

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-

ния метионина. Введение МГЛ в/в в дозе 1000 Ед/кг снижало уровень метионина плазмы крови до неопределимых значений через 10 мин при сохранении неопределяемого уровня в течение 4 ч для МГЛ из *C. sporogenes*, 2 ч для МГЛ из *C. freundii* и *C. tetani*. В первые 2 ч после введения всех препаратов МГЛ концентрации метионина были неопределяемыми. Наиболее быстрое восстановление концентрации метионина после введения продемонстрировано для МГЛ из *C. freundii*. Введение МГЛ в/в из *C. sporogenes* в дозе 2000 Ед/кг также приводило к моментальной элиминации, удалению метионина из плазмы крови и сохранению его концентрации на неопределимом уровне в течение 2 ч. Концентрация менее 5 мкМ/л сохранялась в течение 6 ч. К 10 ч после введения уровень метионина восстановился до 44 % от исходного, 7,25 мкМ/л. Введение МГЛ в/б из *C. sporogenes* 2000 Ед/кг продемонстрировало отсроченное снижение концентрации метионина в плазме крови мышей: минимальная концентрация 2,37 мкМ/л зафиксирована через 6 ч после введения. Концентрация менее 5 мкМ/л достигалась через 2 ч после введения. К 10 ч после введения уровень метионина восстановился до 68 % от исходного, 11,14 мкМ/л. При п/к введении МГЛ из *C. sporogenes* в дозе 2000 Ед/кг в течение первых 2 ч уровень метионина в плазме крови не отличался от исходного, после чего начиналось резкое снижение с максимальным падением после 6 ч до уровня 0,05 мкМ/л и последующим резким восстановлением. К 10 ч после введения уровень метионина восстановился до 66 % от исходного, 10,78 мкМ/л.

Заключение. МГЛ из *C. sporogenes* продемонстрировала существенно более медленный уровень восстановления концентрации метионина ($\alpha = 0,016$, 95 % CI: 0,010–0,022) по сравнению с аналогами — МГЛ из *C. freundii* и *C. tetani*. Период сохраняющейся терапевтически достаточной концентрации метионина < 5 мкМ/л при в/в и в/б введении составил примерно 7 и 5 ч соответственно. МГЛ из *C. sporogenes* обладает наилучшей способностью снижать концентрацию метионина в плазме крови мышей по критериям как длительности снижения, так и его величины. Для изучения противоопухолевого эффекта может быть рекомендован режим многократного введения МГЛ с разовой дозой 2000 Ед/кг при в/в или в/б введении. Для длительного поддержания концентрации метионина в плазме крови < 5 мкМ/л интервал между введениями должен составлять 6–12 ч (при многократном введении возможно увеличение интервала из-за возможной кумуляции эффекта).

Работа поддержана РФФИ (грант № 15-04-03523).

Е. В. Давыдов¹, Ю. В. Алексеев², С. В. Москвин²
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Ветеринарная клиника «Велес-Текстильщики», ФГБОУ ВПО МГУПП, Москва, Россия;

²ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», Москва, Россия

Введение. Одним из ранних осложнений после радикального удаления опухоли молочной железы (ОМЖ) является

обильное выделение лимфы (лимфорея). Ранее замечено, что при проведении предоперационной или интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ) существенно снижалась лимфорея и практически отсутствовала экссудация в области шва.

Цель исследования — оценить влияние ФДТ на лимфорею после радикального удаления ОМЖ.

Материалы и методы. Пациентами были мелкие домашние животные со спонтанно возникшими ОМЖ — собаки ($n = 3$) и кошки ($n = 5$) (животные опытной группы). Биологическое поведение ОМЖ у данных животных наиболее близко к биологическому поведению соответствующих опухолей у человека. ОМЖ в морфологическом отношении представлены дольковым и протоковым раком, признаков регионарного и отдаленного метастазирования при этом не обнаружено. В качестве фотосенсибилизатора использовали фотодитазин (№ ФСР 2012/130043 от 03.02.2012), вводимый внутривенно 0,8–1 мг/кг массы тела, за 2,5–3 ч до лазерного воздействия, со следующими параметрами: длина волны — 660 ± 2 нм, мощность — 1,5 Вт, плотность мощности — 1,5 Вт/см², экспозиция — 2 мин. Предоперационно проводили 1–2 сеанса ФДТ, в зависимости от размера опухоли, либо интраоперационную ФДТ на ложе удаленной опухоли. После радикальной мастэктомии (РМЭ) устанавливался дренаж для лучшего оттока отделяемого. В качестве контроля служили животные, которым проводилась РМЭ без ФДТ ($n = 14$).

Результаты. После РМЭ в опытной группе наблюдалось существенное снижение лимфореи, при этом ранозаживление шло быстрее, чем в контроле. В контрольной группе животных дренаж удаляли на 4–8-й день, в то время как в опытной группе дренаж снимали на 2–4-й день. При этом никаких осложнений, связанных с предоперационным лечением, замечено не было.

Заключение. Таким образом, можно сказать, что ФДТ может применяться для реабилитации и улучшения качества жизни пациентов в послеоперационный период, особенно при обширных хирургических вмешательствах, что имеет перспективы применения в гуманной медицине. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Е. В. Давыдов^{1,2}, М. В. Замятина²

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА «ФОТОСЕНС» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

¹Ветеринарная клиника «Велес-Текстильщики», ФГБОУ ВПО МГУПП, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВПО МГУП, ИВСЭБиПБ кафедра «Ветеринарная медицина», Москва, Россия

Введение. В последнее время растет частота возникновения опухолей кожи, среди которых значительную часть занимает базально-клеточный рак (БКР). Помимо хирургического лечения или лучевой терапии хорошую эффективность при лечении таких новообразований показывает метод фотодинамической терапии (ФДТ), имеющий хороший потенциал для лечения опухолей. В нашем опыте мы использовали ФДТ с применением препарата «Фотосенс». «Фотосенс» — отечественный фотосенсибилизатор (ФС),