

цита является стимуляция аденозином образования 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), облегчающего доставку кислорода в ткани. Контроль за внутрисосудистыми уровнями аденозина и его клеточными эффектами осуществляет аденозиндезаминаза (АДА) — фермент его деградации.

Цель исследования — установить особенности активности ГПО, АДА, содержание 2,3-ДФГ в эритроцитах пациентов с распространенными формами рака различных локализаций.

Материалы и методы. Исследования проводили в эритроцитах крови 28 пациентов раком легких (РЛ), 16 — раком желудка (РЖ), 22 — раком кишечника (РК) T3-4NxM0 стадий до начала адьювантной ХТ. Контроль — 25 человек того же возраста. Спектрофотометрически определяли активность ГПО (по изменению уровней восстановленного глутатиона), АДА (по снижению оптической плотности аденозина), содержание 2,3-ДФГ.

Результаты. По активности ГПО группы пациентов были неоднородны. У 4 пациентов РЛ (14 %), 3 пациентов РЖ (19 %) и 4 — РК (18 %) (всего 11 пациентов, 17 % из общей выборки) ГПО эритроцитов не отличалась от контроля (соответственно $5,30 \pm 0,87$) и $(6,53 \pm 1,13)$ нмоль/мин·мг). У остальных выявлено достоверное снижение активности ГПО эритроцитов ($p < 0,01$), составившей при РЛ $(1,34 \pm 0,77)$ нмоль/мин·мг, при РЖ и РК — $(1,66 \pm 1,20)$ и $(1,73 \pm 1,18)$ нмоль/мин·мг. Параллельно установлено достоверное снижение активности АДА ($p < 0,05$). При РЛ $(93,36 \pm 34,10)$ нмоль/мин·мг (контроль — $(170,64 \pm 24,80)$ нмоль/мин·мг), при РЖ и РК — $(85,32 \pm 35,09)$ и $(128,78 \pm 34,89)$ нмоль/мин·мг. При этом в эритроцитах с дисметаболическими нарушениями регистрировали повышение уровней продукции 2,3-ДФГ ($11,98 \pm 3,16$ по сравнению с контролем $(5,23 \pm 2,22)$ мкмоль/мл, $p < 0,05$). Установленные нарушения метаболизма эритроцитов у пациентов с раком различных локализаций распространенных стадий, вероятно, универсальные. Они указывают на дисфункцию антиоксидантов и избыток H_2O_2 , что ведет к окислению гемоглобина. Также на напряженность транспорта газов указывает низкая активность АДА, способствующая сохранению уровней аденозина и повышенное образование 2,3-ДФГ.

Заключение. Активность ГПО и АДА — маркеры дисфункции эритроцитов еще на доанемическом этапе.

*А.А. Балакина¹, К.С. Пещерова², Т.С. Ступина¹,
А.Б. Корнев¹, И.А. Якушев³, И.П. Столяров³,
А.А. Терентьев¹*

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КАРБОКСИЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПАЛЛАДИЯ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ЛИГАНДАМИ

¹ФГБУН Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Московская область, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», Иваново, Россия;

³ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия

Введение. Несмотря на бурное развитие и внедрение в клинику множества современных физических, нанотех-

нологических, иммунологических и других подходов для борьбы с онкологическими заболеваниями, химиотерапевтические средства, в том числе на основе металлокомплексных соединений, занимают и будут занимать в обозримом будущем важное место в противоопухолевой терапии. Широко используемые препараты платины имеют ряд негативных побочных эффектов. В этой связи актуальным является поиск новых металлосоодержащих комплексов, обладающих большей противоопухолевой активностью и меньшей токсичностью для нормальных клеток человека.

Цель исследования — изучить механизмы действия ряда новых карбоксилатных комплексов палладия на опухолевые клетки.

