

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-