

ной проблемы — адресная доставка противоопухолевых препаратов. В клетках РПЖ повышена экспрессия простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) по сравнению со здоровыми клетками. Существуют несколько малых молекул, селективно связывающихся с ПСМА.

Цель исследования — синтезировать и охарактеризовать конъюгаты противоопухолевого лекарства «Паклитаксел» с лигандами, специфично связывающиеся с ПСМА. Конъюгаты состояли из трех фрагментов, один из которых обеспечивал селективное связывание с ПСМА (вектор). Этот фрагмент связан с активным веществом (паклитаксел) углеродным линкером, который обеспечивает высвобождение лекарства внутри клетки. Длина линкера варьировала от 5 до 10 атомов углерода. Вектор с линкером соединялись амидным или мочевиным фрагментом.

Материалы и методы. Все полученные вещества охарактеризованы спектроскопией ЯМР ^1H и ^{13}C . Чистота конъюгатов подтверждалась с помощью метода ВЭЖХ/МС. Также конечные соединения протестированы *in vitro* и *in vivo*.

Результаты. Синтезировано пять конъюгатов. Проведены *in vitro* испытания на клеточных линиях РПЖ LNCaP (ПСМА +) и PC3 (ПСМА —). Конъюгаты с амидным сочленением показали токсичность, близкую к паклитакселу, но низкую избирательность по отношению к ПСМА-экспрессирующим клеткам. Также проведены *in vivo* испытания конъюгата с амидным сочленением и 5-атомным линкером. Соединение показало способность ингибировать рост опухоли, сопоставимую с оригинальным препаратом.

Заключение. В результате синтезированы пять конъюгатов, строение которых подтверждено спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрией высокого разрешения. Чистота соединений подтверждена методом ВЭЖХ/МС. Также проведены биологические испытания *in vitro* и *in vivo*.

Ю.В. Береснева¹, Ф.А. Ибрагимов¹, Ш.Н. Мусаева²
**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «СОЯФЛАН»
 НА УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ
 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ
 С ПЕРЕВИВАЕМОЙ ОПУХОЛЬЮ САРКОМА-180**

¹Институт биоорганической химии АН РУз, Ташкент, Узбекистан;

²Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Введение. Применение традиционных методов лечения онкологических заболеваний часто приводит к снижению резистентности организма вследствие побочных реакций из-за образования в организме высокотоксичных продуктов. В Институте биоорганической химии АН РУз получена стандартизированная комбинация полипептидов из сои с молекулярной массой 12,5–79,0 кДа, богатая изофлавонами, — препарат «Сояфлан».

Цель исследования — оценить продолжительность жизни животных с саркомой-180, получавших препарат «Сояфлан», вводимый в монорежиме и в комплексной терапии с 5-фторурацилом (5-ФУ).

Материалы и методы. Трансплантацию солидной опухоли саркома-180 (С-180) производили гомогенатом опу-

холевой ткани в стерильном физиологическом растворе. Противоопухолевая терапия проводилась при моновоздействии (II группа — 5-ФУ, III группа — Сояфлан) и комплексном воздействии терапевтических агентов (IV группа — соевый белок + 5-ФУ). I группа являлась контрольной. 5-ФУ вводили животным-опухоленосителям в дозе 228 мг/кг, внутривентально трехкратно — на 10-й, 12-й и 14-й день после перевивки опухоли [Удуд У.В., 2007]. Сояфлан растворяли в дистиллированной воде и вводили зондом в желудок мышам с саркомой-180 в дозе 75 мг/кг начиная с 10-го дня после перевивки опухоли. Наблюдения проводились в течение 90 дней с момента 1-го терапевтического воздействия. В течение этого периода регистрировался день смерти каждого животного.

