

Г.Н. Апрышко¹, Р.Б. Пугачева¹, К.Р. Матевосян², Д.С. Хачатрян³

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ РАЗНЫХ КЛАССОВ

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия;

³ФГУП «ИРЕА», Москва, Россия

Введение. Использование информационно-компьютерных технологий для доэкспериментального или *in silico* скрининга путем прогнозирования различных свойств и биологической активности по структурным формулам новых соединений позволяют снизить затраты на экспериментальное исследование неактивных веществ.

Цель исследования — провести компьютерное прогнозирование биологической активности новых соединений различных химических классов.

Материалы и методы. Использована компьютерная система PASS, разработанная в Институте биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, прогнозирующая 6400 видов биологической активности на основе сравнения структурных формул новых химических соединений со структурными формулами соединений из обучающего массива, содержащего информацию о строении и активности 313345 изученных ранее химических соединений. Прогноз биологической активности проведен для 3230 новых соединений разных химических классов (пиримидо-пиримидины, пиридо-пиримидины, имидазо-пиримидины, аналоги куркумина, карболины, хиназолы и другие гетероциклы) из коллекции ФГУП «ИРЕА». Подготовленные авторами соединений файлы формата.DB со структурными формулами проверяли путем применения средств программы ISISBASE на корректность представления химических структур и конвертировали в файлы формата.SDF для ввода в систему прогноза. Как перспективные для экспериментального изучения были квалифицированы соединения, для которых получены значения вероятности активности $Pa \geq 0,5$.

Результаты. Для 168 из 2320 соединений получен прогноз проявления противоопухолевой активности с вероятностью $Pa \geq 0,5$. Для 103 соединений получен прогноз проявления противотуберкулезной активности со значимыми значениями вероятности Pa от 0,5 до 0,85. Для одного соединения получена высокая вероятность проявления противовирусной активности $Pa = 0,7461$, для всех остальных соединений вероятность проявления противовирусной активности $Pa \leq 0,5$. При прогнозировании антибактериальной активности ни для одного из протестированных соединений не получено значений вероятности $Pa \geq 0,5$.

Заключение. Результаты компьютерного прогнозирования биологической активности 3230 соединений переданы авторам-химикам в целях использования при выборе соединений для экспериментального изучения фармакологических свойств с учетом их физико-химических свойств и ресурсов, имеющихся в распоряжении исследователей.

Т.П. Артемьева, Д.А. Церковский

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ (ЦИН) II-III СТЕПЕНИ

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, а/г Лесной, Республика Беларусь

Цель исследования — оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) у пациенток с ЦИН II–III степени.

Материалы и методы. В исследование включены 450 пациенток в среднем возрасте ($34,8 \pm 14,9$) лет. Общий статус по шкале Карновского соответствовал 80–100 %. Фотосенсибилизатор фотолон вводили внутривенно в дозе 1,5–2,5 мг/кг. Фотооблучение осуществляли в два этапа через 3–3,5 ч после инфузии фотолон («УПЛ ФДТ», LEMT, Беларусь, $\lambda = (660 \pm 5)$ нм).

1-й этап: облучение эктоцервикса световодом с микролинзой в экспозиционной дозе 100 Дж/см² с мощностью 0,589 Вт в течение 10–35 мин. 2-й этап: внутрисполостное облучение цервикального канала на протяжении всей его длины с помощью катетера с цилиндрическим диффузором в экспозиционных дозах 50–100 Дж/см² с мощностью 0,25 Вт в течение 10–20 мин. Лечение производили под медикаментозным обезболиванием. Методы оценки результатов: клинический и цитологический.

Результаты. После сеанса в зоне фотооблучения имели место отек и гиперемия шейки матки с последующим формированием геморрагического некроза в течение 3–5 дней. Эпителизация раневой поверхности отмечена в течение 5–7 нед после лечения. Полная регрессия, подтвержденная клинически и морфологически, отмечена в 94 % случаев. Сроки наблюдения составили от 3 до 120 мес.

Заключение. ФДТ ЦИН II–III степени является хорошо переносимым и высокоэффективным органосохраняющим методом лечения пациенток с данной патологией.

Е.М. Бакурова

ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ У ОНКОПАЦИЕНТОВ

ДонНМУ им. М. Горького, Донецк, Украина

Введение. Цитостатическая химиотерапия (ХТ), комбинированная химиолучевая терапия, широко применяемые в клинической практике, оказывают токсическое действие на клетки организма. Частота развития анемии составляет 54 %, возрастающая с числом курсов, ухудшая прогноз и эффективность лечения. Последнее связано с нарушением газотранспортной функции, сокращением жизненного цикла эритроцитов на фоне усиления прооксидантных процессов и развития энергодифицита. Дисметаболические процессы в эритроцитах могут стать ранними предикторами данных осложнений, что позволит эффективнее проводить профилактику развития анемии. Глутатионпероксидаза (ГПО) — фермент, инактивирующий перекись водорода H₂O₂ за счет сульфгидрильных групп глутатиона. Известно о протекторной роли внеклеточного аденозина от токсического воздействия перекиси, опосредующей развитие эндотелиальной дисфункции у онкологических пациентов. Важным для газотранспортной функции эритро-

цита является стимуляция аденозином образования 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), облегчающего доставку кислорода в ткани. Контроль за внутрисосудистыми уровнями аденозина и его клеточными эффектами осуществляет аденозиндезаминаза (АДА) — фермент его деградации.

Цель исследования — установить особенности активности ГПО, АДА, содержание 2,3-ДФГ в эритроцитах пациентов с распространенными формами рака различных локализаций.

