

Материалы и методы. Субстанция ЛХС-1208, синтезированная в лаборатории химического синтеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Компоненты липосомальной мембраны: яичный фосфатидилхолин Е РС S (лецитин) (Lipoid, Германия), холестерин (Sigma, Германия), PEG-2000-DSPE 18:0 (Lipoid, Германия); криопротектор — сахароза ГОСТ 5833–75 (Химмед, Россия). Для оценки влияния концентрации криопротектора в липосомальной дисперсии на качество лиофилизированной ЛЛФ ЛХС-1208 в воду для инъекций, предназначенную для гидратации липидной пленки, добавляли навески сахарозы в молярных соотношениях лецитин: сахароза — 1/2, 1/3, 1/5, 1/7,5 и 1/10. Полученными водными растворами сахарозы гидратировали липидные пленки на 4 разных колбах; образовавшиеся липосомальные дисперсии последовательно пропускали через нейлоновые мембранные фильтры «Pall» N66 с размером пор 1,2, 0,45 и 0,22 мкм (ООО «Палл Евразия», Россия) на экструдере Lipex™ Thermobarrel Extruder 10 мл, дозировали во флаконы по 6 мл и лиофилизировали в камере сублимационной сушки «Edwards Minifast DO. 2» (Ero Electronic S. p. A., Италия). Для ЛЛФ ЛХС-1208 применяли следующий режим лиофилизации липосомальных препаратов: быстрое замораживание на полках сублимационной сушки до температуры -45°C с последующей подачей вакуума и постепенным нагревом полок до температуры $+20^{\circ}\text{C}$ и 3-часовым досушиванием после достижения препаратом температуры $+20^{\circ}\text{C}$. После лиофилизации содержимое флаконов регидратировали очищенной водой, проводили количественное определение содержания препарата на спектрофотометре Cary 100 (Agilent Technologies, Австралия) при длине волны 320 ± 2 нм, анализ среднего диаметра везикул — на приборе Submicron Particle Sizer Nicomp-380 (Particle Sizing Systems, США) и pH дисперсии — на pH-метре HANNA HI 2211 (Hanna Instruments, Румыния).

Результаты. Проведенные исследования показали, что по внешнему виду лиофилизаты ЛЛФ ЛХС-1208 с различным содержанием сахарозы отличались друг от друга. После регидратации лиофилизатов с содержанием криопротектора в соотношениях лецитин: сахароза 1/3 и 1/5 образовалась светло-желтая гомогенная липосомальная дисперсия, без осадка и признаков расслоения, с приемлемым размером везикул (185 ± 10 нм), pH $7,0 \pm 0,5$ и сохранением после лиофилизации исходного количественного содержания ЛХС-1208 в ЛЛФ. При добавлении воды к образцам лиофилизатов ЛЛФ ЛХС-1208, содержащих криопротектор в соотношениях лецитин: сахароза 1/2, 1/7,5 и 1/10, отмечалось нарушение процесса регидратации с образованием густой вязкой массы.

Заключение. Таким образом, для лиофилизации ЛЛФ ЛХС-1208 эффективным криопротектором является сахароза, вводимая на стадии гидратации липидной пленки в молярных соотношениях лецитин: сахароза 1/3.

Н.В. Андропова, Е.М. Трещалина, Ю.А. Борисова, Г.Б. Смирнова, И.Н. Михайлова, С.М. Ситдикова, Н.Т. Райхлин, Е.А. Смирнова, А.А. Лушникова, Д.А. Понкратова

НОВЫЕ МОДЕЛИ ПИГМЕНТИРОВАННОЙ И БЕСПИГМЕНТНОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА С МУТАЦИЯМИ BRAF V600E И NRAS ДЛЯ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРОТИВОМЕЛАНОМНЫХ СРЕДСТВ И КОМБИНАЦИЙ НА ИХ ОСНОВЕ

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

Введение. Разработка новых моделей диссеминированной меланомы кожи человека с молекулярно-генетической мишенью (мутации V600E BRAF и NRAS) для таргетной терапии повышает результативность доклинических исследований *in vivo* новых антимеланомных средств и их комбинаций. Такая возможность реализована благодаря наличию в банке ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России оригинальных линий клеток пигментированной меланомы кожи человека mel Cher с мутацией BRAF V600E и беспигментной mel Rac с мутацией NRAS, адекватных для получения подкожных (п/к) ксенографтов под контролем трансплантационных, морфологических, молекулярно-генетических и химиотерапевтических (чувствительность к вемурафенибу и траметинибу) характеристик.

Цель исследования — получить чувствительные к специфической таргетной терапии п/к ксенографты меланомы кожи человека с терапевтически значимыми мутациями из линий клеток mel Cher и mel Rac.

Материалы и методы. Линии клеток меланомы кожи человека mel Cher и беспигментной меланомы mel Rac получены из коллекции ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, иммунодефицитные мыши-самки Balb/c nude — из банка ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Искомые характеристики моделей *in vivo* определены с помощью методов трансплантационной биологии, световой микроскопии, молекулярной генетики и экспериментальной химиотерапии. Чувствительность к ингибитору BRAF-киназы вемурафенибу и к ингибитору NRAS траметинибу оценена под контролем скорости роста опухоли (V_t/V_0) по значимым для клиники показателям: наличие полной ремиссии (ПР) под контролем рецидивирования.

Результаты. При п/к трансплантации $1,0 \times 10^7$ клеток получены цитологически идентичные с устойчивой кинетикой роста в течение 4–9-го пассажей п/к ксенографты пигментированной меланомы mel Cher и беспигментной mel Rac. Латентная фаза составила для mel Cher 8 дней, для mel Rac — 11 дней, экспоненциальная фаза обеих моделей — 14 дней, стационарная — 24 дня. Чувствительность mel Cher к вемурафенибу в разовой дозе 75 мг/кг 15-дневным курсом доказана короткой ПР с развитием рецидива через 7 дней после отмены. Чувствительность к траметинибу в разовой дозе 0,3 мг/кг 14-кратным курсом доказана длительной ПР в течение 28 дней без развития рецидива.

Заключение. Подкожные ксенографты меланомы кожи человека, полученные из линий клеток пигментированной меланомы кожи человека mel Cher с мутацией V600E BRAF

и беспигментной меланомы *mel Ras* с мутацией *NRAS*, чувствительные к специфической таргетной терапии, адекватны для доклинического изучения направленных на эти мишени новых противомеланомных средств.

Г. Н. Апрышко

**РАЗВИТИЕ БАЗЫ ДАННЫХ
«ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ
ВЕЩЕСТВА, ИЗУЧЕННЫЕ В РОНЦ ИМ.**

Н. Н. БЛОХИНА»

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

В середине 80 гг. прошлого столетия в Институте экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР была начата работа по созданию банка данных по веществам, изучавшимся с целью разработки на их основе новых противоопухолевых лекарств. Результатом этой работы стала компьютерная база данных (БД) «Противоопухолевые отечественные вещества, изученные в РОНЦ им. Н. Н. Блохина», зарегистрированная в 2013 г. в Федеральной службе по интеллектуальной собственности Российской Федерации.

Данная БД непрерывно развивается как информационный ресурс экспериментальной химиотерапии опухолей. Структура БД дополнена новыми полями, содержащими данные, для которых вновь возникла необходимость ввода в БД. Постоянно актуализируется система лингвистического обеспечения БД. Дополнительно к основной программе ISISBASE для обработки данных, в том числе для получения по химической структуре соединений ряда расчетных характеристик, используются отечественный программный комплекс *CheD* (любезно предоставленный сотрудникам ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России разработчиками в лице С. В. Трепалина, ИОХ РАН), лицензионная система *ACDLab*, свободно доступный *online* программный комплекс *ALOGPS*.

Компьютерная БД систематически дополняется новыми данными. В настоящее время в ней содержатся записи о 12300 веществах отечественного происхождения, изучавшихся в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов, из них непосредственно в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России изучались 7860 веществ.

Расширяется использование БД в доэкспериментальном скрининге потенциальных противоопухолевых химических соединений. Первое направление этого использования — создание на основе содержащейся в БД информации обучающих массивов для системы компьютерного прогноза биологической активности *PASS*, созданной в ИОХ РАН, и для разработки новых моделей, способных прогнозировать биологическую активность неизученных соединений по их структуре, совместно с механико-математическим факультетом МГУ.

Средства БД используются при прогнозировании различных биологических свойств по химическим формулам новых реальных и виртуальных соединений как для контроля корректности химических структур перед прогнозированием, так и для представления результатов прогноза. Для 3300 соединений разных химических классов прогно-

зировали противоопухолевую активность и другие фармакологические эффекты, молекулярные механизмы действия. По результатам прогнозирования в качестве перспективных для экспериментального изучения отобраны 178 соединений. Сформированы файлы, в которых содержатся структурные формулы и результаты прогноза в форме, удобной для просмотра и анализа. Результаты передавали авторам для решения вопросов организации синтеза и экспериментального изучения перспективных соединений.

Г. Н. Апрышко, Р. Б. Пугачева, О. В. Горюнова

**КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛОКАРБАЗОЛА**

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

Введение. Использование информационно-компьютерных технологий позволяет до начала экспериментального исследования противоопухолевой активности новых химических соединений получить с определенной степенью вероятности прогноз их возможных фармакологических эффектов и механизмов действия.

Цель исследования — провести компьютерное прогнозирование биологической активности новых соединений класса индолокарбазолов.

Материалы и методы. Объектом исследования служили структурные формулы синтезированных в лаборатории химического синтеза НИИ ЭДито ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России 43 производных индолокарбазола, содержащих различные сахарные или аминокислотные остатки. Для прогнозирования биологической активности использована компьютерная система *PASS*, прогнозирующая 6400 различных видов биологической активности по структурной формуле соединения. Структурные формулы в электронном виде извлекали из регистрационной базы данных ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России и вводили в систему *PASS* в виде файлов формата *MOL* или *SDF*. Результаты прогноза проявления той или иной активности выражаются в виде значений вероятности *Pa*.

Результаты. Для всех протестированных индолокарбазолов получены высокие ($Pa \geq 0,535$) значения вероятности проявления противоопухолевой активности, достигавшие в основном 0,7–0,8. Вероятность проявления цитотоксической активности при этом была низкой. На значимом уровне для большинства соединений прогнозировались иммуномодулирующая и иммуностимулирующая активности. В качестве молекулярных механизмов действия прогнозировалось в основном ингибирование киназ, в частности циклин-зависимой киназы 3.

Заключение. Результаты компьютерного прогнозирования спектра активности индолокарбазолов свидетельствуют о перспективности протестированных соединений как потенциальных противоопухолевых средств нецитотоксического действия. Соединения с высокой вероятностью проявления противоопухолевой активности рекомендованы для дальнейшего экспериментального изучения.