

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 «структура — 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-