

человека), A-172 (глиобластома человека), PANC-1 (аденокарцинома протоков поджелудочной железы человека), HeLa (аденокарцинома шейки матки человека). Цитотоксичность соединения определяли после 24 и 72 ч действия по методу МТТ-теста. Профиль клеточного цикла изучали методом проточной цитофлуориметрии. Уровень экспрессии генов *p21*, *14-3-3*, *pсna*, *поxa* и *sod2* определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием реакционной смеси qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия) после 12 ч действия комплекса в дозе IC_{50} .

Результаты. Показано, что комплекс ИНК-2 обладает токсичностью для опухолевых клеток всех изученных линий. Наибольшую цитотоксичность исследуемый комплекс проявил на линии A-172 (87 мкМ), а наименьшую — на клетках линии PANC-1 (189 мкМ). Анализ клеточного цикла при действии комплекса ИНК-2 выявил существенное снижение количества клеток в фазах G_1 и G_2/M , а также накопление клеток в области $subG_1$, что говорит об индукции клеточной гибели. В клетках A-172 комплекс ИНК-2 вызывает значительную активацию экспрессии гена остановки клеточного цикла *p21* и проапоптотического гена *поxa*.

Заключение. Показано, что комплекс платины (IV) с лигандами — производными ИНК-2 — оказывает цитотоксическое действие на опухолевые клетки разных типов; самая высокая токсичность показана для клеток глиобластомы A-172. Цитотоксическое действие комплекса ИНК-2 на клетки A-172 сопровождается выраженным изменением клеточного цикла и экспрессии генов, участвующих в регуляции пролиферации и клеточной гибели.

Д.А. Груздев¹, В.О. Устинова¹, А.Ю. Вигоров¹, Г.Л. Левит¹, В.А. Ольшевская², В.П. Краснов¹

ПОЛУЧЕНИЕ КАРБОРАНСОДЕРЖАЩИХ ПСЕВДО-ДИПЕПТИДОВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ, НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия;

²Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

Введение. Производные 1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов (карборанов) представляют интерес в качестве агентов для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) опухолей. Важным путем оптимизации агентов для БНЗТ является введение в их структуру фрагментов природных аминокислот. Известно, что транспорт и биологическая активность хиральных соединений существенно зависят от их пространственной конфигурации и оптической чистоты.

Цель исследования — разработать методы получения дипептидов на основе природных (S) — аминокислот и планарно-хиральных (3-ациламино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил) уксусных кислот.

Материалы и методы. Защищенные псевдо-дипептиды получены исходя из *трет*-бутиловых, метиловых и 1-адамантиловых эфиров (S) — аминокислот (валина, фенилаланина и др.) и рацемических карборансодержащих N-ацил-аминокислот. Показано, что с наибольшим выходом

конденсация протекает при использовании метода смешанных ангидридов. Поскольку исходные N-ациламинокислоты на основе карборана имеют в своей структуре хиральную плоскость, дипептиды на их основе представляют собой смеси диастереомеров. Нами разработаны методы анализа и разделения диастереомерных борсодержащих пептидов, в каждом случае получены индивидуальные стереоизомеры (*de* > 95 % по данным ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР).

Расщепление *трет*-бутиловых эфиров под действием трифторуксусной кислоты позволило получить карборанил-дипептиды со свободной карбоксильной группой. Карборансодержащие N-ациламинокислоты получены в диастереомерно чистом виде (*de* > 95 %). Абсолютная конфигурация всех полученных соединений определена методом рентгеноструктурного анализа.

Результаты. Синтезирован ряд новых C- и N-защищенных псевдо-дипептидов на основе планарно-хиральной борсодержащей аминокислоты. Проведен кислотный гидролиз *трет*-бутиловых эфиров карборанил-дипептидов. Исследованы возможности получения индивидуальных стереоизомеров пептидов, имеющих в структуре остаток карборана.

Заключение. Полученные соединения представляют интерес в качестве потенциальных агентов для БНЗТ, а также полупродуктов в синтезе опухолетропных карборансодержащих олигопептидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 16-33-60122).

Д.А. Груздев¹, Г.Л. Левит¹, В.А. Ольшевская², В.П. Краснов¹ СИНТЕЗ НОВЫХ БОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ (S) — ГЛУТАМИНА И (S) — АСПАРАГИНА КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ БНЗТ ОПУХОЛЕЙ

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия;

²Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

Введение. Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) — важный современный подход к лечению онкологических заболеваний. Метод предусматривает комбинированное использование борсодержащих химических агентов и облучение тепловыми нейтронами. Производные биомолекул, содержащие фрагменты 1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов (карборанов), привлекают к себе пристальное внимание в связи с поиском эффективных агентов для БНЗТ. Известно, что клетки злокачественных новообразований активно утилизируют аминокислоты и соединения на их основе. Производные полифункциональных аминокислот, содержащие фрагмент карборана в боковой цепи и имеющие свободные карбоксильную и аминогруппы в альфа-положении, являются привлекательными соединениями с точки зрения доставки бора внутрь опухолевых клеток.

Цель исследования — получить производные (S) — глутаминовой и (S) — аспарагиновой кислот со свободными функциональными группами в альфа-положении, содержащих остаток карборана в боковой цепи.

Материалы и методы. *Трет*-бутиловые эфиры N-*трет*-бутоксикарбонил (Boc) — (S) — глутамина и Boc- (S) —

аспарагина, содержащие фрагменты карборана в боковой цепи, получены ацилированием 3-аминокарборана альфа-трет-бутиловыми эфирами Вос- (S) — глутаминовой и Вос- (S) — аспарагиновой кислот. Удаление защитных групп в одну стадию позволило получить карборанил- (S) — глутамин и карборанил- (S) — аспарагин в оптически чистом виде, что подтверждено результатами ВЭЖХ анализа на хиральной неподвижной фазе.

