

трой некротизацией и не зависит от нарушений клеточного цикла.

Заключение. Новые антрафуран-3-карбоксамиды ЛХТА-2251 и ЛХТА-2273 перспективны для углубленного доклинического изучения в качестве «кандидатов» в противоопухолевые препараты.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-33-00908 мол_а.

*Е.А. Волосникова, Л.Р. Лебедев, Г.М. Левагина,
И.Ф. Демин, М.П. Богрянцева, С.Г. Гамалей,
Е.Д. Даниленко*

КОНЬЮГАТЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА С БИФОСФОНАТОМ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА ЛЕЧЕНИЯ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Институт медицинской биотехнологии ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», Бердск, Россия

Введение. Актуальность поиска новых средств и способов лечения злокачественных новообразований, для которых характерна способность к метастазированию, чрезвычайно высока. Среди веществ природного происхождения, обладающих противоопухолевым потенциалом, можно выделить фактор некроза опухоли альфа (ФНО-а). В качестве векторных молекул для направленной доставки ФНО-а в кость могут быть использованы бисфосфонаты, отличающиеся способностью к накоплению в костной ткани и регуляции активности остеокластов/остеобластов.

Цель исследования — разработать методы конъюгирования ФНО-а с бисфосфонатом — алендроновой кислотой (АЛН) для обеспечения тропности белка к костному матриксу.

Материалы и методы. В работе применяли реактивы «Bio-Rad» (США), «Sample» (Япония), «AppliChem» (Германия). Для отработки методов синтеза использован препарат ФНО-а (субстанция) с концентрацией белка 1,95 мг/мл и удельной специфической активностью $2,5 \times 10^8$ МЕ/мг производства ИМБТ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Конъюгаты ФНО-а с АЛН получали путем ковалентного присоединения молекулы АЛН к молекуле ФНО-а 3 способами: через сульфгидрильную, карбоксильную и аминоксигруппу белка с помощью сшивающих агентов разных типов. Исследованы 2 варианта проведения синтеза: в растворе и на твердом носителе.

Результаты. Показано, что при проведении реакции конъюгирования в растворе продукты реакции были гетерогенны. Метод с использованием фиксации активных компонентов на твердой фазе позволил получить конъюгаты высокой степени гомогенности (не более 95,7 %) и стехиометрии, близкой к 1:1. В ходе исследования конъюгатов ФНО-а с АЛН, полученных твердофазным синтезом, показано, что молекулярная масса ФНО-а в составе конъюгатов соответствует молекулярной массе исходного белка ($16,7 \pm 0,3$ кДа). Выход конъюгатов в реакции синтеза на твердой фазе составлял около 90 %. Анализ специфической активности на культуре клеток L929 подтвердил сохранность цитотоксических свойств ФНО-а в составе конъюгатов всех 3 типов (активность конъюгатов — $2,1\text{--}2,2 \times 10^7$ МЕ/мг белка).

Заключение. Представленные данные подтверждают возможность получения конъюгатов ФНО-а с АЛН с повышенной тропностью к матриксу костной ткани для лечения костных метастазов.

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке Минобрнауки России, в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы», Соглашение о предоставлении субсидии от 27.06.2014 № 14.604.21.0061. Уникальный идентификатор прикладных научных исследований (проекта) RFMEFI60414X0061.

*Л.Л. Высоцкая, А.К. Голенков, Е.В. Трифонова,
Т.А. Митина, Ю.Б. Черных, Е.В. Катаева*

ТАРГЕТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НИЛОТИНИБОМ РЕЗИСТЕНТНОГО ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Цель исследования — оценить эффективность лечения нилотинибом (НЛ) — ингибитором тирозинкиназ (ИТК) 2-й линии пациентов с резистентным хроническим миелолейкозом (ХМЛ) по непосредственным результатам.

