

*Г.И. Буравченко^{1,2}, Ю.А. Блинова³, Н.Э. Вавилов³,
А.М. Щербаков³, А.Е. Щекотихин^{1,2}*

**ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
7-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИОКСИДА
3-ФЕНИЛ-2-ХИНОКСАЛИНКАРБОНИТРИЛА**

¹ФГБНУ НИИНА им. Г.Ф. Гаузе РАМН, Москва, Россия;

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

³ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Производные 1,4-диоксида хиноксалина селективно ингибируют рост опухолевых клеток в условиях гипоксии (WO 2015167350).

Цель исследования — поиск водорастворимых производных 1,4-диоксида хиноксалина, селективно ингибирующих рост клеток солидных опухолей в условиях гипоксии, и исследование влияния структуры аминогрупп на активность соединений.

Материалы и методы. Серия 7-аминопроизводных 1,4-диоксида 3-фенил-2-хиноксалинкарбонитрила получена замещением галогена в 1,4-диоксиде 3-фенил-7-фтор-2-хиноксалин-карбонитрила при действии различных аминов. Цитотоксическую активность веществ определяли в тесте МТТ на клетках солидных опухолей молочной железы человека MCF-7 и MDA-MB-231 в условиях нормоксии (21 % O₂) и гипоксии (1 % O₂).

Результаты. Ряд новых аминопобудных 1,4-диоксида 3-фенил-2-хиноксалинкарбонитрила обладает хорошей растворимостью в водных средах. Практически все полученные соединения селективно подавляют рост клеток аденокарциномы молочной железы в условиях гипоксии. Активность большинства новых производных в гипоксии была значительно выше, чем у препарата сравнения — тирапазамина.

Заключение. Получена серия новых водорастворимых производных 1,4-диоксида 3-фенил-2-хиноксалинкарбонитрила с высокой активностью в отношении клеток рака молочной железы в гипоксических условиях.

В.М. Бухман, А.А. Николина

ТОКСИЧНОСТЬ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА

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

Введение. Диметилсульфоксид (ДМСО) широко используется в качестве растворителя в готовых лекарственных формах (ЛФ). Некоторые проявления биологической активности ЛФ, в частности токсичность, могут в значительной степени определяться присутствием ДМСО.

Цель исследования. Для более адекватного понимания и правильной оценки получаемых результатов изучения необходим анализ опубликованных литературных данных.

Материалы и методы. Проведен аналитический поиск в базе данных pubmed (1963 — январь 2017), используя следующие поисковые слова: DMSO toxicity.

Результаты. Обнаружено 2697 ссылок. Из них отобрано для углубленного анализа — 364. Можно считать экспериментально доказанным наличие ДМСО-индуцированной токсичности. Основные проявления: нейротоксичность, кардиореспираторная токсичность, аллергенность, эмбриотоксичность. Доказана способность ДМСО модифици-

ровать проявления биологической активности противоопухолевых препаратов.

Заключение. Многие проявления токсичности ЛФ различных препаратов, включая противоопухолевые, могут быть связаны с присутствием ДМСО. Основными путями ослабления или предотвращения ДМСО-индуцированной токсичности являются подходы, с помощью которых содержание ДМСО уменьшается или полностью аннулируется (снижение концентрации разными способами, замена растворителя, синтез новых растворителей, не уступающих ДМСО). В то же время следует учитывать, что ДМСО способен проявлять специфическую терапевтическую активность, в частности усиливать противоопухолевую активность некоторых препаратов.

*И.М. Бушмакина, М.А. Мартынова, Н.А. Шуканова,
А.И. Карпович, М.М. Молчан*

**КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ
ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ПАКЛИТАКСЕЛА**

Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Введение. Паклитаксел используют для лечения ряда злокачественных новообразований. Поскольку паклитаксел гидрофобен, инъекционную форму получают в сочетании с комплексным растворителем, вызывающим гипераллергическую реакцию помимо токсичности субстанции. В то же время известно, что липосомальные лекарственные формы характеризуются сходной терапевтической эффективностью, однако при этом менее токсичны.

Цель исследования — определить оптимальные условия формирования липосомального паклитаксела (ЛП) с учетом особенностей лекарственной субстанции.

Материалы и методы. Униламеллярные липосомы (УЛЛ), содержащие паклитаксел, получали методом ультразвукового диспергирования в забуференном физрастворе, pH 7,4, в атмосфере азота. Концентрацию продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по содержанию образовавшегося малонового диальдегида (МДА) с помощью теста с тиобарбитуровой кислотой (ТБК).

Результаты. ЛП получали из яичного фосфатидилхолина (ЯФХ) и холестерина (ХС) — основные компоненты, активного вещества и минорных составляющих. Оптимальное соотношение ЯФХ и ХС в ЛП составляет 2:1 моль/моль при суммарной концентрации липидов 50 мг/мл суспензии. Паклитаксел вносили в концентрации 2 мг/мл суспензии. Для предотвращения развития ПОЛ вводили DL-α-токоферол из расчета 0,04 мг/мг суммарных липидов. При этом инкорпорирование паклитаксела в УЛЛ составляет 41,0 % от исходного. При исследовании влияния зарядформирующих минорных компонентов использовали в качестве отрицательно заряженного — стеариновую кислоту (СтК), а для формирования положительного заряда применяли цетилтриметиламмоний бромид (ЦТАБ) и стеарилэтаноламид (СЭА). Их вносили в концентрации 0,3 моля. Наиболее эффективно инкорпорировать активное вещество липосомы, содержащие СтК (97,1 % от внесенного в инкубационную смесь). УЛЛ, содержащие ЦТАБ, инкорпорировать паклитаксел до 79,3 %, а СЭА — 48,1 %.