

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 амино- 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

в 9 % (4 из 44) опухолевых очагов. Присутствие мРНК MUC1-Rep регистрировалось в 39 % (17 из 44) образцов, а мРНК MUC1-Seq детектировалась в 77 % (34 из 44) исследованных образцах опухолей ТК. При сравнении уровней мРНК ICAM1 в опухолевых очагах РТК, содержащих разные альтернативные формы мРНК MUC1, показано, что обнаружение мРНК MUC1/X-Z ассоциировалось с более высоким уровнем мРНК ICAM1 ($p = 0,017$).

Заключение. Представленные данные показывают, что в карциномах ТК обнаружение изоформ с выпадением участков, кодирующих внеклеточный регион MUC1 (MUC1/X-Z), связано с высоким уровнем экспрессии гена ICAM1. Вероятно, белки, кодируемые данными изоформами мРНК, вовлечены в процессы ICAM1-опосредованной подвижности клеток РКТ, метастазирование и прогрессию заболевания.

Д.В. Гусев, А.И. Поляков, Н.Г. Якунина, Т.А. Алиева, Е.Н. Бедрина

[ПИРРОЛО- [2,1-С] [1,4] -БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ — ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ АНАЛОГОВ АНТРАМИЦИНА

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

Введение. 1,4-бензодиазепины, благодаря высокому терапевтическому индексу, низкой токсичности и разнообразной биологической активности, нашли широкое применение в медицине. Противоопухолевая активность среди природных антибиотиков в ряду пирроло- [2,1-с] [1,4] -бензодиазепинов привела к значительному росту интереса к группе этого класса соединений.

Цель исследования — поиск новых противоопухолевых препаратов в ряду 1,4-бензодиазепинов методом компьютерного скрининга и дальнейший синтез перспективных соединений классов пирроло- и пиридо-бензодиазепинов, комплексных соединений палладия и платины.

Материалы и методы. Оценку вероятности проявления фармакологических эффектов, клеточных и молекулярных механизмов, токсических свойств проводили с помощью компьютерной системы прогнозирования спектра биологической активности по химической структуре соединений. Использована система «Prediction of Activity Spectra for Substances», разработанная в Институте биомедицинской химии. Синтез ряда соединений пирроло- [2,1-с] [1,4] -бензодиазепинов с благоприятным прогнозом, имеющих в качестве функциональных производных активные цианидные, карбоксильные группы, осуществлен посредством 5-центральной 4-компонентной азидной реакции Уги, реакций мультикомпонентных конденсаций. Цитотоксическая активность соединений оценена в МТТ-тесте. При доклиническом исследовании соединений, синтезированных в лаборатории химического синтеза НИИ ЭДТО, использованы перевиваемые опухоли мышей из банка опухолевых штаммов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России: лимфоцитарная лейкемия Р-388 и эпидермоидная карцинома легких Льюис (LLC).

Результаты. Создана электронная база данных из 598 структур, из которых выбран ряд химических структур,

для которых с высокой вероятностью (более 70 %) прогнозируется противоопухолевый и противолейкозный эффекты при низкой токсичности. В МТТ-тесте протестированы 26 соединений, цитотоксическую активность проявили 10 соединений. Два соединения испытаны на мышах. При LLC мышей в дозе 50 мг/кг одно соединение проявило противоопухолевый эффект на следующий день после окончания лечения (торможение роста опухоли 65 %, $p < 0,05$). В дозе более 60 мг/кг наблюдалось снижение продолжительности жизни [увеличение продолжительности жизни — (–10) %].

Заключение. По результатам виртуального скрининга для синтеза выбран ряд виртуальных соединений, для которых с высокой вероятностью прогнозируется значимая противоопухолевая активность при низкой вероятности токсического действия. Проведен синтез новых гетероциклических соединений и комплексов металлов с использованием реакций мультикомпонентных конденсаций. Получено более 20 новых пирроло- [2,1-с] [1,4] -бензодиазепинов. На основании полученных данных определен синтетический путь для получения эффективных противоопухолевых препаратов, отвечающих современным требованиям.

Д.Ж. Давыдов¹, Е.А. Морозова², Н.В. Ануфриева², Т.В. Демидкина², В.С. Покровский¹

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ МЕТИОНИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕТИОНИН — ГАММА-ЛИАЗЫ

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

²ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН России, Москва

Введение. Метионин — γ -лиаза (МГЛ) — фермент, катализирующий реакцию γ -элиминирования L-метионина и обладающий антипролиферативной активностью *in vitro* и *in vivo*. Динамика концентрации метионина в плазме крови является одним из наиболее важных фармакодинамических параметров, определяющих противоопухолевую активность МГЛ.

Цель исследования — определить динамику концентрации метионина *in vivo* после однократного введения МГЛ из *C. sporogenes*, *C. freundii*, *C. tetani*.

Материалы и методы. Препараты МГЛ *C. sporogenes*, 80 Ед/мл; МГЛ *C. freundii*, 50 Ед/мл; МГЛ *C. tetani*, 50 Ед/мл, получены и выделены в ФГБУН «ИМБ им. В.А. Энгельгардта» и ФГУП «ГосНИИгенетика». Препараты МГЛ вводили мышам-самкам линий C57Bl6j или DBA2, массой тела 18–23 г. МГЛ вводили внутривенно (в/в), внутрибрюшинно (в/б) и подкожно (п/к) в дозе 500, 1000 или 2000 Ед/кг однократно, кровь у мышей забирали через 10, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, и 10 ч после введения ($n = 3$). Содержание L-метионина в сыворотке крови мышей после введения МГЛ определяли хроматографически (ВЭЖХ).

Результаты. Исходная концентрация метионина в плазме крови составила 16,3 мкМ/л. При введении в/в 500 Ед/кг концентрация метионина снижалась до неопределяемого уровня в течение 10 мин и оставалась на неопределяемом уровне в течение 3 ч у всех мышей после введения МГЛ из *C. tetani* и 6 ч после введения МГЛ из *C. sporogenes*. Для МГЛ из *C. freundii* зафиксирован отсроченный эффект и максимально быстрое восстановление уров-