Материалы и методы. В научный анализ включены 44 пациента ХМЛ, получающих НЛ в суточной дозе 800 мг, из них в хронической фазе (ХФ) — 33 (75 %) пациента, в фазе акселерации (ФА) — 11 (25 %) пациентов, мужчин — 17, женщин — 27. Медиана возраста составила 50 лет (26–73 лет). Медиана длительности заболевания до начала лечения ИТК 1-й линии (иматинибом) (ИМ) была 13,8 мес (1,5–61 мес), медиана предшествующего лечения ИМ — 44,3 мес (6–103 мес). Основная часть (69,2 %) пациентов — с гематологическим рецидивом и цитогенетической резистентностью (58,3 %) к ИМ (Ph-хромосома от 35–100 %). С цитогенетическим рецидивом на фоне лечения ИМ — 30,8 %, с отсутствием молекулярного ответа (МО) при полном цитогенетическом ответе (ПЦО) в течение 84 мес лечения ИМ — 3,8 %, с отсутствием полного гематологического ответа (ПГО) в течение первых 3 мес лечения ИМ — 11,5 % пациентов. Медиана длительности лечения НЛ составила 40,4 мес (3–90,6 мес). Проанализированы непосредственные результаты лечения НЛ — ПГО, ПЦО, частичный цитогенетический ответ (ЧЦО), МО.

Результаты. Через 3 мес после начала лечения НЛ 800 мг/сут ПГО достигнут у 83 % пациентов, у 31 (70,5 %) пациента достигнут большой цитогенетический ответ (БЦО): ПЦО — у 9 (20,5 %) пациентов, ЧЦО — у 22 (50 %). К 12 мес ПЦО составил 64 % у 28 пациентов, к 18 мес — 90 % у 39 пациентов, к 24 мес — 100 %. Большой МО к 12 мес терапии получен у 3 (6,8 %) пациентов, к 18 мес — у 33 (75 %) пациентов, к 24 мес — у 44 (100 %) пациентов. Полный МО получен к 24 мес у 11 (25 %) пациентов. На фоне лечения НЛ прогрессии заболевания до ФА бластного криза не наблюдалось. У 1 пациентки в ХФ отмечалась первичная цитогенетическая и молекулярная резистентность к НЛ, у 5 (11,4 %) пациентов — гематологическая токсичность III степени, у 3 — негематологическая токсичность II–III степени (у 1 пациента — развитие диффузного узлового зоба, у 1 — повышение уровня липазы, у 1 — повыше-

ние уровня печеночных ферментов), в связи с чем терапия НЛ отменена.

Заключение. Наше исследование показало высокую эффективность ИТК 2-й линии (НЛ) в суточной дозе 800 мг в лечении резистентных ХМЛ. После 18 мес терапии уровень ПЦО составляет от 90 до 100 %, большого (полного) МО — от 75 до 100 %.

Р.Г. Геворгиз¹, С.Н. Железнова¹, М.В. Нехорошев¹,

Н.И. Бобко¹, Ю.В. Зозуля², И.П. Уваров²

ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ФУКОКСАНТИНА — МОРСКОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО КАРОТНОИДА

¹ФГБУН ИМБИ им. А.О. Ковалевского, Севастополь, Россия;

²ООО «МикроБиоТехнологии», Новосибирск, Россия

Введение. Фукоксантин (Фк) — один из наиболее распространенных каротиноидов морского происхождения — привлекает внимание своей противоопухолевой активностью, способностью подавлять рост клеток лейкоза человека, подавлять рак простаты и молочной железы. Кроме того, Фк *in vivo* обладает высокой активностью при лечении меланомы, рака печени и рака прямой кишки. Среди многих видов морских водорослей для получения Фк в промышленных масштабах особый интерес представляет морская диатомея *Cylindrotheca closterium*, поскольку содержание Фк в ее биомассе достигает 2 % и более.

Цель исследования — разработать промышленную технологию получения Фк из биомассы, культивируемой *C. closterium*.

Материалы и методы. Фк экстрагировали из биомассы *C. closterium* спиртом. Затем добавляли дистиллированную воду в соотношении 1:2 и отделяли осадок центрифугированием. Процедуру повторяли до полного освобождения от хлорофиллов и других каротиноидов. На последней стадии полученную оранжево-красную фракцию Фк перекристаллизовали из диэтилового эфира — гексана или из хлористого метилена — гексана. Выделившиеся кристаллы Фк промывали гексаном и высушивали в потоке аргона.

