

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

Заключение. При плоскоклеточном неороговевающем РНГ отмечены большие значения объемных плотностей CD34⁺-кровеносных и Podoplanin⁺-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 ¹O₂. 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 ¹H и ¹³C 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 2·10⁻⁴ 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 диспирозоединений 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^(+/+) и НСТ p53^(-/-).

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

заместителями, которая была исследована на цитотоксичность на клеточных линиях LNCap, PC3, HCT p53^(+/+) и HCT p53^(-/-), а также на клеточной линии нормальных фибробластов легкого эмбриона человека. Для одного из соединений-лидеров было произведено разделение на хиральной колонке с выделением двух энантиомеров, один из которых показал высокую цитотоксичность. Для данных соединений также были исследованы механизмы гибели клетки и проникновения веществ в клетку.

Заключение. В рамках данной работы получена библиотека диспиропроизводных на основе гетероциклических соединений различных классов, проведено ее биотестирование. На основании связи «структуры – активность» выявлено соединение-лидер.

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

Ю.А. Белый, А.В. Терещенко

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА СКЛЕРАЛЬНОГО ЛОЖА ПОСЛЕ ЭНДОРЕЗЕКЦИИ ВНУТРИГЛАЗНОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ

Калужский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Введение. Эндорезекция внутриглазного новообразования до недавнего времени как метод лечения оспаривалась из-за возможности обсеменения опухолевыми клетками, а также вероятности системной диссеминации. Сегодня она начинает использоваться все чаще и чаще в комбинации с брахитерапией, термотерапией, фотодинамической терапией. Однако полностью риск обсеменения и диссеминации исключить невозможно. Поэтому актуальным является поиск методов обработки склерального ложа после эндорезекции внутриглазного новообразования.

Цель исследования – разработка методики обработки склерального ложа после эндорезекции внутриглазного новообразования с применением фотодинамического воздействия.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 3 пациента в возрасте от 56 до 64 лет, которые поступили в клинику с подозрением на наличие внутриглазного новообразования. При обследовании у всех пациентов была диагностирована меланома хориоидеи (МХ) (Т3N0M0). Диагноз был подтвержден при проведении флуоресцентной ангиографии глазного дна и ультразвукового В-сканирования. Новообразования во всех случаях локализовались в заднем полюсе глаза; размеры основания составляли от 13 × 15 мм и более, высота – более 8 мм. Острота зрения – неправильная светопроекция. Для исключения риска обсеменения и диссеминации во всех случаях после удаления внутриглазного новообразования пациентам была проведена обработка склерального ложа с использованием фотодинамического воздействия. Техника операции: после эндорезекции внутриглазного новообразования на поверхность склерального ложа наносили фотосенсибилизирующий гель, содержащий фотосенсибилизатор хлоринового ряда, и в воздушной среде осуществляли интраокулярное фотодинамическое воздействие по всей поверхности склерального ложа с захватом окружающих тканей на 1,5 мм.

Результаты. С учетом центральной локализации опухоли острота зрения после операции у пациентов не из-

менилась. В отдаленном послеоперационном периоде (от 1 до 2 лет) при осмотре глазного дна во всех 3 случаях на месте удаленной МХ определялась хирургическая каллоба хориоидеи без признаков пигментации по всему склеральному ложу и периферии. Рецидивов новообразований и отдаленных метастазов ни в одном случае выявлено не было.

Заключение. Вопрос лечения внутриглазных новообразований больших размеров, локализующихся в заднем полюсе глаза, был и остается спорным. По нашему мнению, внедрение новых технологий витреоретинальной хирургии, а также разработка интраокулярных способов, направленных на разрушение опухолевой ткани и снижение риска диссеминации и метастазирования, делает перспективным и обнадеживающим применение органосохраняющих методов лечения данной патологии.

Е.В. Белянина, М.В. Болотникова, М.В. Лыков ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ОБЪЕКТИВНОСТИ ИЗМЕРЕНИЯ КАРРАГИНАН–ИНДУЦИРОВАННОГО ОТЕКА У КРЫС ООО «МБЦ «Генериум», Москва

Введение. Модель каррагинан-индуцированного отека (КИО) является классической моделью *in vivo* для оценки терапевтической эффективности противовоспалительных лекарственных препаратов. В основе патогенеза КИО лежит острое экссудативное воспаление, в котором важную роль играют нарушения микроциркуляции. При этом используемые методы оценки выраженности отека (например, взвешивание ампутированной отечной лапы) не обладают высокой достоверностью. К одному из современных методов исследования, позволяющему оценить состояние микроциркуляторного русла на тканевом уровне, относится лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ).

Цель исследования – оценка выраженности КИО у крыс по микроциркуляции с использованием ЛДФ.

Материалы и методы. Исследование проведено на 20 аутобредных самцах крыс Sprague Dawley массой тела 200–210 г; 1-я группа ($n = 10$) – контрольная, 2-я ($n = 10$) – опытная. Животных содержали в соответствии с установленными международными нормами. При воспроизведении модели КИО в левую лапу крыс обеих групп субплантарно под подошвенный апоневроз вводили 1 % раствор каррагинана в объеме 100 мкл. Животным 2-й группы после инъекции каррагинана внутримышечно вводили диклофенак в объеме 50 мкл (доза 3 мг/кг). Микроциркуляцию у крыс регистрировали до введения каррагинана и к 5, 10, 30, 60 и 180-й минутам после введения каррагинана в области подошвенного апоневроза (в 3 точках) с помощью ЛДФ-датчика аппарата MP150 (БИОРАС, США). Одновременно на сроке 3 ч определяли отек стандартным способом (взвешивание лапок). Анализ ЛДФ-грамм и расчет параметра микроциркуляции проводили с использованием программного обеспечения AcqKnowledge (БИОРАС, США).

Результаты. Капиллярный кровоток у животных 1-й и 2-й групп до инъекции каррагинана составил $26,5 \pm 0,8$ TRU (мл/мин на 100 г ткани). После инъекции каррагинана к 5-й минуте отмечено снижение микроциркуляции –