

**Цель исследования** — повысить эффективность лечения пациентов с местно-распространенным РПЖ.

**Материалы и методы.** Материалом данного исследования послужила медицинская документация и данные клинического наблюдения за 30 пациентами с гистологически верифицированным местно-распространенным РПЖ, получавшими лечение в «РНЦРХТ» с 2008 по 2016 гг. Впервые лечение проводилось в объеме конформной лучевой терапии на аппарате Elekta Axesse с фракционной дозой 3 Гр № 17 с радиомодификацией регионарной химиотерапией гемцитабином — 1000 мг/м<sup>2</sup> за сутки до начала лучевой терапии.

**Результаты.** По завершении проведенной терапии стабилизация опухолевого процесса достигнута у 15 пациентов, частичная ремиссия — у 7, прогрессирование — у 3, уменьшение болевого синдрома — у 22 пациентов. Медиана выживаемости составила 16 ± 2,5 мес. Гематологические осложнения: лейкопения I–II степени — 2 пациента, анемия I–II степени — 4, тромбоцитопения I–II степени — 6 пациентов.

**Заключение.** Таким образом, данные литературы и собственные наблюдения свидетельствуют о том, что комбинация конформной лучевой терапии и регионарной химиотерапии с использованием гемцитабина 1000 мг/м<sup>2</sup> является эффективным, безопасным и повышающим качество жизни и медиану выживаемости методом лечения пациентов с местно-распространенным РПЖ.

*Л.И. Корытова<sup>1</sup>, Е.А. Маслюкова<sup>1</sup>, Н.Д. Олтаржевская<sup>2</sup>, О.В. Корытов<sup>1</sup>, Т.С. Хлыстова<sup>2</sup>*

**ПРОФИЛАКТИКА ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ МАТЕРИАЛА ГИДРОГЕЛЕВОГО НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ С БЕТУЛИНСОДЕРЖАЩИМ ЭКСТРАКТОМ БЕРЕСТЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Колетекс», Москва, Россия

**Введение.** Одной из постоянных ранних лучевых реакций в лучевой терапии (ЛТ) является эпидермит кожи. Материал гидрогелевый на основе альгината натрия с бетулинсодержащим экстрактом бересты и салфетка на текстильной основе с альгинатом натрия и бетулинсодержащим экстрактом бересты обладают антисептическим, иммуномодулирующим, ранозаживляющим действием и могут использоваться для закрытия поврежденных тканей и местного направленного действия введенных в гидрогели лекарств и биологически активных веществ.

**Цель исследования** — уменьшить число и интенсивность ранних лучевых реакций со стороны кожи.

**Материалы и методы.** У пациенток, перенесших оперативное вмешательство в объеме простой мастэктомии или секторальной резекции в плане адьювантной терапии, проводилась ЛТ в режиме среднего фракционирования, доза за фракцию 3 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 42 Гр (СОДэкв 50 Гр). Исследовательская группа — 20 пациенток, которые в процессе ЛТ обрабатывали кожу мате-

риалом гидрогелевым с альгинатом натрия и бетулинсодержащим экстрактом бересты и использовали салфетки на текстильной основе с альгинатом натрия и бетулинсодержащим экстрактом бересты; контроль — 20 пациенток, которые не обрабатывали кожу.

**Результаты.** В группе контроля в конце ЛТ у 10 пациенток выявлен эпидермит I степени, у 5 — II степени, у 5 пациенток эпидермит отсутствовал. В исследовательской группе эпидермит II степени не установлен, эпидермит I степени выявлен у 8 пациенток, у 12 реакции со стороны кожи отсутствовали. При применении геля и салфеток с бетулинсодержащим экстрактом бересты не было отмечено непереносимости препарата.

**Заключение.** Материал гидрогелевый и салфетки на основе альгината натрия с бетулинсодержащим экстрактом бересты показали себя как средство профилактики ранних лучевых реакций у пациенток с раком молочной железы.

Работа проводилась в рамках выполнения гранта РФФИ № 15-29-04847.