Результаты. Кристаллический Фк охарактеризовали методами МС и ЯМР. Соотношение транс- и цисизомеров Фк, полученное после перекристаллизации из диэтилового эфира, составляло 95:4. В то же время после перекристаллизации Фк из хлористого метилена соотношение изомеров составляло 99:0,5. Основные пики масс-спектра — m/z 681.4078 [M+Na]⁺ m/z 659.4272 [M+H]⁺ m/z 641.4172 [MН-18]⁺ — идентичны для Фк. Спектры в ультрафиолетовой и видимой областях (UV–VIS) в метаноле соответствуют all trans Фк и совпадают с литературными данными.

Заключение. Разработана промышленная технология получения кристаллического Фк из биомассы диатомовой водоросли *C. closterium*. Получен 1 г кристаллического Фк, который может быть использован для разработки противоопухолевых препаратов.

А.Р. Гизатуллин, И.В. Выстороп, Н.С. Горячев, С.А. Гончарова, Т.А. Раевская, Н.И. Шкондина, Н.П. Акентьева

ИДЕНТИФИКАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МИШЕНИ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ

ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область, Россия

Введение. Фермент гистондеацетилаза (HDAC) — это молекулярная мишень последнего поколения противораковых препаратов, поскольку он играет важную роль в регуляции экспрессии генов, пролиферации раковых клеток, в развитии опухолей. Ингибиторы HDAC обладают большим потенциалом для лечения онкологических заболеваний. Поэтому разработка ингибиторов HDAC является весьма актуальной в настоящее время.

Цель исследования — синтезировать, идентифицировать молекулярную мишень и исследовать противоопухолевую активность 10 рацемических спироциклических гидроксамовых кислот (ЦГК) 1–10 (производные 1-гидрокси-1,4,8 триазаспиро [4.5] декан-2-она).

Материалы и методы. Для синтеза ЦГК использовали реакции циклоконденсации α-аминогидроксамовых кислот с замещенными γ-пиперидонами (триацетонамином и 1-метилпиперидоном-4). Ингибирование HDAC под действием ЦГК оценивали методом флуоресцентного анализа. Анализ противоопухолевой активности ЦГК *in vivo* проводили методом комбинированной терапии с цисплатином (сРт) и циклофосфаном (ЦФ) на опухолях лейкемии Р-388 и лейкемии L-1210.

Результаты. Впервые синтезированы и исследованы 10 рацемических ЦГК 1–10 (производные 1-гидрокси-1,4,8 триазаспиро [4.5] декан-2-она). Впервые идентифицирована *in vitro* молекулярная мишень ЦГК 1–10. С помощью метода флуоресцентного анализа показано, что добавление ЦГК 1–10 к лизатам клеток рака молочной железы (MDA-MB-231) вызывает ингибирование от 55 до 92 % активности HDAC. Уровень ингибирования является высоким даже в сравнении с трихостатином, который признан известным ингибитором HDAC. Проведенные *in vivo* исследования ЦГК 1–10 в комбинированной терапии с сРт и ЦФ на опухолях лейкемии Р-388 и лейкемии L-1210 показали, что ЦГК обладают выраженной хемосенсибилизирующей противоопухолевой активностью, увеличивают продолжительность жизни животных в 1,5–2 раза. ЦГК 1–10 также проявляли антиметастатический эффект при полихимиотерапии меланомы В-16.

Заключение. ЦГК являются потенциальными препаратами для лечения онкологических заболеваний.

А.Р. Гизатуллин, И.В. Выстороп, Н.С. Горячев, С.А. Гончарова, Т.А. Раевская, Н.И. Шкондина, Т.Р. Приходченко, Н.П. Акентьева

СИНТЕЗ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МИШЕНИ ДЕЙСТВИЯ В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ

ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область, Россия

Введение. Фермент гистондеацетилаза (HDAC, К. Ф. 3.5.1) катализирует удаление ацетильной группы ε-N-