

страфа для тимидинкиназы — маркера пролиферации. Действительно, установлена прямая связь анаболической активности ТФ с уровнями экспрессии Ki-67 в АК (показатель корреляции Спирмена  $\rho = 0,415$ ;  $p < 0,05$ ). В ряде опухолей (преимущественно при раке легкого), где, наоборот, преобладала катаболическая активность ТФ, создавались индивидуальные условия для накопления продуктов реакции — тимина и 2-дезоксидрибозы (стимуляторов ангиогенеза). Между индивидуальными значениями катаболической активности ТФ в этой выборке и уровнями экспрессии CD34 установлена прямая корреляционная связь ( $\rho = 0,668$ ;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Одновременное исследование видов активности ТФ индивидуально в АК различной локализации может служить биохимическим критерием выбора фторпиримидина. Так, АК с высокой анаболической активностью ТФ способны активно метаболизировать 5-ФУ. В то же время преобладание фосфорилазной активности обеспечит трансформацию, эффекты предшественников, например капецитабина. Также может быть показана и антиангиогенная терапия, так как катаболическая активность ТФ коррелирует с активацией ангиогенеза.

*А.А. Балакина, В.А. Мумятова, В.Д. Сень, А.А. Терентьев*  
**ВЛИЯНИЕ АМИНОНИТРОКСИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ (IV) НА ОКСИДАТИВНЫЙ СТАТУС КЛЕТОК ЛИНИИ MCF-7 ПРИ ИНГИБИРОВАНИИ ФУНКЦИЙ БЕЛКА P53**

*ФГБУН ИППХ РАН, Черноголовка, Московская область*

**Введение.** В настоящее время побочные эффекты и высокую токсичность противоопухолевых препаратов платиновой группы связывают с нарушениями про- и антиоксидантного баланса и накоплением активных форм кислорода (АФК). Нитроксильные радикалы являются антиоксидантами и проявляют разнообразную биологическую активность: способны реагировать с активными радикалами, выступать в качестве катализаторов редокс-реакций и миметиков ферментативных систем. В связи с этим актуальным является изучение роли нитроксильных радикалов в составе платина (IV) — нитроксильных комплексов в механизмах противоопухолевого действия.

**Цель исследования** — изучение активности антиоксидантной системы в ответ на действие аминитроксильных комплексов платины различной структуры в условиях подавления функций супрессора опухолей p53.

**Материалы и методы.** Методология работы включает использование культуры клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF-7. Клетки обрабатывали исследуемыми комплексами в присутствии пифитрина- $\alpha$  — ингибитора p53, а затем исследовали экспрессию генов *SOD2*, *GPX1*, *P21* и определяли содержание маркеров окислительного стресса. Экспрессию генов изучали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, восстановленный глутатион определяли по реакции с 5,5'-дителибис(2-нитробензойной кислотой), малоновый диальдегид (МДА) — по реакции с тиобарбитуровой кислотой.

**Результаты.** Показано, что все изученные комплексы вызвали накопление МДА в опухолевых клетках после 12 ч действия. Обнаруженное увеличение показателя в 3–4 раза по сравнению с контролем говорит об индукции обра-

зования АФК и развития окислительного стресса. Выявлено, что комплексы платины (IV) не оказывают существенного влияния на содержание восстановленного глутатиона в опухолевых клетках. Однако ингибирование белка p53 вызывало значительное снижение концентрации глутатиона как в контроле, так и в экспериментальных образцах. Обнаружено, что изученные комплексы индуцировали существенное увеличение экспрессии генов *GPX1*, *SOD2* и *P21*. Подавление функций p53 приводило к значительному снижению экспрессии изученных генов.

**Заключение.** Выявленная взаимосвязь между подавлением функций p53 и изменениями в функционировании антиоксидантной системы говорит о важной роли белка p53 в механизмах клеточного ответа на уровне окислительно-восстановительного баланса при действии аминитроксильных комплексов платины.

