

на фуллерен. Осуществлено ковалентное присоединение к производным фуллерена красителей флуоресцеина, эозина, противоопухолевого антибиотика рубоксила и других красителей. Методами стационарной и кинетической спектрофлуориметрии показано, что при возбуждении красителя в составе гибридной структуры в синглетное возбужденное состояние происходит эффективный перенос возбуждения или электрона с красителя на фуллерен с последующей генерацией активных форм кислорода. Фотодинамическая активность гибридных структур исследовалась в водных растворах и в структуре липосом по влиянию на дезоксирибонуклеиновую кислоту и клеточные культуры.

**Результаты и выводы.** Показано, что объединение в одну гибридную структуру красителя и фуллерена позволяет повысить фотодинамическую активность традиционных красителей в 5–50 раз или использовать красители, возбуждаемые только в синглетное состояние, что значительно расширяет возможности поиска оптимальных красителей для создания высокоэффективных фотосенсибилизаторов нового поколения.

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

*О.О. Красновская, В.М. Герасимов, Т.В. Иванишин, Ю.В. Федоров, А.Г. Мажуга, Е.К. Белоглазкина, Д.А. Скворцов, М.Э. Рубцова, О.А. Донцова, Н.В. Зык*  
**НОВЫЕ КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ СО (II), CU (I, II) НА ОСНОВЕ ИМИДАЗОЛИН-4-ОНОВ, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

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

**Введение.** Открытие цисплатина в 1965 г. положило начало широкому спектру исследований антипролиферативных свойств металлосодержащих координационных соединений. Измененный метаболизм опухолевых клеток и накопление ионов меди по сравнению со здоровыми тканями являются основой для разработки координационных соединений меди с антипролиферативной активностью. Координационные соединения Со, основного компонента витамина В<sub>12</sub>, также представляются перспективными для разработки новых химиотерапевтических агентов.

**Цель исследования** – синтез координационных соединений Со (II), Cu (II) на основе 2-тиогидантоинов, 2-алкилтиоимидазолов, обладающих противоопухолевой активностью.

**Материалы и методы:** реактивы Sigma Aldrich, ядерный магнитный резонанс, масс-спектрокопия, инфракрасная спектрокопия, электрофорез в агарозном геле, МТТ-тест, конфокальная микроскопия, TUNEL, проточная цитометрия.

**Результаты.** Были получены серии лигандов и соответствующих координационных соединений Cu (I, II), Со (II), на основе 2-тиогидантоинов, 2-алкилтиоимидазолов, обладающих цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам НЕК-293, MCF-7, SiHa. Исследовано соотношение структура – цитотоксичность полученных лигандов и координационных соединений. Показана способность смешанновалентных координационных соединений Cu (II),

Cu (I) накапливаться в клеточном ядре. Впервые получены лиганды на основе производных 2-алкилтио-5-(пиридилметил)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-онов, содержащие фрагменты биотина и углеводов. Данные соединения являются перспективными в качестве векторных лигандов для направленной доставки в опухолевые клетки печени и молочной железы.

**Заключение.** В результате данной работы синтезированы перспективные координационные соединения Cu (II), Cu (I) на основе 2-тиогидантоинов, 2-алкилтиоимидазолов, обладающих противоопухолевой активностью, сравнимой с используемыми в клинической практике аналогами.

*Авторы выражают благодарность Российскому научному фонду за поддержку исследований.*

*Н.В. Красногорова<sup>1</sup>, Ю.Д. Хромина<sup>1</sup>, Д.В. Новиков<sup>1</sup>, С.Г. Фомина<sup>1</sup>, Н.Н. Гурина<sup>1</sup>, А.В. Алясова<sup>2</sup>, П.А. Будай<sup>3</sup>, В.В. Новиков<sup>1</sup>*

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ МАТРИЧНОЙ РИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ ГЕНОВ FcγRIIIα И FcγRIIIβ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**