Материалы и методы. В работе использовали карбоксилатные комплексы палладия, содержащие в своей структуре в качестве лигандов диметилдипиридин и фенантролин. Эксперименты проводили на линии клеток HeLa (аденокарцинома шейки матки человека) в трехкратной повторности. Цитотоксичность определяли после 72 ч действия соединений с помощью МТТ-теста. Профиль клеточного цикла определяли с помощью метода проточной цитофлуориметрии. Уровень экспрессии генов *p21*, *14-3-3*, *pcna* и *poxa* определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием реакционной смеси qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия) после 12 ч действия комплексов в дозе IC_{50} . Оценку морфологических изменений клеток при действии комплексов проводили с помощью флуоресцентной микроскопии.

Результаты. Проведен синтез образцов структурно различных карбоксилатных комплексов палладия для исследования их активности. Определение доз IC_{50} показало, что изучаемые комплексы обладают цитотоксичностью, близкой к комплексу платины цисплатину. Анализ клеточного цикла при действии исследуемых соединений выявил остановку клеток в G_1 -фазе, а также накопление клеток в области subG1, что говорит об индукции клеточной гибели. Изучение уровня экспрессии проапоптотических генов, а также генов остановки клеточного цикла показало, что комплексы палладия активируют в 6–14 раз экспрессию гена *p21* и в 2 раза экспрессию гена *poxa*.

Заключение. В результате исследования показана высокая эффективность цитотоксического действия карбоксилатных комплексов палладия с гетероциклическими азотсодержащими лигандами на культуре опухолевых клеток, что связано с остановкой клеточного цикла и индукцией клеточной гибели.

*А.А. Барашкин, А.А. Белоглазкина, Г.А. Котовский,
М.А. Кунин, Н.А. Карпов, А.Г. Мажуга, Е.К. Белоглазкина,
Н.В. Зык*

РАЗРАБОТКА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ — ИНГИБИТОРОВ БЕЛОК-БЕЛКОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ P53-MDM2 НА ОСНОВЕ ДИСПИРОИНДОЛИНОВ

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

Введение. В развитых странах самыми распространенными видами рака являются рак предстательной железы

и рак кишечника. Известно, что данные виды рака сильно подвержены влиянию белка *p53*. Белок *p53* в организме выполняет функцию «стража генома», в случае повреждения генетического аппарата данный белок запускает каскад процессов, приводящих к смерти клетки. Главный антагонист белка *p53* — онкобелок MDM2. Данные белки прочно связываются, что приводит к возникновению и быстрому росту опухоли. Известно, что соединения, содержащие в себе спироиндолиноновый фрагмент, способны блокировать данное взаимодействие и могут быть использованы в качестве противоопухолевых препаратов. Важнейшая задача медицины заключается в разделении энантиомеров препаратов, так как оптически чистый препарат обладает более эффективным действием на хиральные рецепторы.

Цель исследования — разработать и провести биотестирование серии потенциальных ингибиторов белок-белкового взаимодействия *p53*-MDM2, а также разделение соединений на оптические антиподы.

Материалы и методы. В качестве исходных соединений использовались различные аминокислоты (саркозин и пролин), 5-замещенные изатины, а также полученные в рамках данной работы гидантоины, тиогидантоины, оксазалон и роданины. Подтверждение структур полученных соединений проводилось с помощью комплекса физико-химических методов (ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК- и масс-спектрокопия, элементный анализ, РСА). Биологическая активность синтезируемых соединений определена в стандартном МТТ-тесте на цитотоксичность на клеточных линиях LNCap, PC3 и НСТ *p53*^(+/+) и НСТ *p53*^(-/-). Разделение энантиомеров проводилось на хиральной колонке, установление удельного угла вращения — при помощи поляриметра.

Результаты. По итогам работы была получена большая серия препаратов на основе диспиропроизводных различных классов. Все соединения были исследованы на цитотоксичность на клеточных линиях LNCap, PC3 и НСТ *p53*^(+/+) и НСТ *p53*^(-/-). После разделения препарата на хиральной колонке были получены два чистых оптических изомера. В результате дополнительных биологических испытаний было установлено, что в то время, как один из оптических антиподов проявляет противоопухолевую активность ($\text{IC}_{50} = 1\ \mu\text{M}$), другой не проявляет.

Заключение. В рамках данной работы получена серия диспиропроизводных на основе гетероциклических соединений различных классов, проведены биологические испытания и найдено соединение-лидер. Также в чистом виде выделены оптические антиподы веществ и показано, что только один из энантиомеров проявляет противоопухолевую активность.

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

*А.Е. Бармашов*¹, *М.А. Барышников*^{1,2}, *К.Р. Матевосян*³,
*А.В. Колотаев*², *В.Н. Осипов*^{1,2}, *Д.С. Хачатрян*²

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

¹ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГУП «ИРЕА», Москва, Россия;

³РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

Введение. Оценка влияния новых потенциальных противоопухолевых соединений на пролиферацию и жизнеспособность опухолевых клеточных линий необходима для понимания их эффективности. Цитотоксический эффект *in vitro* учитывается при скрининге большинства противоопухолевых соединений перед их исследованиями *in vivo* на моделях опухолей у животных.

Цель исследования — оценить *in vitro* противоопухолевую активность ряда новых соединений.

Материалы и методы. Цитотоксическая активность 80 соединений из класса амидов, хиназолонов, четвертичных солей, карболинов, медного комплекса ЭДТА, пиридопиримидинов, содержащих 2-арилкоксазольный фрагмент, оценена в МТТ-тесте. Исследование проводили на клеточных линиях опухолей человека: карциноме толстой кишки НСТ-116, карциноме предстательной железы РС-3, карциноме легкого А549, аденокарциноме молочной железы MCF-7, Т-клеточном лимфобластном лейкозе Jurkat. Активными считали соединения, у которых IC_{50} была меньше или равна 100 мкМ.

Результаты. Цитотоксическую активность проявили 48 из 80 исследованных соединений, из них 17 были активны в концентрациях 10 мкМ и менее. К соединениям, перспективным для дальнейших исследований, можно отнести: OVF-002 ($\text{IC}_{50} 27\text{--}70$ мкМ в зависимости от клеточной линии), OVF-009 ($\text{IC}_{50} 9,2\text{--}100$ мкМ), D02528 ($\text{IC}_{50} 5,5\text{--}6,9$ мкМ), D11903 ($\text{IC}_{50} 6\text{--}8,3$ мкМ), KOA209 ($\text{IC}_{50} 7\text{--}30$ мкМ), KOA247 ($\text{IC}_{50} 4,9\text{--}6,5$ мкМ), KOA258 ($\text{IC}_{50} 3,6\text{--}4,2$ мкМ), KOA259 ($\text{IC}_{50} 2\text{--}3,9$ мкМ), Sf-131 ($\text{IC}_{50} 5\text{--}52,5$ мкМ), Sf-144 ($\text{IC}_{50} 7\text{--}33,8$ мкМ), Sf-145 ($\text{IC}_{50} 4,9\text{--}6,5$ мкМ), Sf-147 ($\text{IC}_{50} 1,7\text{--}2$ мкМ), Sf-148 ($\text{IC}_{50} 4,5\text{--}6,1$ мкМ), Sf-149 ($\text{IC}_{50} 1,9\text{--}2,5$ мкМ), Sf-150 ($\text{IC}_{50} 5,6\text{--}6,2$ мкМ).

Заключение. Из 80 исследованных соединений 17 перспективны для дальнейшего изучения их противоопухолевой активности *in vivo*.

*Р.А. Бармин*¹, *П.А. Тараканов*², *М.Е. Неганова*²,
Д.В. Мищенко^{3,4}

ИЗУЧЕНИЕ ФОТОФИЗИЧЕСКИХ И ФОТОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ФОРМ ФТАЛОЦИАНИНА ЦИНКА

¹ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

²ФГУП ИФАВ РАН, Черногловка, Россия;

³ФГУП ИПХФ РАН, Черногловка, Россия

⁴НОЦ «Медицинская химия» МГОУ, Черногловка, Россия

Введение. Среди наиболее популярных и интенсивно развивающихся методов органосохраняющего лечения онкологических заболеваний можно выделить фотодинамическую терапию (ФДТ). Актуальной проблемой в настоя-