

структурой стероидного фрагмента. Синтезированные соединения были исследованы на способность ингибировать каталитическую активность CYP17A1 и подавлять рост и пролиферацию клеток карциномы простаты. Наилучшие характеристики выявлены для алсевирона (ингибирование CYP17A1: $IC_{50} = 0,9 \pm 0,1$ мкМ, подавление роста клеток LNCaP: $IG_{50} = 5,2$ мкМ и PC-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. Греция, 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. Красногорова¹, Д.В. Новиков¹, С.Г. Фомина¹, Е.Н. Горшкова¹, М.А. Магомедов², В.В. Новиков¹ СРАВНЕНИЕ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ FcγRIIIα И FcγRIIIβ ГЕНОВ В РАЗНЫХ ФРАКЦИЯХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

¹ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия;

²ГБУЗ 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 олигоспецифичных 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