Результаты. На момент смерти животных-опухоленосителей Сояфлан, вводимый в монорежиме, вызывал торможение роста опухоли (ТРО) на 35,1 % по массе и на 66,5 % по объему. Терапия, проводимая только 5-ФУ, вызывала ТРО на 98,4 % по массе и на 99,4 % по объему. При введении Сояфлан совместно с 5-ФУ значение ТРО по массе составило 99,5 %, а по объему — 99,8 %. Оценка выживаемости животных-опухоленосителей в данном эксперименте показала, что средняя продолжительность жизни (СПЖ) контрольных животных — $45,7 \pm 2,15$. СПЖ животных пролеченных 5-ФУ при выраженном цитотоксическом действии последнего на опухоль была всего $7,1 \pm 0,25$ дней. Аналогичный показатель отмечался и в IV группе, где 5-ФУ использовался совместно с Сояфлан. Тогда как в группе, где лечение животных-опухоленосителей проводилось только Сояфлан (III группа), СПЖ мышей — $49,2 \pm 6,95$ дней. III группа была единственной, в которой у 12,5 % животных отмечалась выживаемость более 90 дней.

Заключение. Сояфлан, обладая противоопухолевой активностью, способен увеличивать продолжительность жизни животных-опухоленосителей.

*Т.Н. Богатыренко¹, Н.В. Кандалицева²,
 В.Р. Богатыренко¹, Т.Е. Сашенкова¹, Д.В. Мищенко¹*
**СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ФЕНОЛЬНЫЕ
 АНТИОКСИДАНТЫ КАК ХЕМОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ
 ЦИТОСТАТИКОВ И ИХ КОМБИНАЦИЙ**

¹Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия;

²Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия

Введение. Продолжено изучение путей и способов усиления действия противоопухолевых цитостатиков с помощью хемосенсибилизации полифункциональными противовоспалительными соединениями. В предыдущих работах было показано влияние оригинальных полифункциональных соединений из класса нестероидных противовоспалительных веществ (НСПВ). Другим представителем полифункциональных веществ, обладающим противовоспалительным действием, является серосодержащее производное алкилированных фенолов — антиоксидант ТС-13.

Цель исследования — изучить возможную противоопухолевую активность ТС-13 *in vivo* на модели лимфолейкоза

мышей Р-388 и его хемосенсибилизирующую активность в комбинации с известным цитостатиком — циклофосфаном (ЦФ) и донором оксида азота (NO) NaNO_2 .

Материалы и методы. Противоопухолевую активность изучали на лимфолейкозе Р-388 мышей линии BDF1. Критерием эффективности лечения служило увеличение средней продолжительности жизни (СПЖ, %) и ILS, %. Исследуемые соединения вводили внутривентриально: ЦФ (в дозе 20 мг/кг) — двукратно на 1-е и 6-е сутки после перерывки опухоли, ТС-13 и NaNO_2 — ежедневно в течение 7 дней в разных дозах.

Результаты. ТС-13 не проявил антилейкемической активности. Комбинации ЦФ с теми же дозами ТС-13 увеличивали ILS от 20 до 45 % по сравнению с монотерапией ЦФ в зависимости от концентрации ТС-13. Путем модификации метода метронормальной терапии, снижения начальной дозы ЦФ до субтерапевтической — 20 мг/кг и ввода его животным в начале опыта и к концу, но с изменением по времени введения дозы хемосенсибилизаторов были получены интересные результаты. Так, при изменении режима введения ТС-13, когда в 1-е сутки вводили дозу 150 мг/кг, а на 3-е — 6-е сутки по 30 мг/кг, получили увеличение ILS на 55 и 50 % выживших животных. Добавление к этой композиции донора NO (NaNO_2) в дозе 30 мг/кг увеличило ILS на 149 % при 80 % выживших животных.

Заключение. Таким образом, было показано, как и ранее при использовании НСПВ, при монотерапии ТС-13 не проявил противоопухолевую активность, но в комбинации с ЦФ увеличивал продолжительность жизни животных. Добавление к этой композиции донора NO приводило к 80 %-ному выживанию животных.

