фенотипом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) оказываются более устойчивыми к фотодинамическому воздействию с фотолоном (хлорин е6) по сравнению с клетками исходной линии Jurkat.

**Цель исследования** — анализ цитотоксичности и индукции апоптоза в клетках Jurkat Т-лимфобластного лейкоза человека и сублинии Jurkat/A4 с фенотипом МЛУ при фотодинамическом воздействии с хлорином е6 в сочетании с плюронином F127.