

Результаты. Молекулярное моделирование определило связывание предполагаемого продукта с белком-мишенью AR. На основании этого модификация арильным или гетарильным заместителем тионового фрагмента исходной молекулы улучшит ингибирование. Далее была применена медькатализируемая реакция арилборных кислот с 2-тиогидантоином в присутствии соли меди (II) и органического основания. В ходе выполнения работы были синтезированы и охарактеризованы около 50 соединений. Все полученные соединения были протестированы *in vitro* с использованием МТТ- и МТS-тестов на клеточных линиях рака ПЖ LNCaP (p53+, AR+), PC-3 (p53-, AR-), ЛЭЧ-4.

Заключение. В результате выполнения работы выявлены соединения-лидеры, которые дополнительно тестировались *in vitro* на клеточных линиях Hek293, VA13, MCF-7 и A549. Определена цитотоксичность для соединений-лидеров: значения параметра IC_{50} для замещенного по 3-му положению продукта арилирования, который ориентирован на ингибирование MDM2 и реакцию белка p53, равна 2 μ M (LNCaP) и 8 μ M (PC-3). В то же время активность незамещенного по 3-му положению продукта, ориентированного на ингибирование андрогенового рецептора, составила 70 нМ (LNCaP); на клеточной линии PC-3 цитотоксичность отсутствует. Таким образом были получены соединения с высокой потенциальной противоопухолевой активностью и селективным действием по отношению к AR или P53-MDM2 взаимодействию.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ № 14–34–00017), Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ № 16–33–60166) и программы УМНИК (договор № 8981ГУ/2015).

*Ю. В. Алексеев¹, Г. В. Пономарев², Е. В. Давыдов³,
В. М. Мкртчян⁴, Н. К. Иоаниди¹*

ПРИРОДНЫЙ КОМПЛЕКС ХЛОРИНА E₆ КАК ОСНОВА ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ НОВОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

¹ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», Москва, Россия;

²ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича», Москва, Россия;

³Ветеринарная клиника «Велес-Текстильщики», ФГБОУ ВПО МГУПП, Москва, Россия;

⁴ООО «Ареал», Москва, Россия

Введение. Ранее показано, что гель «Сигринол» (ТС № RU Д-РУ. АЮ18. В. 05307) производства ООО «Ареал» является эффективным фотосенсибилизатором (ФС) для наружного применения в комплексной терапии у пациентов с рядом дерматологических заболеваний. Активное вещество (АВ) данного ФС получено из биоокрасителя, выделенного из люцерны (*Medicago sativa*, L.), и представляет собой полисахаридный комплекс хлорина E₆. При определении порога гемолиза эритроцитов крыс эффективность АВ и его компонентов оказалась сопоставимой с активностью хлорина E₆.

Цель исследования — изучить факторы, определяющие фотодинамический эффект ФС «Сигринол».

Материалы и методы. Метод — высокоэффективная жидкостная хроматография (хроматограф LC-20, Prominence, Япония, хроматографическая колонка PR-18 фирмы «НР», размер 4×250 мм, подвижная фаза — MeOH-H₂O-CF₃COOH (90:10:0,01 о/о), детектор-спектрофотометрический SPD-20A, длина волны — 405 нм). Материалы — биоокраситель Green C3 фирмы «FMC» (пищевая добавка E140). Исследуемое вещество растворяли в воде и добавляли хлористоводородную кислоту до значения pH 3,5–4,5. Выпавший осадок хлорина E₆ промывали водой для удаления остатков хлористоводородной кислоты, высушивали, затем растворяли в растворе меглумина (pH около 9) и хроматографировали. Хроматограмму полученного раствора сравнивали с хроматограммой раствора стандартного образца хлорина E₆ по времени удерживания основных пиков для подтверждения идентичности двух образцов. Дополнительным аргументом для утверждения об идентичности исследуемого соединения и хлорина E₆ являлся электронный спектр поглощения.

Результаты. В процессе хроматографирования исследуемого вещества выделены фракции, содержащие ≈ 10–15 % хлорина E₆ и до 20 % его полисахаридного производного, а также мальтодекстрин. Электронные спектры поглощения хлорина E₆ и его производного совпадали.

Заключение. Установлено, что основными факторами, определяющими фотодинамическую активность действующего вещества препарата «Сигринол» и, соответственно, его эффективность в клинической практике, являются хлорин E₆ и полисахарид хлорина E₆ практически одинаковые по эффективности. Перспективы применения «Сигринола» для флюоресцентной диагностики и, возможно, для фотодинамической терапии в дерматоонкологии требуют дальнейшего изучения.

*Али Хашем¹, И. Д. Гулякин², Л. Л. Николаева^{1,2},
М. В. Дмитриева², Л. А. Король¹, А. П. Полозкова²,
О. Л. Орлова²*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ КРИОПРОТЕКТОРА ПРИ ЛИОФИЛИЗАЦИИ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛОКАРБАЗОЛА — ЛХС-1208

¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Введение. В лаборатории разработки лекарственных форм ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России создана липосомальная лекарственная форма (ЛЛФ) ЛХС-1208. По сравнению с лекарственной формой ЛХС-1208 «лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 9 мг» ЛЛФ ЛХС-1208 обладает большей направленностью и оказывает меньший токсический эффект. Однако ЛЛФ ЛХС-1208 стабильна на протяжении непродолжительного периода времени — в течение 5–6 сут. В связи с этим для увеличения устойчивости и продления срока годности препарата целесообразно применение метода лиофилизации.

Цель исследования — определить оптимальное содержание криопротектора в дисперсии при лиофилизации ЛЛФ ЛХС-1208.