*В.А. Костин<sup>1</sup>, В.А. Золотцев<sup>1</sup>, А.В. Веселовский<sup>1</sup>, А.В. Кузиков<sup>1</sup>, В.В. Шумянцева<sup>1</sup>, Г.Е. Морозевич<sup>1</sup>, М.Г. Завьялова<sup>1</sup>, Р.А. Новиков<sup>2</sup>, Я.В. Ткачев<sup>2</sup>, В.П. Тимофеев<sup>2</sup>, А.Ю. Мишарин<sup>1</sup>*

**АЛСЕВИРОН (2» — {[ (E) — 3β-ГИДРОКСИАНДРОСТ-5-ЕН-17-ИЛИДЕН] МЕТИЛ} -4»,5» — ДИГИДРО-1»,3» — ОКАЗОЛ) — ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КАНДИДАТ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ**

<sup>1</sup>ИБМХ, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ИМБ РАН, Москва, Россия

**Введение.** Многие азотсодержащие производные андрост-16-ена являются ингибиторами 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы (CYP17A1), а один из ингибиторов — 3β-гидрокси-17- (3-пиридил) андроста-5,16-диен (абиратерон) применяется в качестве лекарственного препарата при лечении рака простаты. Проводя исследования в области азотсодержащих производных [17 (20) E]-прегнена, мы пришли к выводу, что эти соединения также способны подавлять каталитическую активность CYP17A1, а ингибиторный эффект 2» — {[ (E) — 3β-гидроксиандрост-5-ен-17-илиден] метил} -4»,5» — дигидро-1»,3» — оксазола (рабочее название «алсевирон») превышал таковой для абиратерона [1–3].

**Цель исследования** — сравнение эффектов алсевирона и абиратерона в экспериментах на рекомбинантном CYP17A1 и в культуре клеток карциномы простаты; разработка лабораторного синтеза алсевирона, позволяющая получать целевой продукт в препаративных количествах; а также привлечение внимания к данной работе специалистов в области разработки и исследования новых лекарств.

**Материалы и методы.** Химический синтез, структурное исследование, молекулярное моделирование, исследование каталитической активности CYP17A1, эксперименты в культуре клеток линий LNCaP и PC-3.

**Результаты.** Разработана оригинальная схема синтеза оксазолиновых производных [17 (20) E]-прегнена из доступного прегненолона. С использованием этой схемы проведен синтез 14 новых соединений, различающихся

структурой стероидного фрагмента. Синтезированные соединения были исследованы на способность ингибировать каталитическую активность СYP17A1 и подавлять рост и пролиферацию клеток карциномы простаты. Наилучшие характеристики выявлены для алсевирона (ингибирование СYP17A1:  $IC_{50} = 0,9 \pm 0,1$  мкМ, подавление роста клеток LNCaP:  $IG_{50} = 5,2$  мкМ и РС-3:  $IG_{50} = 12,7$  мкМ). Оптимизирован 7-стадийный синтез алсевирона, позволяющий получать целевой продукт с суммарным выходом 14–16 %.

**Заключение.** Полученные результаты продемонстрировали высокий фармакологический потенциал алсевирона.

*И.В. Кравченко, А.М. Кипнис, Т.П. Новик, Г.О. Григорян, М.А. Грецкая, Е.В. Литвинова, Е.И. Квасюк*

#### СПОСОБ ПРОМЫШЛЕННОГО ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ФЛУДАРАБИН ФОСФАТ

*РУП «Белмедпрепараты», Минск, Республика Беларусь*

**Введение.** Хронические лимфопролиферативные заболевания (хронические лимфолейкозы) относят к трудно излечимым болезням крови. В начале 90 гг. для их лечения начали использовать ряд препаратов — производных пуриновых нуклеозидов и нуклеотидов, позволивших существенно увеличить число ремиссий и продолжительность жизни пациентов. К таким препаратам относятся флударабин фосфат, клофарабин, лейкладин и появившийся немного позднее неларабин. Использование аналогов пуриновых нуклеозидов, нуклеотидов и в первую очередь флударабин фосфата коренным образом изменило возможности химиотерапии в лечении заболеваний данного профиля. Флударабин фосфат применяется в основном для терапии пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом и неходжкинскими лимфомами. Активным метаболитом флударабин фосфата является его 5' — трифосфат, образующийся в результате последовательного фосфорилирования нуклеозида флударабина (2-F-араА) под действием клеточных киназ. Сам нуклеозид, в свою очередь, образуется в результате количественного дефосфорилирования флударабин фосфата *in vivo* после его внутривенного введения.

