

с контролем в нейтрофильной и моноклеарной фракциях клеток, что может свидетельствовать об активации генов иммунной системы.

Заключение. Определение уровней экспрессии FcγRIIIa и FcγRIIIβ генов, а также их отношения в моноклеарной и нейтрофильной фракциях клеток с помощью метода ОТ-ПЦР с детекцией в реальном времени является отражением активации клеток иммунной системы. Также в некоторых случаях уровень экспрессии FcγRIIIa и FcγRIIIβ генов совпадает с отношением гранулярных и негранулярных клеток. Однако для подтверждения полученных результатов необходимо увеличение объема исследуемой выборки.

*М.Е. Кукушкин¹, Е.К. Белоглазкина¹, Н.В. Зык¹,
А.Г. Мажуга¹, Е.М. Трещалина²*

ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VIVO* ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ СПИРОИНДОЛИНОВОГО ФРАГМЕНТА

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. В настоящее время актуальной является задача поиска непептидных низкомолекулярных ингибиторов белка MDM2, который, взаимодействуя с белком p53, являющимся опухолевым супрессором, подавляет его активность. В недавних исследованиях установлено, что соединения, содержащие в своей структуре спироиндолиновое ядро, способны эффективно блокировать белок-белковое взаимодействие p53-MDM2. В нашей лаборатории разработан подход к синтезу соединений, в структуре которых имеется жесткий каркас из трех спиро-сочлененных гетероциклов, основой которого является спироиндолиновое ядро, или, иначе говоря, были получены диспироиндолины с весьма ограниченной конформационной подвижностью за счет 2 спироузлов. Таким образом, синтезирована и протестирована *in vitro* большая выборка соединений и определено соединение-лидер, которое исследовалось *in vivo* на модели мышинного лимфолейкоза Р-388, а также на иммунодефицитных мышах на модели колоректального рака человека НСТ-116.

Цель исследования — определить максимально переносимую концентрацию при испытаниях *in vivo*, а также исследование ингибирующего эффекта *in vivo* при различных дозировках исследуемого препарата.

Материалы и методы. Структура полученного соединения-лидера однозначно подтверждена с помощью комплекса физико-химических методов (ЯМР, ИК, масс-спектрометрия, масс-спектрометрией высокого разрешения, рентгеноструктурным анализом), а чистота подтверждена хромато-масс-спектрометрией. Биологическая активность синтезируемых соединений исследовалась стандартным МТТ-тестом на цитотоксичность на клеточных линиях LNCap, PC3, НСТ-116 p53 wt и НСТ p53 (-/-). Для испытаний *in vivo* использовались штаммы опухолей Р-388 и НСТ-116.

Результаты. Определена оптимальная дозировка для испытаний *in vivo* в размере 1000 или 165 мг/кг в пере-

счете на действующее вещество. Торможение роста опухоли на модели мышинного лимфолейкоза наблюдалось вплоть до 92 %, а на модели колоректального рака человека НСТ-116—83 %. По окончании курса лечения резкого увеличения роста опухоли не наблюдалось. На модели Р-388 зафиксировано увеличение продолжительности жизни до 20 %.

Заключение. В рамках данной работы проведено исследование свойств диспиропроизводного соединения-лидера в испытаниях *in vivo*, определены свойства соединения и оценена перспективность дальнейших разработок в этой области.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 16-33-60166.

*Н.Ю. Кульбачевская¹, О.И. Коняева¹, К.В. Лобанов²,
М.А. Жученко², В.М. Бухман¹*

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ПРЕДЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ ДЛЯ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ БИОСИНТЕТИЧЕСКОГО АКАДЕЗИНА

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

²ФГБУ «ГосНИИгенетика», Москва, Россия

Введение. Препарат на основе биосинтетического акадезина (ПБА) признан перспективным кандидатом в препараты широкого терапевтического применения. В настоящий момент он позиционируется для ряда заболеваний, при лечении которых успех терапии зависит от повышения уровня аденозина и активации АМФ-активированной протеинкиназы. Ограничение на использование ПБА накладывается плохая биодоступность препарата, которая обуславливает необходимость его внутривенного введения. ЛАЛ-тест считается сегодня наиболее надежным и перспективным способом проверки потенциальной пирогенности лекарственных средств.

Цель исследования — разработать методику определения содержания бактериальных эндотоксинов (БЭ) в препарате.

Задачи исследования — определить возможность проведения анализа БЭ с помощью ЛАЛ-теста и отработать способ подготовки образца с целью проведения анализа для ПБА.

Материалы и методы. Работу осуществляли с помощью прибора Endo Scan-V Version 4.0 SP3, (Charles River, США), с использованием сертифицированных стандартных картриджей, чувствительностью 5–0,05 ЕЭ/мл в соответствии с требованиями ОФС 42-0062-07. Заявленная чувствительность и качество картриджей подтверждены путем анализа стандартной воды для ЛАЛ-теста. Все разведения испытуемого препарата готовили на воде для ЛАЛ-теста. Вспомогательные материалы, используемые при подготовке и проведении опыта, не содержали бактериальных эндотоксинов в определяемых в тесте количествах и не влияли на ход реакции. Проведены анализы 10 серий ПБА.

Результаты. Расчет предельного содержания бактериальных эндотоксинов для данного препарата проведен на основании планируемой максимальной суточной дозы