*<sup>1</sup>ФГАУ ВО «ННГУ им. Н.И. Лобачевского»,*

*Нижний Новгород;*

*<sup>2</sup>ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, Нижний Новгород;*

*<sup>3</sup>ГБУЗ НО НОКОД, Нижний Новгород*

**Введение.** Низкоаффинный рецептор FcγRIII представлен 2 генами: FcγRIIIα и FcγRIIIβ, которые являются паралогичными и идентичны на 98 %. Известно, что уровень белка CD16 изменяется в сыворотке крови при онкологических заболеваниях и может служить важным прогностическим показателем при мониторинге этих патологий. Однако особенности изменений уровней экспрессии генов FcγRIIIα и FcγRIIIβ являются мало изученными, и остается непонятным, какой из генов вносит вклад в повышение сывороточного уровня растворимого CD16 у больных колоректальным раком (КРР).

**Цель исследования** – сравнение уровней экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) генов FcγRIIIα и FcγRIIIβ у больных КРР.

**Материалы и методы.** В работе использовали периферическую кровь 23 больных КРР и 24 здоровых лиц. С помощью специфичных праймеров проводили раздельное определение уровней мРНК генов FcγRIIIα и FcγRIIIβ методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией с детекцией в реальном времени относительно референтного гена UBC с красителем Cy5 и гасителем RTQ2.

**Результаты.** Установлено, что как у здоровых лиц, так и у больных КРР уровень мРНК FcγRIIIα превышал уровень мРНК FcγRIIIβ в 3,3 и 2,8 раза соответственно. При этом у больных КРР в периферической крови наблюдалось снижение уровня мРНК FcγRIIIα и повышение уровня мРНК FcγRIIIβ ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми лицами. В исследуемой группе 16 пациентов получали полихимиотерапию. После лечения у больных КРР наблюдалось повышение средних значений уровней мРНК FcγRIIIα в 1,37 раза и мРНК FcγRIIIβ в 1,23 раза по сравнению с уровнями мРНК генов FcγRIII до лечения. Однако наблюдаемые изменения не были статистически значимы.

**Заключение.** Таким образом, у больных КРР наблюдается повышение уровня экспрессии мРНК гена *FcγRIIb* на фоне снижения уровня экспрессии мРНК гена *FcγRIIIa*. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение сывороточного содержания растворимого CD16 скорее всего связано с более высоким уровнем мРНК гена *FcγRIIb*.

*Г.И. Кричевская, А.С. Андрияшин, О.С. Слепова, С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина, Т.А. Андреева, А.В. Трухина, Г.П. Захарова, А.М. Майбогин*

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТОДОМ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ БИОПТАТОВ ОПУХОЛЕЙ ОРБИТЫ И ГЛАЗА

*ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва*

**Введение.** Известно значение многочисленных офтальмотропных возбудителей хронических инфекций в воспалительной патологии глаза. Однако только в единичных сообщениях оценивается их роль в этиопатогенезе опухолей глаза и орбиты.

**Цель исследования** – сравнительное изучение частоты выявления дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) широко распространенных офтальмотропных возбудителей в биоптатах опухолей глаза, орбиты и в плазме крови.

**Материалы и методы.** Биоптаты опухолей и плазма крови 28 пациентов с верифицированными лимфомами орбиты (ЛО,  $n = 7$ ), меланомой хориоидеи (МХ,  $n = 10$ ), ретинобластомой (РБ,  $n = 11$ ) исследовали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на наличие геномов вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа, вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вирусов герпеса человека 6-го и 8-го типов (ВГЧ-6, -8), токсоплазмы, хламидии трахоматис, микоплазмы гоминис и *Ureaplasma spec.*

**Результаты.** В целом геномы различных патогенов выявлены в 46 % биоптатов опухолей (86 % ЛО, 45 % РБ и 20 % МХ) и только в 3,6 % анализов плазмы крови ( $p > 0,05$ ). Спектр возбудителей при ЛО, МХ и РБ различался: при ЛО обнаружены только лимфотропные герпесвирусы (ВЭБ, ВГЧ-6, -8) с преобладанием ВЭБ; при РБ – ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6; при МХ – хламидии, ВЭБ, ЦМВ.

