

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

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

**Материалы и методы.** Изготовление различных форм фталлоцианина цинка: липосомальных на основе фосфолипидов, мицеллярных на основе водорастворимых неионогенных полимеров и смешанных форм на основе сочетания (фосфолипидов и водорастворимых неионогенных 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 фталлоцианина 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 фталлоцианина 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 блокировать 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 диспирозоединения 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 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 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 диспирозоединений 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 обла- дают спектром побочных действий. Одно из решений дан-

ной проблемы — адресная доставка противоопухолевых препаратов. В клетках РПЖ повышена экспрессия простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) по сравнению со здоровыми клетками. Существуют несколько малых молекул, селективно связывающихся с ПСМА.

**Цель исследования** — синтезировать и охарактеризовать конъюгаты противоопухолевого лекарства «Паклитаксел» с лигандами, специфично связывающиеся с ПСМА. Конъюгаты состояли из трех фрагментов, один из которых обеспечивал селективное связывание с ПСМА (вектор). Этот фрагмент связан с активным веществом (паклитаксел) углеродным линкером, который обеспечивает высвобождение лекарства внутри клетки. Длина линкера варьировала от 5 до 10 атомов углерода. Вектор с линкером соединялись амидным или мочевиным фрагментом.

**Материалы и методы.** Все полученные вещества охарактеризованы спектроскопией ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Чистота конъюгатов подтверждалась с помощью метода ВЭЖХ/МС. Также конечные соединения протестированы *in vitro* и *in vivo*.

**Результаты.** Синтезировано пять конъюгатов. Проведены *in vitro* испытания на клеточных линиях РПЖ LNCaP (ПСМА +) и PC3 (ПСМА —). Конъюгаты с амидным сочленением показали токсичность, близкую к паклитакселу, но низкую избирательность по отношению к ПСМА-экспрессирующим клеткам. Также проведены *in vivo* испытания конъюгата с амидным сочленением и 5-атомным линкером. Соединение показало способность ингибировать рост опухоли, сопоставимую с оригинальным препаратом.

**Заключение.** В результате синтезированы пять конъюгатов, строение которых подтверждено спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрией высокого разрешения. Чистота соединений подтверждена методом ВЭЖХ/МС. Также проведены биологические испытания *in vitro* и *in vivo*.

*Ю.В. Береснева<sup>1</sup>, Ф.А. Ибрагимов<sup>1</sup>, Ш.Н. Мусаева<sup>2</sup>*  
**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «СОЯФЛАН»  
 НА УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ  
 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ  
 С ПЕРЕВИВАЕМОЙ ОПУХОЛЬЮ САРКОМА-180**

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии АН РУз, Ташкент, Узбекистан;

<sup>2</sup>Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

**Введение.** Применение традиционных методов лечения онкологических заболеваний часто приводит к снижению резистентности организма вследствие побочных реакций из-за образования в организме высокотоксичных продуктов. В Институте биоорганической химии АН РУз получена стандартизированная комбинация полипептидов из сои с молекулярной массой 12,5–79,0 кДа, богатая изофлавонами, — препарат «Сояфлан».

**Цель исследования** — оценить продолжительность жизни животных с саркомой-180, получавших препарат «Сояфлан», вводимый в монорежиме и в комплексной терапии с 5-фторурацилом (5-ФУ).

**Материалы и методы.** Трансплантацию солидной опухоли саркома-180 (С-180) производили гомогенатом опу-

холевой ткани в стерильном физиологическом растворе. Противоопухолевая терапия проводилась при моновоздействии (II группа — 5-ФУ, III группа — Сояфлан) и комплексном воздействии терапевтических агентов (IV группа — соевый белок + 5-ФУ). I группа являлась контрольной. 5-ФУ вводили животным-опухоленосителям в дозе 228 мг/кг, внутривентрально трехкратно — на 10-й, 12-й и 14-й день после перевивки опухоли [Удуд У.В., 2007]. Сояфлан растворяли в дистиллированной воде и вводили зондом в желудок мышам с саркомой-180 в дозе 75 мг/кг начиная с 10-го дня после перевивки опухоли. Наблюдения проводились в течение 90 дней с момента 1-го терапевтического воздействия. В течение этого периода регистрировался день смерти каждого животного.

**Результаты.** На момент смерти животных-опухоленосителей Сояфлан, вводимый в монорежиме, вызывал торможение роста опухоли (ТРО) на 35,1 % по массе и на 66,5 % по объему. Терапия, проводимая только 5-ФУ, вызывала ТРО на 98,4 % по массе и на 99,4 % по объему. При введении Сояфлан совместно с 5-ФУ значение ТРО по массе составило 99,5 %, а по объему — 99,8 %. Оценка выживаемости животных-опухоленосителей в данном эксперименте показала, что средняя продолжительность жизни (СПЖ) контрольных животных —  $45,7 \pm 2,15$ . СПЖ животных пролеченных 5-ФУ при выраженном цитотоксическом действии последнего на опухоль была всего  $7,1 \pm 0,25$  дней. Аналогичный показатель отмечался и в IV группе, где 5-ФУ использовался совместно с Сояфлан. Тогда как в группе, где лечение животных-опухоленосителей проводилось только Сояфлан (III группа), СПЖ мышей —  $49,2 \pm 6,95$  дней. III группа была единственной, в которой у 12,5 % животных отмечалась выживаемость более 90 дней.

**Заключение.** Сояфлан, обладая противоопухолевой активностью, способен увеличивать продолжительность жизни животных-опухоленосителей.

*Т.Н. Богатыренко<sup>1</sup>, Н.В. Кандалицева<sup>2</sup>,  
 В.Р. Богатыренко<sup>1</sup>, Т.Е. Сашенкова<sup>1</sup>, Д.В. Мищенко<sup>1</sup>*  
**СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ФЕНОЛЬНЫЕ  
 АНТИОКСИДАНТЫ КАК ХЕМОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ  
 ЦИТОСТАТИКОВ И ИХ КОМБИНАЦИЙ**

<sup>1</sup>Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия;

<sup>2</sup>Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия

**Введение.** Продолжено изучение путей и способов усиления действия противоопухолевых цитостатиков с помощью хемосенсибилизации полифункциональными противовоспалительными соединениями. В предыдущих работах было показано влияние оригинальных полифункциональных соединений из класса нестероидных противовоспалительных веществ (НСПВ). Другим представителем полифункциональных веществ, обладающим противовоспалительным действием, является серосодержащее производное алкилированных фенолов — антиоксидант ТС-13.

**Цель исследования** — изучить возможную противоопухолевую активность ТС-13 *in vivo* на модели лимфолейкоза