ние уровня печеночных ферментов), в связи с чем терапия НЛ отменена.

Заключение. Наше исследование показало высокую эффективность ИТК 2-й линии (НЛ) в суточной дозе 800 мг в лечении резистентных ХМЛ. После 18 мес терапии уровень ПЦО составляет от 90 до 100 %, большого (полного) МО — от 75 до 100 %.

Р.Г. Геворгиз[1], С.Н. Железнова[1], М.В. Нехорошев[1], Н.И. Бобко[1], Ю.В. Зозуля[2], И.П. Уваров[2]

ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ФУКОКСАНТИНА — МОРСКОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО КАРОТНОИДА

[1]ФГБУН ИМБИ им. А.О. Ковалевского, Севастополь, Россия;
[2]ООО «МикроБиоТехнологии», Новосибирск, Россия

Введение. Фукоксантин (Фк) — один из наиболее распространенных каротиноидов морского происхождения — привлекает внимание своей противоопухолевой активностью, способностью подавлять рост клеток лейкоза человека, подавлять рак простаты и молочной железы. Кроме того, Фк *in vivo* обладает высокой активностью при лечении меланомы, рака печени и рака прямой кишки. Среди многих видов морских водорослей для получения Фк в промышленных масштабах особый интерес представляет морская диатомея *Cylindrotheca closterium,* поскольку содержание Фк в ее биомассе достигает 2 % и более.

Цель исследования — разработать промышленную технологию получения Фк из биомассы, культивируемой *C. closterium*.

Материалы и методы. Фк экстрагировали из биомассы *C. closterium* спиртом. Затем добавляли дистиллированную воду в соотношении 1:2 и отделяли осадок центрифугированием. Процедуру повторяли до полного освобождения от хлорофиллов и других каротиноидов. На последней стадии полученную оранжево-красную фракцию Фк перекристаллизовали из диэтилового эфира — гексана или из хлористого метилена — гексана. Выделившиеся кристаллы Фк промывали гексаном и высушивали в потоке аргона.

Результаты. Кристаллический Фк охарактеризовали методами МС и ЯМР. Соотношение транс- и цисизомеров Фк, полученное после перекристаллизации из диэтилового эфира, составляло 95:4. В то же время после перекристаллизации Фк из хлористого метилена соотношение изомеров составляло 99:0,5. Основные пики масс-спектра — *m/z* 681.4078 $[M+Na]^+$ *m/z* 659.4272 $[M+H]^+$ *m/z* 641.4172 $[MH-18]^+$ — идентичны для Фк. Спектры в ультрафиолетовой и видимой областях (UV–VIS) в метаноле соответствуют all trans Фк и совпадают с литературными данными.

Заключение. Разработана промышленная технология получения кристаллического Фк из биомассы диатомовой водоросли *C. closterium*. Получен 1 г кристаллического Фк, который может быть использован для разработки противоопухолевых препаратов.

А.Р. Гизатуллин, И.В. Выстороп, Н.С. Горячев, С.А. Гончарова, Т.А. Раевская, Н.И. Шкондина, Н.П. Акентьева

ИДЕНТИФИКАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МИШЕНИ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ

ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область, Россия

Введение. Фермент гистондеацетилаза (HDAC) — это молекулярная мишень последнего поколения противораковых препаратов, поскольку он играет важную роль в регуляции экспрессии генов, пролиферации раковых клеток, в развитии опухолей. Ингибиторы HDAC обладают большим потенциалом для лечения онкологических заболеваний. Поэтому разработка ингибиторов HDAC является весьма актуальной в настоящее время.

Цель исследования — синтезировать, идентифицировать молекулярную мишень и исследовать противоопухолевую активность 10 рацемических спироциклических гидроксамовых кислот (ЦГК) 1–10 (производные 1-гидрокси-1,4,8 триазаспиро [4.5] декан-2-она).

Материалы и методы. Для синтеза ЦГК использовали реакции циклоконденсации α-аминогидроксамовых кислот с замещенными γ-пиперидонами (триацетонамином и 1-метилпиперидоном-4). Ингибирование HDAC под действием ЦГК оценивали методом флуоресцентного анализа. Анализ противоопухолевой активности ЦГК *in vivo* проводили методом комбинированной терапии с цисплатином (cPt) и циклофосфаном (ЦФ) на опухолях лейкемии Р-388 и лейкемии L-1210.

Результаты. Впервые синтезированы и исследованы 10 рацемических ЦГК 1–10 (производные 1-гидрокси-1,4,8 триазаспиро [4.5] декан-2-она). Впервые идентифицирована *in vitro* молекулярная мишень ЦГК 1–10. С помощью метода флуоресцентного анализа показано, что добавление ЦГК 1–10 к лизатам клеток рака молочной железы (MDA-MB-231) вызывает ингибирование от 55 до 92 % активности HDAC. Уровень ингибирования является высоким даже в сравнении с трихостатином, который признан известным ингибитором HDAC. Проведенные *in vivo* исследования ЦГК 1–10 в комбинированной терапии с cPt и ЦФ на опухолях лейкемии Р-388 и лейкемии L-1210 показали, что ЦГК обладают выраженной хемосенсибилизирующей противоопухолевой активностью, увеличивают продолжительность жизни животных в 1,5–2 раза. ЦГК 1–10 также проявляли антиметастатический эффект при полихимиотерапии меланомы В-16.

Заключение. ЦГК являются потенциальными препаратами для лечения онкологических заболеваний.

А.Р. Гизатуллин, И.В. Выстороп, Н.С. Горячев, С.А. Гончарова, Т.А. Раевская, Н.И. Шкондина, Т.Р. Приходченко, Н.П. Акентьева

СИНТЕЗ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МИШЕНИ ДЕЙСТВИЯ В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ

ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область, Россия

Введение. Фермент гистондеацетилаза (HDAC, К. Ф. 3.5.1) катализирует удаление ацетильной группы ε-N-