

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

Заключение. Определение уровней экспрессии FcγRIIIα и FcγRIIIβ генов, а также их отношения в мононуклеарной 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 FcγRIIIα 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 накладывает 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

препарата для человека, требований ГФ XII и ОФС 42-0062-07. С помощью использования значений пороговой пирогенной дозы для препаратов для парентерального введения (5 ЕЭ/кг/ч) установлено предельное содержание бактериальных эндотоксинов для ПБА — не более 0,38 ЕЭ/мг. Это значение целесообразно рекомендовать для внесения в проект ФСП. По результатам проведенных исследований установлено, что ПБА в разведении 1/200 не ингибирует реакцию. Концентрация БЭ во всех проведенных сериях испытуемого препарата составила менее 0,228 ЕЭ/мг, что ниже рекомендованного для внесения в ФСП значения предельного содержания БЭ — не более 0,38 ЕЭ/мг.

Заключение. Содержание бактериальных эндотоксинов в данном препарате может быть определено с помощью ЛАЛ-теста. Предельное содержание бактериальных эндотоксинов для ПБА — не более 0,38 ЕЭ/мг — целесообразно рекомендовать для внесения в проект ФСП. Препарат может быть проверен в разведении 1/200.

Е.В. Литвинова, Т.М. Ермоленко

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ»

РУП «Белмедпрепараты», Минск, Республика Беларусь

Введение. Разработка и освоение в производстве противоопухолевых препаратов и средств адьювантной химиотерапии злокачественных новообразований начаты на РУП «Белмедпрепараты» в 1994 г. и являются на протяжении более 20 лет приоритетным направлением инновационного развития предприятия.

Цель исследования — обеспечить фармацевтический рынок Республики Беларусь отечественными противоопухолевыми лекарственными средствами в соответствии с международными стандартами качества.

Материалы и методы. Для разработки противоопухолевых препаратов используются фармацевтические субстанции, качество которых соответствует Eur. Ph., USP, BP, что подтверждено документально (DMF, сертификат); производство осуществляется согласно стандартам GMP (Good Manufacturing Practice – Надлежащая производственная практика). Качество вспомогательных веществ также отвечает международным требованиям. РУП «Белмедпрепараты» оснащено современным аналитическим оборудованием, имеет квалифицированные кадры и производственную базу для проведения полного комплекса работ от разработки препаратов до их внедрения в производство.

Результаты. В настоящее время 19 наименований противоопухолевых препаратов производства РУП «Белмедпрепараты» включены в современные протоколы лечения онкологических заболеваний: цитарабин, меркаптопурин, доксорубин, циклофосфан, фотолон, гидроксикарбамид, кладрибин, флударабел, метотрексат, паклитаксел, золедроновая кислота, оксалиплатин, темобел, кальция фолинат, анастрозол, доцетаксел, винорелбин, гемцитабин, темодекс. Эффективность и безопасность противоопухолевых лекарственных средств в сравнении с оригинальными препаратами подтверждена в ходе клинических испытаний. В 2013 г. РУП «Белмедпрепараты» реализован

инвестиционный проект по созданию крупнейшего в СНГ производства противоопухолевых препаратов в форме лиофилизированных порошков для приготовления растворов для инфузий и инъекций, растворов для инъекций, концентратов для приготовления растворов для инфузий во флаконах. Производство сертифицировано на соответствие требованиям GMP.

Заключение. Высокотехнологическое фармацевтическое производство, а также наличие исследовательских лабораторий, оснащенных современным аналитическим оборудованием и имеющих в штате опытных специалистов (технологов, химиков, биологов, биохимиков, фармакологов), обеспечивают выпуск на РУП «Белмедпрепараты» противоопухолевых лекарственных средств, качество которых соответствует оригинальным препаратам.

*М.М. Макаров, Д.А. Гук, В.М. Малинников,
О.О. Красновская, Е.К. Белоглазкина, Н.В. Зык,
А.Г. Мажуга*

БИЯДЕРНЫЕ КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕДИ (II), (I) НА ОСНОВЕ 2-ТИОКСО-ТЕТРАГИДРО-4Н-ИМИДАЗОЛ-4-ОНА: МОДИФИКАЦИЯ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ CU (I) В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

*МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет,
Москва, Россия*

Введение. Открытие цитотоксической активности платиносодержащих препаратов стало началом разработки нового класса противоопухолевых агентов — координационных соединений переходных металлов, уничтожающих раковые клетки путем разрушения структуры ДНК и утраты их способности к делению. Однако ввиду высокой общей токсичности платиновых препаратов в настоящее время ведется поиск новых координационных соединений на основе биогенных металлов, потенциально проявляющих противоопухолевую активность. Ранее в нашей лаборатории были синтезированы биядерные смешанно-валентные комплексы Cu (I, II), содержащие 2-замещенные-5-алкилтиоарилметил-4-имидазолин-4-оны, которые показали высокую цитотоксичность в отношении многих клеточных линий из-за наличия в их структуре связанных атомов Cu (I). Однако в физиологических средах одновалентные комплексы меди быстро окисляются, поэтому в структуру таких соединений должны быть включены фрагменты, стабилизирующие одновалентное состояние меди.

Цель исследования — разработать синтетические подходы к внедрению хиноновых фрагментов в координационные соединения одновалентной меди на основе 2-тиоксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов для их стабилизации в физиологических средах.

Материалы и методы. Структуры полученных соединений были подтверждены комплексом физико-химических методов (спектроскопия ЯМР ¹H, ИК, масс-спектрометрия высокого разрешения).

Результаты. Итог работы — получение ряда новых комплексных соединений одновалентной меди, стабилизированных за счет включения в их структуру хиноновых фрагментов. Кроме того, разработано несколько путей синтеза,