

*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 аминопроводных 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 перексидного 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 %.

По накоплению ТБК-активных продуктов установлено, что УЛЛ с инкорпорированным паклитакселом, содержащие СтК, наиболее стабильны: концентрация МДА в таких наносомах составляет 4,62–4,83 мкМ. Несколько более высокий уровень накопления МДА наблюдается в липосомах, содержащих ЦТАБ, — 5,43–5,56 мкМ. При этом в УЛЛ, содержащих в качестве минорного зарядформирующего компонента СЭА, процессы ПОЛ развиваются очень стремительно: уже в исходном ЛП уровень ТБК-активных продуктов составляет 6,52–7,16 мкМ.

Заключение. Таким образом, наиболее оптимальными условиями получения ЛП является использование ЯФХ и ХС, минорного зарядового компонента — СтК, суммарной концентрации липидов 50 мг/мл суспензии и DL- α -токоферола из расчета 0,04 мг/мг суммарных липидов при внесении паклитаксела в концентрации 2 мг/мл суспензии.

*П.М. Бычковский¹, Т.Л. Юршинович², Д.А. Адамчик²,
Е.Г. Дрепак¹, И.И. Тагиль¹*

ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ОКИСЛЕННОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

¹УП «Унитехпром БГУ», Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение БГУ «НИИ физико-химических проблем», Минск, Республика Беларусь

Цель исследования — получить и оценить *in vitro* противоопухолевую активность полимерных лекарственных форм окисленной бактериальной целлюлозы с включенными цитостатиками (цисплатин, проспидин).

Материалы и методы. В эксперименте использовали салфетки на основе окисленной бактериальной целлюлозы с содержанием карбоксильных групп 9,9 и 23,4 %, обладающих высокой впитывающей способностью (200–400 %). В качестве противоопухолевых веществ использовали цисплатин и проспидин. Количественное определение цисплатина в составе салфеток проводили методом ВЭЖХ (хроматограф Agilent 1200), проспидина — методом элементного анализа. Цитотоксичность макромолекулярных терапевтических систем оценивали в условиях *in vitro* на монослойной культуре опухолевых клеток HeLa. Для контроля были использованы: питательная среда; растворы цисплатина с концентрацией 0,6 и 0,9 мкг/мл, проспидина — 1,0 и 4,8 мг/мл; салфетки с такими же дозами цитостатиков. Продолжительность наблюдения — 48 ч.

Результаты. Проведено комплексное изучение окисления бактериальной целлюлозы в системе оксид азота (IV) — тетрахлорметан, направленное на оптимизацию процесса получения полисахарида с разным содержанием карбоксильных групп (от 1,5 до 24 %) и высокой степенью водопоглощения (100–500 %). Исследованы процессы иммобилизации на окисленной целлюлозе цисплатина и проспидина в зависимости от их концентрации во внешнем растворе, а также времени сорбции. Установлено, что предельное количество цисплатина в фазе окисленной бактериальной целлюлозы в зависимости от степени окисления варьирует в интервале 159–192 мг/г, в то время как для исходной бактериальной целлюлозы это значение составля-

ет 2,4 мг/г. Полученные данные о влиянии образцов с цисплатином и проспидином на рост культуры опухолевых клеток HeLa показывают, что противоопухолевая активность цитостатиков при их иммобилизации на окисленной бактериальной целлюлозе сохраняется на достаточно высоком уровне. По критерию торможения пролиферации опухолевых клеток HeLa образцы модифицированной полимерной матрицы с цисплатином и проспидином близки по активности к нативному цисплатину и проспидину в растворе, что может быть связано с определенной цитотоксичностью самого полимерного носителя вследствие наличия «подкисляющих среду» карбоксильных групп, а также достаточно быстрой скоростью высвобождения ударной дозы цитостатиков в раствор.

Заключение. Получены и экспериментально изучены образцы окисленной бактериальной целлюлозы, содержащие цисплатин и проспидин, обеспечивающие пролонгированный противоопухолевый эффект.

А.А. Вайнсон, В.В. Мещерикова, С.И. Ткачев

РАДИО-ТЕРМОМОДИФИЦИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ, ГЕМЗАРА И ТАКСАНОВ ДЛЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК *IN VITRO*

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

Цель исследования — изучить величину модификации лучевого и гипертермического поражения опухолевых клеток под воздействием трех препаратов: цисплатины, гемзара и паклитаксела, используемых при термолучевой терапии в клинике ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

Материалы и методы. Суспензии клеток линий SCC7 и V-79 подвергали гамма-облучению или/и гипертермическому воздействию (при температуре 42 °С, в течение 30 мин) на фоне введения одного из этих препаратов, после чего определяли величину усиления эффекта по дополнительному снижению клоногенной способности клеток или степени угнетения их роста.

Результаты. Цисплатин (1 мкг/мл, снижает выживаемость клеток на 20 %) усилил поражение клеток гамма-излучением с фактором изменения дозы (ФИД) $\approx 1,4$, в отношении гипертермического воздействия проявил только аддитивность. Гемзар (3 мкг/мл) снизил выживаемость клеток SCC-7 на 15 % и в 1,7 раза (по соотношению равноэффективных доз излучения) усилил их лучевое поражение. Усиление гемзаром поражения клеток после облучения с последующей гипертермией по ФИД достигает 1,8. Паклитаксел (0,068 мкМ, скорость роста клеток SCC7 уменьшается на 20 %) увеличивает эффект облучения в 1,3 раза, а эффект гипертермии — в 1,1 раза.

Заключение. Полученные данные показывают величину превышения аддитивного эффекта для опухолей при совместном применении лучевой/термолучевой терапии на фоне каждого из указанных препаратов. В настоящее время проводится оценка модификации этими препаратами лучевого и термopоражения нормальных клеток человека, в частности фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток.