

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  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , 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<sup>(+/+)</sup> и НСТ p53<sup>(-/-)</sup>. 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<sup>(+/+)</sup> и НСТ p53<sup>(-/-)</sup>. 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<sup>1</sup>, М.А. Барышников<sup>1,2</sup>, К.Р. Матевосян<sup>3</sup>,*

*А.В. Колотаев<sup>2</sup>, В.Н. Осипов<sup>1,2</sup>, Д.С. Хачатрян<sup>2</sup>*

#### **ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

*<sup>1</sup>ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;*

*<sup>2</sup>ФГУП «ИРЕА», Москва, Россия;*

*<sup>3</sup>РХТУ 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  $\text{IC}_{50}$  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), КОА209 ( $\text{IC}_{50} 7\text{--}30$  мкМ), КОА247 ( $\text{IC}_{50} 4,9\text{--}6,5$  мкМ), КОА258 ( $\text{IC}_{50} 3,6\text{--}4,2$  мкМ), КОА259 ( $\text{IC}_{50} 2\text{--}3,9$  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<sup>1</sup>, П.А. Тараканов<sup>2</sup>, М.Е. Неганова<sup>2</sup>,*

*Д.В. Мищенко<sup>3,4</sup>*

#### **ИЗУЧЕНИЕ ФОТОФИЗИЧЕСКИХ И ФОТОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ФОРМ ФТАЛОЦИАНИНА ЦИНКА**

*<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;*

*<sup>2</sup>ФГУП ИФАВ РАН, Черноголовка, Россия;*

*<sup>3</sup>ФГУП ИПХФ РАН, Черноголовка, Россия*

*<sup>4</sup>НОЦ «Медицинская химия» МГОУ, Черноголовка, Россия*

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

щее время является оптимизация метода ФДТ с целью увеличения его эффективности.

**Цель исследования** — оптимизировать применение фотосенсибилизатора (ФС) на основе фталоцианина цинка водорастворимых мицеллярных, липосомальных и смешанных форм, изучение их фотофизических и фотодинамических свойств.

**Материалы и методы.** Изготовление различных форм фталоцианина цинка: липосомальных на основе фосфолипидов, мицеллярных на основе водорастворимых неиногенных полимеров и смешанных форм на основе сочетания (фосфолипидов и водорастворимых неиногенных полимеров) осуществляли методом гидратации пленки. Для экспериментов *in vitro* были приготовлены гомогенаты тканей головного мозга мышей (поставщик — УНУ «Питомник и виварий» ИПХФ РАН) и перевиваемой опухоли АКАТОЛ.

**Результаты.** Показано, что для липосомальной формы фталоцианина цинка  $PcZn$  характерно формирование максимума поглощения со сдвигом в более длинноволновую область — 740 нм. Для смешанной формы выявлено формирование нового максимума поглощения при длине волны ближнего ИК диапазона 820 нм. Установлено, что различные формы фталоцианина цинка имеют существенные отличия в их физико-химических свойствах, что непосредственно сказывается на их фотоактивности. Данный эффект связан со значительным влиянием поверхностно-активных веществ (ПАВ) на способность  $PcZn$  формировать разные по структуре, а значит и по свойствам агрегаты. В ходе эксперимента *in vitro* был обнаружен дозозависимый эффект увеличения фотоокислительной активности в зависимости от дозы облучения и концентрации ФС. Сделано предположение о возможности получения ФС, удовлетворяющего критериям 3-го поколения, изменяя сольватную оболочку  $PcZn$  с помощью различных сочетаний ПАВ.

**Заключение.** Таким образом показана возможность повышения фотодинамической активности ФС в дальнем красном диапазоне спектра с помощью влияния ПАВ на структуру агрегатов ФС на примере  $PcZn$ .

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

#### ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ОРГАНИЧЕСКОГО ДИСПИРОПРОИЗВОДНОГО ДЛЯ ТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

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

**Введение.** Злокачественные новообразования являются одной из основных причин смерти и инвалидизации населения развитых, а в последние годы и развивающихся стран. Несмотря на множество вариантов химиотерапии онкологических заболеваний, остается открытой задача разработки эффективной и доступной таргетной терапии. Наш подход заключается в разработке перспективной инновационной лекарственной молекулы, которая представляет собой ингибитор белок-белкового взаимодействия  $p53$ -MDM2. В клетках  $p53$  выполняет роль регулятора жиз-

ненного цикла и отвечает за апоптоз, являясь тем самым опухолевым супрессором. MDM2 при нормальном функционировании клетки связывается с  $p53$ , ограничивая его действие, однако в опухолях имеет аномально высокую активность, в связи с чем является онкобелком. Для индукции апоптоза в раковых клетках необходимо наличие свободного  $p53$ , высвобождения которого можно достичь, если заблокировать образование связи  $p53$ -MDM2.

**Цель исследования** — провести доклинические исследования лекарственных средств для лечения онкологических заболеваний на основе ингибитора  $p53$ /MDM2.

**Материалы и методы.** Все целевые диспирозоиды на основе различных N-, O-содержащих гетероциклических производных легко получены на 2-й — 3-й синтетической стадии. Структуры полученных соединений установлены с помощью комплекса физико-химических методов (ЯМР, ИК, масс-спектрометрия, в случае необходимости — РСА). Биологическая активность синтезируемых ингибиторов определена в стандартном МТТ-тесте на цитотоксичность на клеточных линиях LNCap, PC3 и НСТ  $p53^{+/+}$ , НСТ  $p53^{-/-}$  и ЛЭЧ, биотестирование по проникновению соединения в клетку произведено на клеточной линии НЕК с использованием красителя diSulfoCy5.

**Результаты.** По итогам работы 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 заместителями, которая была исследована на цитотоксичность на клеточных линиях LNCap, PC3 и НСТ  $p53^{+/+}$  и НСТ  $p53^{-/-}$ , а также на клеточной линии нормальных фибробластов ЛЭЧ. Исследовано проникновение данных соединений в клетку и изучен механизм гибели клетки под их воздействием.

**Заключение.** В рамках данной работы создана библиотека диспирозоидов на основе гетероциклических соединений различных классов, произведено ее биотестирование. На основании связи «структуры — активность» выявлено соединение-лидер.

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

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

#### СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ КОНЬЮГАТОВ ПАКЛИТАКСЕЛА ДЛЯ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

**Введение.** По данным мировой статистики на 2012 г., рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место по распространенности среди мужского населения (1,1 млн новых случаев). Несмотря на широкий спектр подходов к лечению этого заболевания, ни один из них не позволяет проводить эффективное лечение опухолей, имеющих метастазы, и многие из современных методов лечения обладают спектром побочных действий. Одно из решений дан-