**Цель исследования** — возрастающая потребность флударабин фосфата для использования в химиотерапии при лечении онкологических заболеваний послужила стимулом для разработки многочисленных методов его синтеза. С целью промышленного производства флударабин фосфата на РУП «Белмедпрепараты» освоена технология его получения на основе коммерчески доступного нуклеозида 2-F-араА.

**Материалы и методы.** Синтез флударабин фосфата осуществляется путем взаимодействия флударабина с хлоридом фосфора в триметилфосфате, обработкой реакционной смеси льдом и ее последующей нейтрализации раствором гидроксида натрия. Выделение флударабин фосфата производится с помощью хроматографии на катионообменной смоле при контролируемой температуре и последующей кристаллизацией целевого продукта из содержащих его фракций.

**Результаты.** Использование стадии хроматографии на катионите позволяет отделить флударабин фосфат от присутствующих в реакционной смеси побочных при-

месей и получать высококачественный кристаллический продукт без дополнительной очистки.

**Заключение.** Производимая по данной технологии субстанция флударабин фосфат полностью соответствует требованиям фармакопеи. Субстанция зарегистрирована в МЗ РБ и производится на РУП «Белмедпрепараты». На основе полученной фармацевтической субстанции флударабин фосфат на предприятии разработана и внедрена в производство технология получения генерического лекарственного средства «Флударабел, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг» — аналога оригинального препарата «Флудара» (Германия).

#### *И.В. Красногорова<sup>1</sup>, Д.В. Новиков<sup>1</sup>, С.Г. Фомина<sup>1</sup>, Е.Н. Горшкова<sup>1</sup>, М.А. Магомедов<sup>2</sup>, В.В. Новиков<sup>1</sup>* СРАВНЕНИЕ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ FcγRIIIα И FcγRIIIβ ГЕНОВ В РАЗНЫХ ФРАКЦИЯХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

*<sup>1</sup>ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия;*

*<sup>2</sup>ГБУЗ НО «НОКОД», Нижний Новгород, Россия*

**Введение.** Гены иммунного ответа FcγRIIIα и FcγRIIIβ, относящиеся к низкоаффинным Fc-рецепторам, совпадают на 98 %. FcγRIIIα является молекулярным маркером преимущественно натуральных киллеров, а FcγRIIIβ — маркером нейтрофилов, а также ряда других лейкоцитов. Морфофункциональные изменения в иммунной системе в ответ на возникновение бактериальной инфекции зависят от присутствия липополисахарида (ЛПС), являющегося основным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий.

**Цель исследования** — сравнить относительные уровни мРНК FcγRIIIα и FcγRIIIβ генов с количеством клеток в мононуклеарной и нейтрофильной фракциях клеток крови, а также определить их изменения в ответ на присутствие ЛПС.

**Материалы и методы.** В работе использовали мононуклеарную и нейтрофильную фракции клеток периферической крови пациентов с колоректальным раком (КРР). Раздельные уровни мРНК FcγRIIIα и FcγRIIIβ генов определяли с помощью олигонуклеотидных праймеров и зондов методом ОТ-ПЦР с детекцией в реальном времени относительно референтного гена YWHAZ (тирозин-3-монооксигеназа/триптофан-5-монооксигеназа). Выделение различных фракций клеток крови проводили на градиенте плотности фиколл-урографина ( $\rho = 1,116$  и  $\rho = 1,076$ ). Процентное содержание клеток в полученных фракциях оценивали в ходе проведения проточной цитофлуориметрии.

**Результаты.** Процентное отношение гранулярных и негранулярных клеток совпадало с отношением уровней мРНК FcγRIIIα и FcγRIIIβ генов в нейтрофильной фракции клеток. В мононуклеарной фракции также наблюдается совпадение между процентным содержанием клеток и отношением FcγRIIIα/FcγRIIIβ, однако у одного пациента с КРР регистрировалось увеличение уровней мРНК. После инкубации в течение 30 мин в присутствии ЛПС регистрировалось снижение уровня мРНК FcγRIIIα и повышение уровня мРНК FcγRIIIβ гена по сравнению