

ционного фактора) проводили в культуре клеток крови после 72 ч культивирования в тесте РБТЛ с ФГА и верапамилом (разведения исходного препарата в 1000 и 10000 раз).

Результаты. Повышенная экспрессия гена Snail отмечена как у пациентов с глиомами, так и у 2 пациентов с кровоизлиянием в головной мозг. У здоровых людей экспрессия гена Snail не обнаружена. Под действием верапамила в разведении в 1000 и 10000 раз экспрессия гена Snail в мезенхимальных клетках крови была подавлена. Более эффективно экспрессию гена Snail подавлял верапамил в разведении в 10000 раз по сравнению с разведением в 1000 раз. При разведении верапамила в 10000 раз экспрессия гена Snail подавлялась в 2 раза сильнее по отношению к контрольному показателю.

Заключение. Полученные в эксперименте данные свидетельствуют о том, что верапамил является вероятным протектором индукции ЭМП, подавляя экспрессию гена Snail — ключевого индуктора ЭМП. Можно предположить, что у пациентов с глиомами превращение лимфоцитов в лимфоциты сопровождается повышением активности экспрессии гена Snail. Это может быть следствием особенностей опухоли-ассоциированного воспаления при глиомах головного мозга, когда III стадия воспаления имеет незавершенный характер по типу «незаживающей раны». В результате этого процессы репарации за счет воспаления переходят в процессы регенерации посредством механизмов ЭМП и сопровождаются репрограммированием мульти- и плюрипотентных клеток, которые в дальнейшем становятся источником продолженного роста глиом.

*М.А. Грин¹, Н.В. Суворов¹, П.В. Островерхов¹,
М.А. Каплан², А.Г. Мажуга^{3,4}, А.Ф. Миронов¹*

РАЗРАБОТКА ТАРГЕТНЫХ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИОХЛОРОФИЛЛА А ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА

¹Московский технологический университет, Москва, Россия;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Обнинск, Калужская обл., Россия;

³МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия;

⁴Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», лаборатория биомедицинских наноматериалов, Москва, Россия

Введение. Повышение результативности фотодинамической терапии (ФДТ) в онкологии непосредственно связано с увеличением селективности накопления фотосенсибилизаторов (ФС) в опухолевой ткани. В настоящей работе рассмотрены два возможных подхода к таргетной доставке пигментов в опухоль.

Цель исследования — разработать способы получения наноструктурированных ФС с векторными молекулами, реализующими повышенное накопление в опухоли и, как следствие, фотодинамическую эффективность.

Материалы и методы. В качестве ключевого соединения взят дипропоксидбактериопурпуринимид (дипропоксид-

БПИ), метиловый эфир которого обладает высокой стабильностью, поглощает в области 800 нм и, как показали эксперименты на животных, проявляет высокую фотоиндуцированную активность. Для активного таргетинга ФС в опухоль при раке предстательной железы (РПЖ) получен конъюгат с векторным пептидом на простатический специфический мембранный антиген (PSMA), сверхэкспрессированный на быстропролиферирующих клетках РПЖ. Для пассивного таргетинга ФС в опухоль были получены наночастицы золота, ковалентно связанные с N-амино-БПИ ($\lambda_{\max} = 830$ нм) за счет остатка липоевой кислоты, а также наночастицы золота и магнетита, покрытые плюроником (Pluronic F127), с нековалентно иммобилизованными дипропоксидбактериопурпуринимидами в виде кислоты и ее метилового эфира.

Результаты. Наноструктурированные ФС представляют собой сферы с гидродинамическим диаметром не более 100 нм, поглощают свет в области 795 нм и интенсивно флуоресцируют при 803 нм, что подтверждает наличие мономерной формы пигмента на поверхности наночастиц.

Селективность накопления полученных ФС была исследована на клетках опухолей различного генеза и животных-опухоленосителях.

Заключение. Получены наноструктурированные ФС путем ковалентной и нековалентной иммобилизации пигментов на наночастицы золота и магнетита. Присоединение векторной молекулы на периферию хлороинового макроцикла реализует таргетную доставку пигмента в зону интереса.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 16-13-10092) и РФФИ (грант ОФИ-м № 15-29-01150).

*И.А. Гринева^{1,2}, А.А. Балакина², Т.С. Ступина²,
Б.С. Федоров², А.А. Терентьев^{1,2}*

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЫ (IV) С ЛИГАНДАМИ — ПРОИЗВОДНЫМИ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

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

²ФГБУН Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Московская область, Россия

Введение. Комплексы на основе платины (II) широко используются в качестве химиотерапевтических агентов. Основным недостатком препаратов платиновой группы является высокая токсичность для нормальных клеток организма человека. Комплексы на основе платины (IV) — перспективные противоопухолевые соединения, поскольку обладают не только высокой активностью, но и пониженной токсичностью. В ходе работы получен и исследован новый комплекс платины (IV), включающий лиганды — производные изоникотиновой кислоты (ИНК-2).

Цель исследования — изучить влияние комплекса платины (IV) с ИНК-2 на опухолевые клетки различного происхождения.