**Заключение.** Выявлена высокая частота детекции ДНК ВЭБ и ВГЧ-6 в ткани ЛО по сравнению с МХ и РБ. Необходимы дальнейшие исследования для оценки роли герпес-вирусов и других обнаруженных микроорганизмов в этиопатогенезе опухолей глаза и орбиты.

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

#### СОЗДАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ДИСПИРОПРОИЗВОДНЫХ 2-ТИОКСО-ТЕТРАГИДРО-4Н-ИМИДАЗОЛ-4-ОНОВ

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

**Введение.** В настоящее время актуальной является задача поиска непептидных низкомолекулярных ингибиторов белка MDM2, который взаимодействует с белком p53, являющимся опухолевым супрессором, играющим ключевую роль в жизненном цикле клетки и апоптозе. Ингибитор связывается с MDM2, за счет чего высвобождается p53,

который запускает процесс разрушения опухоли. Таким образом, повышение активности клеточного белка p53 путем блокирования взаимодействия с его эндогенным ингибитором онкобелком MDM2 является новым направлением в терапии раковых заболеваний. Так, большинство синтезируемых соединений-ингибиторов в своей структуре имеют спироиндолиноновый фрагмент, который имитирует взаимодействие Trp23 из p53 с MDM2, заполняя в нем глубокий гидрофобный карман, являющийся наиболее важным участком для их связывания.

**Цель исследования** – синтез различных производных 2-тиоксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов двух структурных типов, содержащих в себе спироиндолиноновый фрагмент, для их дальнейшего биологического тестирования и определения зависимости структура – активность.

**Материалы и методы.** Исходя из наличия коммерчески доступных реагентов, разработаны способы получения спироиндолинонов путем 1,3-диполярного циклоприсоединения продукта взаимодействия изатинов и N-замещенных аминокислот с производными 2-тиоксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов с образованием соединений, в структуре которых имеется жесткий каркас из 3 спиросочлененных гетероциклов, содержащий заместители различной природы, в основе которого лежит спироиндолиноновое ядро. Структура получаемых соединений была подтверждена с использованием комплекса физико-химических методов, таких как корреляционная ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS) и рентгеноструктурный анализ.

**Результаты.** Разработан универсальный синтетический подход к получению новых классов диспиропроизводных на основе 2-тиоксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов и предложен препаративно удобный метод синтеза данных соединений. На клеточных линиях LNCaP, PC3 и HCT p53<sup>(+/+)</sup> и HCT p53<sup>(-/-)</sup> исследована цитотоксичность полученных соединений и определены предварительные соединения-лидеры. Методом конфокальной флуоресцентной микроскопии на примере клеточной культуры НЕК-293 показано, что конъюгат диспиропроизводных на основе 2-тиоксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов и флуоресцентного красителя diSulfoCy5 проникает через клеточную мембрану.

**Заключение.** По полученным в ходе работы результатам было установлено, что исследуемые классы спироиндолинонов проявляют хорошую аффинность к сайту связывания белков p53 – MDM2, что дает возможность судить о потенциальной перспективности проводимых исследований.

*Е.В. Кулигина, А.А. Немудрая, Г.В. Кочнева, В.А. Рухтер*  
**ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПРЕПАРАТ ЛАКТАПТИН: СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИХБФМ СО РАН, Новосибирск**

**Введение.** Создание систем адресной доставки лекарственных средств к клеткам опухоли является актуальным и активно развивающимся направлением исследований. Противоопухолевый препарат Лактаптин индуцирует апоптоз раковых клеток человека в культуре и тормозит рост и метастазирование опухолей животных и человека. Адресная доставка Лактаптина позволит повысить эффек-