Результаты и заключение. Синтезированы производные (S) — глутамина и (S) — аспарагина, содержащие фрагменты карборана в боковой цепи и имеющие свободные амин- и карбоксильную группы в альфа-положении. Новые соединения отличаются высоким содержанием бора (37,5–39,4 % по массе), хорошей растворимостью в водных средах и представляют значительный интерес с точки зрения поиска избирательных агентов для БНЗТ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 16-33-60122).

И.Д. Гулякин¹, Али Хашем², М.В. Дмитриева¹, Л.Л. Николаева^{1,2}, Е.В. Игнатьева¹, Н.А. Дмитричева¹, И.В. Ярцева¹, Л.А. Король²

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛОКАРБАЗОЛА — ЛХС-1208

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

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Введение. В лаборатории разработки лекарственных форм ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России выбран состав и предложена технология получения лиофилизированной липосомальной лекарственной формы (ЛЛЛФ) ЛХС-1208. Для проведения комплекса доклинических исследований наработаны экспериментальные серии ЛЛЛФ ЛХС-1208.

Цель исследования — определить показатели качества для стандартизации ЛЛЛФ ЛХС-1208.

Материалы и методы. Образцы экспериментальных серий ЛЛФ-лио ЛХС-1208. Оборудование: спектрофотометр Cary 100 (Agilent Technologies, Австралия), наносайзер Submicron Particle Sizer Nicomp-380 (Particle Sizing Systems, США), рН-метр HANNA HI 2211 (Hanna Instruments, Румыния), весы аналитические Sartorius 2405 (Sartorius AG, Германия), весы лабораторные AND DL-120 (A&D Company Limited, Япония). Методы: УФ-спектроскопия, тонкослойная хроматография (ТСХ), лазерная спектрометрия, потенциометрия.

Результаты. Для стандартизации ЛЛЛФ ЛХС-1208 выбраны следующие показатели, по которым необходимо контролировать качество препарата после получения и в процессе хранения: описание, регидратируемость, подлинность, размер везикул, рН, количественное определение и однородность дозирования, средняя масса содержимого флакона, потеря в массе при высушивании. ЛЛФ-лио представляет собой сухую пористую массу светло-желтого цвета, при регидратации которой образуется светло-желтая дисперсия. Подлинность препарата подтверждали электронным спектром поглощения, характерным для ЛХС-

1208, и проведением ТСХ-анализа. Размер липосом составил 175–190 нм; рН лиофилизата после регидратации в воде — 6,1–7,1. Содержание ЛХС-1208 во флаконе — 1,8 ± 0,3 мг — определяли методом прямой спектрофотометрии в максимуме поглощения при длине волны 320 ± 2 нм. Установлено, что вспомогательные вещества, входящие в состав ЛЛЛФ, не имеют в этой области собственного поглощения и не влияют на положение аналитического максимума в спектре основного вещества. Относительная ошибка определения не превышает 2,0 %. Средняя масса содержимого флакона находилась в пределах от 1,064 до 1,113 г. Потери в массе при высушивании не превышали 3 %.

Заключение. На основании проведенных исследований выбраны показатели качества для стандартизации ЛЛЛФ ЛХС-1208 и последующей разработки проекта НД.

Н.Н. Гурина¹, Т.С. Егорова¹, С.Г. Фомина¹, Д.В. Новиков¹, Р.Г. Пегов², М.А. Магомедов², В.В. Новиков¹

СВЯЗЬ ЧАСТОТЫ ОБНАРУЖЕНИЯ ИЗОФОРМ МРНК MUC1/X-Z С УРОВНЕМ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ICAM1 В КАРЦИНОМАХ ТОЛСТОЙ КИШКИ

¹Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия;

²Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия

Введение. Исследования модельных линий раковых клеток показали, что гипогликозилирование MUC1 способствует связыванию белка с молекулой клеточной адгезии ICAM1. Взаимодействие MUC1 и ICAM1 опосредует миграцию опухолевых клеток в близлежащие ткани и кровотока с использованием механизмов, сходных с подвижностью клеток иммунной системы.

Цель исследования — сопоставить характер экспрессии изоформ мРНК MUC1 и уровень экспрессии молекулы клеточной адгезии ICAM1 в образцах опухолевых очагов пациентов с раком толстой кишки (РТК).

Материалы и методы. Исследовали 58 образцов опухолевых очагов, полученных после резекции опухоли от пациентов с колоректальным раком, проходивших лечение в ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер». Частоту обнаружения альтернативных форм мРНК в опухолевых очагах пациентов с РТК исследовали методом ОТ-ПЦР. Уровень экспрессии генов MUC1 и ICAM1 определяли методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Нормирование уровней экспрессии проводили относительно мРНК 4 генов домашнего хозяйства: бета-2-микроглобулина, тирозин-3-монооксигеназы, убиквитина С, гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы.

Результаты. Матричная РНК MUC1 обнаружена в 76 % (44 из 58) образцов опухолевых очагов пациентов с РТК, мРНК ICAM1 в 80 % (50 из 58). Корреляционных связей между уровнями экспрессии генов MUC1 и ICAM1 не обнаружено. В опухолевых очагах, позитивных на мРНК MUC1, исследовали частоты обнаружения 9 вариантов сплайсинга мРНК MUC1. мРНК изоформ, относящихся к группе MUC1/A-D, детектировалась в 34 % (15 из 44) опухолевых очагов; мРНК группы MUC1/X-Z выявлены