Л.З. Болиева¹, Ю.М. Букреев², Н.Л. Чебан², И.М. Лученко², В.В. Решетникова², И.Ж. Шубина², А.В. Сергеев²
ФАРМАКОЛОГИЯ И АНТИКАНЦЕРОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИКОПИНА И ПРЕПАРАТА «ТОМАТОЛ»

¹ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, Владикавказ, Россия;

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

Введение. Ликопин (ЛП) является природным каротиноидом и в отличие от бета-каротина не превращается в витамин А, но обладает выраженным противоопухолевым действием.

Цель исследования — оценить острую токсичность ЛП и препарата на его основе «Томатол» (ТОМ) и изучить их антиканцерогенную активность.

Материалы и методы. Опыты по токсикологии проводили на мышах и крысах, а антиканцерогенную активность изучали на крысах-самцах линии Вистер. Опухоли индуцировали N-метил-N-бензилнитрозамином по методике, описанной ранее. Животные опытной группы получали ЛП или ТОМ вместе с кормом в дозе 30 мг/кг 3 раза в неделю на протяжении всего эксперимента. Фармакокинетику ЛП и ТОМ изучали на мышах, крысах и кроликах.

Результаты. ЛП в дозах 1; 2; 10; 20; 40 и 100 мг и ТОМ в дозах, эквивалентных ЛП, при введении *per os* или вну-

трибрюшинно в течение 2 нед не обладали токсическим действием. Препараты не влияли на поведение животных, гематологические показатели и активность печеночных трансаминаз. Систематическое введение ЛП или ТОМ приводило к значительному повышению ЛП в плазме крови и печени, которое сохранялось не менее недели после прекращения эксперимента. Введение ЛП в виде масляного раствора кроликам *per os* в дозе 500 мг приводило к появлению каротиноида в плазме крови через 8 ч в концентрации от 10,8 до 47,7 нг/мл. Через 36 ч после введения ЛП в плазме крови не регистрировался. Благодаря систематическому введению крысам ЛП и ТОМ снижалась на 40–50 % частота возникновения опухолей пищевода, желудка и печени, индуцированных канцерогеном, уменьшался в 2 раза индекс множественности опухолей и удлинялся латентный период их появления. Микроскопический анализ опухолевого материала показал снижение степени малигнизации неопластических образований.

Заключение. ЛП и препарат ТОМ на его основе не являются токсичными и могут рассматриваться как потенциальные средства химиопрофилактики рака.

А.В. Бондаренко, Л. И Корытова, Е.А. Маслюкова, О.В. Корытов, А.Р. Ахтемзянов, Е.М. Обухов
ЛУЧЕВАЯ НАГРУЗКА НА ЛЕВОЕ ЛЕГКОЕ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ)

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Лучевые повреждения нормальных тканей являются неизбежным следствием воздействия ионизирующего излучения. Частота и степень тяжести лучевых повреждений зависят от совокупности многих факторов.

Цель исследования — провести проспективное сравнение трех различных вариантов полного облучения молочной железы (МЖ) с/без включения надключичных и подключичных лимфатических узлов (ЛУ): стандартное положение на спине на свободном дыхании (ССД), стандартное положение на спине с управляемой задержкой дыхания на высоте вдоха (СЗД) и стандартное положение на животе (ЖСД). Оценить влияние различных методик на дозиметрические показатели лучевой нагрузки на левое легкое.

Материалы и методы. В исследование вошли дозиметрические планы лучевой терапии (ЛТ) 20 пациенток РМЖ с левосторонней локализацией.

Для каждого случая были рассчитаны 8 дозиметрических планов на основе 3 серий КТ-сканов (РОД-3Гр, СОДфиз 42Гр — на МЖ; СОДфиз — 39 Гр — на зоны регионарного лимфооттока):

1. ССД с/без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ (план 1/2).
2. ЖСД с использованием prone-board с/без включения подмышечных ЛУ (план 3/4).
3. СЗД (путем использования АВС-устройства) с/без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ (ptv 1 см — план 5/6) и (ptv 0,5 см — план 7/8).

Определены: V25 (α/β 3), V28 (α/β 9), Dmean легкое.

Результаты. Наилучшие показатели V25 (α/β 3), V28 (α/β 9), D_{meanлегкое} получены при применении методики