*Н.П. Бгатова, И.С. Куликова, Ю.С. Гаврилова, Ю.И. Бородин, В.И. Коненков*

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ, АНГИО- И ЛИМФАНГИОГЕНЕЗА ПРИ ГИПЕРКЕРАТОЗЕ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ НИЖНЕЙ ГУБЫ**

*НИИКЭЛ, Новосибирск*

**Введение.** В последнее время возросла заболеваемость плоскоклеточным раком нижней губы (РНГ). По данным статистики, рак губы диагностируется чаще всего на III–IV стадиях. Неблагоприятный прогноз плоскоклеточного РНГ связан с метастазированием в регионарные лимфатические узлы. Для данной онкопатологии актуальной является ранняя диагностика злокачественного роста, которая позволит избежать травмирующих оперативных вмешательств и возможного метастазирования.

**Цель исследования** — выявление лимфангиогенеза, ангиогенеза и пролиферативной активности клеток при гиперкератозе, плоскоклеточном ороговевающем и неороговевающем РНГ.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 3 группы больных: 1-я группа была представлена 22 пациентами с гиперкератозом нижней губы; 2-я состояла из 15 больных с плоскоклеточным неороговевающим РНГ I стадии (T1N0M0); 3-я группа была образована 34 лицами с плоскоклеточным ороговевающим РНГ I стадии (T1N0M0). Биоптаты нижней губы из очага поражения обрабатывали по стандартной методике для получения парафиновых срезов для иммуногистохимического окрашивания. Для выявления маркеров пролиферации, кровеносных и лимфатических сосудов использовали моноклональные антитела к Ki-67 (Novocastra), CD34, Podoplanin (Monosan), LYVE-1 (Abcam). Оценивали объемную плотность кровеносных и лимфатических сосудов, численную плотность пролиферирующих клеток.

**Результаты.** Наименьшие значения объемной плотности CD34<sup>+</sup>-кровеносных, LYVE-1<sup>+</sup>- и Podoplanin<sup>+</sup>-лимфатических сосудов и численной плотности пролиферирующих клеток (Ki-67<sup>+</sup>-клеток) были выявлены при гиперкератозе (предраке) нижней губы. Было показано, что при неороговевающей форме плоскоклеточного РНГ в опухолевом узле на 88 % больше объемная плотность CD34<sup>+</sup>-кровенос-

ных сосудов по сравнению с ороговевающей формой рака. При обеих формах плоскоклеточного РНГ обнаружена большая выявляемость Podoplanin<sup>+</sup>-лимфатических сосудов по сравнению с LYVE-1<sup>+</sup>-сосудами. При плоскоклеточном неороговевающем РНГ отмечены большие значения объемных плотностей Podoplanin<sup>+</sup>-лимфатических сосудов по сравнению с ороговевающей формой рака. В то же время численная плотность Ki-67<sup>+</sup>-клеток была больше при ороговевающей форме плоскоклеточного РНГ.

**Заключение.** При плоскоклеточном неороговевающем РНГ отмечены большие значения объемных плотностей CD34<sup>+</sup>-кровеносных и Podoplanin<sup>+</sup>-лимфатических сосудов по сравнению с гиперкератозом и ороговевающей формой рака губы, что может быть структурной основой для более выраженной прогрессии опухолевого роста и метастазирования.

*А.Ю. Белик, А.Ю. Рыбкин, Н.С. Горячев,  
И.И. Пархоменко, А.А. Терентьев, Е.А. Хакина,  
О.А. Краевая, П.А. Трошин, А.И. Котельников*

#### **ФОТОДИНАМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ КОВАЛЕНТНЫХ КОНЬЮГАТОВ ФУЛЛЕРЕН – ФЛУОРЕСЦЕИН И ФУЛЛЕРЕН – ЭОЗИН В МОДЕЛЬНОЙ СРЕДЕ И НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК HELa**

*ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область*

**Введение.** Производные фуллерена представляют интерес для применения с точки зрения создания новых препаратов для фотодинамической терапии, так как способны с высоким квантовым выходом (~1) переходить в триплетное состояние и эффективно генерировать синглетный кислород <sup>1</sup>O<sub>2</sub>. Однако эффективность фотодинамического действия фуллеренов ограничивается их слабым поглощением в красной области спектра, наиболее удобной для фотодинамической терапии. Одним из путей решения данной проблемы является создание гибридных диад путем присоединения к фуллерену красителя, эффективно поглощающего в видимой области спектра.

