

МАТЕРИАЛЫ XV ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ИМЕНИ А.Ю. БАРЫШНИКОВА «ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ»

А.П. Бер, А.Э. Мачулкин, М.В. Ковальчук,
Н.С. Воробьева, Е.К. Белоглазкина, С.В. Ковалев,
В.Э. Котелянский, А.Г. Мажуга

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ КОНЬЮГАТОВ ПАКЛИТАКСЕЛА НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРА ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО МЕМБРАННОГО АНТИГЕНА ДЛЯ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Введение. В 2012 г. рак предстательной железы являлся 2-м по распространенности злокачественным новообразованием среди мужского населения (1,1 млн новых случаев). Несмотря на большое количество методов лечения заболевания, таких как радикальная простатэктомия, лучевая терапия, гормональная терапия и химиотерапия, проводить эффективное лечение опухолей, имеющих метастазы, в настоящее время не представляется возможным. Кроме того, многие методы обладают широким спектром побочных действий. В качестве одного из решений данной проблемы выступает направленная доставка противоопухолевых препаратов. В клетках рака предстательной железы наблюдается повышенная экспрессия простатического специфического мембранного антигена (ПСА) по сравнению со здоровыми клетками. Существует ряд низкомолекулярных лигандов, обладающих высокой аффинностью к ПСА.

Цель исследования. Разработка конъюгатов противоопухолевого препарата Паклитаксел с рядом лигандов, специфично связывающихся с ПСА. Связь терапевтического агента и лиганда осуществлялась посредством углеродного линкера, который обеспечивает высвобождение лекарства внутри клетки. Часть лигандов содержали п-галогенбензильный замести-

тель при атоме азота лизина. Вектор с линкером соединялись амидным или мочевиным фрагментом. Сшивка противоопухолевого агента и вектора с линкером осуществлялась посредством 1,3-дипилярного циклоприсоединения с образованием 1,4-дизамещенного 1,2,3-триазола.

Материалы и методы. Все полученные вещества были охарактеризованы спектроскопией ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^1H и ^{13}C . Чистота конъюгатов подтверждалась с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрической детекцией (ВЭЖХ/МС). Также конечные соединения были протестированы *in vitro* и *in vivo*.

Результаты. Была синтезирована серия из 11 конъюгатов. Были проведены *in vitro* испытания на клеточных линиях рака предстательной железы LNCaP (ПСА+) и PC3 (ПСА-). Конъюгаты показали токсичность, близкую к паклитакселю, но некоторые из них имеют низкую избирательность по отношению к ПСА-экспрессирующим клеткам. Также были проведены *in vivo* испытания для 2 конъюгатов. Соединения показали способность ингибировать рост опухоли, сопоставимую с оригинальным препаратом.

Заключение. В результате были синтезированы 11 конъюгатов, строение которых подтверждено спектрами ^1H и ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрией высокого разрешения. Чистота соединений была подтверждена методом ВЭЖХ/МС. Также были проведены биологические испытания *in vitro* и *in vivo*.

*Исследование преимущественно выполнено
в МГУ им. М.В. Ломоносова при поддержке
Министерства образования и науки
Российской Федерации (02.G25.31.0219).*