Материалы и методы. В работе использовали комплекс платины (IV) с лигандами — ИНК-2. Эксперименты проводили на клеточных линиях HepG2 (гепатоклеточная карцинома человека), Caco2 (аденокарцинома прямой кишки

человека), A-172 (глиобластома человека), PANC-1 (аденокарцинома протоков поджелудочной железы человека), HeLa (аденокарцинома шейки матки человека). Цитотоксичность соединения определяли после 24 и 72 ч действия по методу МТТ-теста. Профиль клеточного цикла изучали методом проточной цитофлуориметрии. Уровень экспрессии генов *p21*, *14-3-3*, *pсna*, *поxa* и *sod2* определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием реакционной смеси qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия) после 12 ч действия комплекса в дозе IC_{50} .

Результаты. Показано, что комплекс ИНК-2 обладает токсичностью для опухолевых клеток всех изученных линий. Наибольшую цитотоксичность исследуемый комплекс проявил на линии A-172 (87 мкМ), а наименьшую — на клетках линии PANC-1 (189 мкМ). Анализ клеточного цикла при действии комплекса ИНК-2 выявил существенное снижение количества клеток в фазах G_1 и G_2/M , а также накопление клеток в области $subG_1$, что говорит об индукции клеточной гибели. В клетках A-172 комплекс ИНК-2 вызывает значительную активацию экспрессии гена остановки клеточного цикла *p21* и проапоптотического гена *поxa*.

Заключение. Показано, что комплекс платины (IV) с лигандами — производными ИНК-2 — оказывает цитотоксическое действие на опухолевые клетки разных типов; самая высокая токсичность показана для клеток глиобластомы A-172. Цитотоксическое действие комплекса ИНК-2 на клетки A-172 сопровождается выраженным изменением клеточного цикла и экспрессии генов, участвующих в регуляции пролиферации и клеточной гибели.

Д.А. Груздев¹, В.О. Устинова¹, А.Ю. Вигоров¹, Г.Л. Левит¹, В.А. Ольшевская², В.П. Краснов¹

ПОЛУЧЕНИЕ КАРБОРАНСОДЕРЖАЩИХ ПСЕВДО-ДИПЕПТИДОВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ, НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия;

²Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

Введение. Производные 1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов (карборанов) представляют интерес в качестве агентов для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) опухолей. Важным путем оптимизации агентов для БНЗТ является введение в их структуру фрагментов природных аминокислот. Известно, что транспорт и биологическая активность хиральных соединений существенно зависят от их пространственной конфигурации и оптической чистоты.

Цель исследования — разработать методы получения дипептидов на основе природных (S) — аминокислот и планарно-хиральных (3-ациламино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил) уксусных кислот.

Материалы и методы. Защищенные псевдо-дипептиды получены исходя из *трет*-бутиловых, метиловых и 1-адамантиловых эфиров (S) — аминокислот (валина, фенилаланина и др.) и рацемических карборансодержащих N-ацил-аминокислот. Показано, что с наибольшим выходом

конденсация протекает при использовании метода смешанных ангидридов. Поскольку исходные N-ациламинокислоты на основе карборана имеют в своей структуре хиральную плоскость, дипептиды на их основе представляют собой смеси диастереомеров. Нами разработаны методы анализа и разделения диастереомерных борсодержащих пептидов, в каждом случае получены индивидуальные стереоизомеры (*de* > 95 % по данным ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР).

Расщепление *трет*-бутиловых эфиров под действием трифторуксусной кислоты позволило получить карборанил-дипептиды со свободной карбоксильной группой. Карборансодержащие N-ациламинокислоты получены в диастереомерно чистом виде (*de* > 95 %). Абсолютная конфигурация всех полученных соединений определена методом рентгеноструктурного анализа.

Результаты. Синтезирован ряд новых C- и N-защищенных псевдо-дипептидов на основе планарно-хиральной борсодержащей аминокислоты. Проведен кислотный гидролиз *трет*-бутиловых эфиров карборанил-дипептидов. Исследованы возможности получения индивидуальных стереоизомеров пептидов, имеющих в структуре остаток карборана.

Заключение. Полученные соединения представляют интерес в качестве потенциальных агентов для БНЗТ, а также полупродуктов в синтезе опухолетропных карборансодержащих олигопептидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 16-33-60122).

Д.А. Груздев¹, Г.Л. Левит¹, В.А. Ольшевская², В.П. Краснов¹ СИНТЕЗ НОВЫХ БОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ (S) — ГЛУТАМИНА И (S) — АСПАРАГИНА КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ БНЗТ ОПУХОЛЕЙ

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия;

²Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

Введение. Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) — важный современный подход к лечению онкологических заболеваний. Метод предусматривает комбинированное использование борсодержащих химических агентов и облучение тепловыми нейтронами. Производные биомолекул, содержащие фрагменты 1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов (карборанов), привлекают к себе пристальное внимание в связи с поиском эффективных агентов для БНЗТ. Известно, что клетки злокачественных новообразований активно утилизируют аминокислоты и соединения на их основе. Производные полифункциональных аминокислот, содержащие фрагмент карборана в боковой цепи и имеющие свободные карбоксильную и аминогруппы в альфа-положении, являются привлекательными соединениями с точки зрения доставки бора внутрь опухолевых клеток.

Цель исследования — получить производные (S) — глутаминовой и (S) — аспарагиновой кислот со свободными функциональными группами в альфа-положении, содержащих остаток карборана в боковой цепи.

Материалы и методы. *Трет*-бутиловые эфиры N-*трет*-бутоксикарбонил (Boc) — (S) — глутамина и Boc- (S) —