Материалы и методы. Исследования проводили в эритроцитах крови 28 пациентов раком легких (РЛ), 16 — раком желудка (РЖ), 22 — раком кишечника (РК) T3–4NxM0 стадий до начала адьювантной ХТ. Контроль — 25 человек того же возраста. Спектрофотометрически определяли активность ГПО (по изменению уровней восстановленного глутатиона), АДА (по снижению оптической плотности аденозина), содержание 2,3-ДФГ.

Результаты. По активности ГПО группы пациентов были неоднородны. У 4 пациентов РЛ (14 %), 3 пациентов РЖ (19 %) и 4 — РК (18 %) (всего 11 пациентов, 17 % из общей выборки) ГПО эритроцитов не отличалась от контроля (соответственно $5,30 \pm 0,87$) и $(6,53 \pm 1,13)$ нмоль/мин·мг). У остальных выявлено достоверное снижение активности ГПО эритроцитов ($p < 0,01$), составившей при РЛ $(1,34 \pm 0,77)$ нмоль/мин·мг, при РЖ и РК — $(1,66 \pm 1,20)$ и $(1,73 \pm 1,18)$ нмоль/мин·мг. Параллельно установлено достоверное снижение активности АДА ($p < 0,05$). При РЛ $(93,36 \pm 34,10)$ нмоль/мин·мг (контроль — $(170,64 \pm 24,80)$ нмоль/мин·мг), при РЖ и РК — $(85,32 \pm 35,09)$ и $(128,78 \pm 34,89)$ нмоль/мин·мг. При этом в эритроцитах с дисметаболическими нарушениями регистрировали повышение уровней продукции 2,3-ДФГ ($11,98 \pm 3,16$ по сравнению с контролем $(5,23 \pm 2,22)$ мкмоль/мл, $p < 0,05$). Установленные нарушения метаболизма эритроцитов у пациентов с раком различных локализаций распространенных стадий, вероятно, универсальные. Они указывают на дисфункцию антиоксидантов и избыток H_2O_2 , что ведет к окислению гемоглобина. Также на напряженность транспорта газов указывает низкая активность АДА, способствующая сохранению уровней аденозина и повышенное образование 2,3-ДФГ.

Заключение. Активность ГПО и АДА — маркеры дисфункции эритрона еще на доанемическом этапе.

*А.А. Балакина¹, К.С. Пещерова², Т.С. Ступина¹,
А.Б. Корнев¹, И.А. Якушев³, И.П. Столяров³,
А.А. Терентьев¹*

**ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО
ДЕЙСТВИЯ КАРБОКСИЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ
ПАЛЛАДИЯ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ
АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ЛИГАНДАМИ**

¹ФГБУН Институт проблем химической физики РАН,
Черноголовка, Московская область, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет»,
Иваново, Россия;

³ФГБУН Институт общей и неорганической химии им.
Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия

Введение. Несмотря на бурное развитие и внедрение в клинику множества современных физических, нанотех-

нологических, иммунологических и других подходов для борьбы с онкологическими заболеваниями, химиотерапевтические средства, в том числе на основе металлокомплексных соединений, занимают и будут занимать в обозримом будущем важное место в противоопухолевой терапии. Широко используемые препараты платины имеют ряд негативных побочных эффектов. В этой связи актуальным является поиск новых металлосоодержащих комплексов, обладающих большей противоопухолевой активностью и меньшей токсичностью для нормальных клеток человека.

Цель исследования — изучить механизмы действия ряда новых карбоксилатных комплексов палладия на опухолевые клетки.

Материалы и методы. В работе использовали карбоксилатные комплексы палладия, содержащие в своей структуре в качестве лигандов диметилдипиридин и фенантролин. Эксперименты проводили на линии клеток HeLa (аденокарцинома шейки матки человека) в трехкратной повторности. Цитотоксичность определяли после 72 ч действия соединений с помощью МТТ-теста. Профиль клеточного цикла определяли с помощью метода проточной цитофлуориметрии. Уровень экспрессии генов *p21*, *14-3-3*, *pcna* и *poxa* определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием реакционной смеси qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия) после 12 ч действия комплексов в дозе IC_{50} . Оценку морфологических изменений клеток при действии комплексов проводили с помощью флуоресцентной микроскопии.

Результаты. Проведен синтез образцов структурно различных карбоксилатных комплексов палладия для исследования их активности. Определение доз IC_{50} показало, что изучаемые комплексы обладают цитотоксичностью, близкой к комплексу платины цисплатину. Анализ клеточного цикла при действии исследуемых соединений выявил остановку клеток в G_1 -фазе, а также накопление клеток в области subG1, что говорит об индукции клеточной гибели. Изучение уровня экспрессии проапоптотических генов, а также генов остановки клеточного цикла показало, что комплексы палладия активируют в 6–14 раз экспрессию гена *p21* и в 2 раза экспрессию гена *poxa*.

Заключение. В результате исследования показана высокая эффективность цитотоксического действия карбоксилатных комплексов палладия с гетероциклическими азотсодержащими лигандами на культуре опухолевых клеток, что связано с остановкой клеточного цикла и индукцией клеточной гибели.

*А.А. Барашкин, А.А. Белоглазкина, Г.А. Котовский,
М.А. Кунин, Н.А. Карпов, А.Г. Мажуга, Е.К. Белоглазкина,
Н.В. Зык*

**РАЗРАБОТКА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ —
ИНГИБИТОРОВ БЕЛОК-БЕЛКОВОГО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ P53-MDM2 НА ОСНОВЕ
ДИСПИРОИНДОЛИНОВ**

МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет,
Москва, Россия

Введение. В развитых странах самыми распространенными видами рака являются рак предстательной железы