**Цель исследования** – определение фотодинамической активности водорастворимых поликатионной и полианионной диад фуллерен – флуоресцеин, а также полианионной диады фуллерен – эозин.

**Материалы и методы.** Водорастворимые диады и исходные полизамещенные производные фуллерена (ППФ) синтезированы в ИПХФ РАН, структура соединений доказана методами инфракрасной и ультрафиолетовой спектроскопии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса на ядрах <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и электроспрей-масс-спектрометрии. Фотодинамическая активность соединений оценивалась на культуре клеток HeLa по методу МТТ, а также в модельной системе с помощью красителя НСТ. Разработаны методы определения концентрации ППФ и диад в исследуемых системах методом люминесценции и методом спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния.

**Результаты.** Было показано существенное усиление фотодинамической активности диад по сравнению с исходными соединениями как в модельной среде (в 3 раза для диады фуллерен – эозин и в 9 раз для диады фуллерен – флуоресцеин), так и на культуре клеток HeLa (в 3 раза).

Также было отмечено отсутствие темновой токсичности на культуре клеток HeLa как для исходных ППФ, так и для диад в действующих концентрациях вплоть до 2·10<sup>-4</sup> М.

**Заключение.** Наблюдаемые эффекты увеличения фотодинамической активности диад фуллерен – краситель показывают перспективность подобных ковалентных конъюгатов как новых эффективных фотосенсибилизаторов для применения в фотодинамической терапии.

*Исследования поддержаны Программой Президиума РАН № 1 «Наноструктуры: физика, химия, биология, основы технологий» и грантом РФФИ № 16-34-01156 мол\_а.*

*А.А. Белоглазкина, А.А. Барашкин, А.Г. Мажуга,  
Е.К. Белоглазкина, Н.В. Зык*

#### **ИМИДАЗОЛ-4-ОНЫ И ИХ ДИСПИРОПРОИЗВОДНЫЕ – НОВЫЙ КЛАСС ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ**

*Химический факультет ФГБОУ ВО  
«МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва*

**Введение.** Онкологические заболевания уносят огромное число человеческих жизней и занимают 2-е место по смертности после сердечно-сосудистой патологии. Ежегодно в мире умирают от онкологических заболеваний более 70 млн человек. Лечение и диагностика этих заболеваний являются одними из наиболее важных направлений современной медицины. Последние 15 лет наблюдается повышенный интерес к поиску непептидных низкомолекулярных соединений, способных препятствовать взаимодействию клеточных белков p53 – MDM2. Белок p53 – опухолевый супрессор, играющий важную роль в жизненном цикле клетки и апоптозе, а MDM2 является его эндогенным ингибитором. Если заблокировать взаимодействие этих белков, то высвобождающийся p53 активирует процесс разрушения опухоли, что является новым направлением в терапии онкологических заболеваний.

**Цель исследования** – разработка перспективного класса ингибиторов белков p53 – MDM2 в качестве новых не пептидных низкомолекулярных противоопухолевых препаратов.

**Материалы и методы.** Для синтеза целевых диспирозоидов использованы доступные саркозин и изатин, а кроме того, производные N, O-содержащих гетероциклических соединений, также легко синтезируемые с высоким выходом в 1–2 синтетические стадии, исходя из коммерчески доступных препаратов. Структуры полученных соединений однозначно установлены с помощью комплекса физико-химических методов (ядерный магнитный резонанс, инфракрасная масс-спектрометрия, элементный анализ, в случае необходимости – рентгеноспектральный анализ). Биологическая активность синтезируемых соединений определена в стандартном МТТ-тесте на цитотоксичность на клеточных линиях LNCap, PC3, НСТ p53<sup>(+/+)</sup> и НСТ p53<sup>(-/-)</sup>.

**Результаты.** Разработаны синтетические подходы к созданию диспирозоидов на основе различных гетероциклических производных, а именно: 2-тиогидантоинов, их S-алкилированных производных, гидантоинов и оксазолонов. Получена библиотека соединений с различными