которые обеспечивают оптимальные выходы конечных соединений: синтез из хинонов и диаминов, синтез с Cbz-монозащищенными диаминами, синтез на основе Cu-катализируемой реакции азид-алкинового присоединения (CuAAC) и прямой синтез путем аминирования хинонов 2-тиоксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онами. Для соединения-лидера проведены первичные *in vivo* испытания.

Заключение. В результате данной работы был разработан качественно новый класс координационных соединений одновалентной меди, стабилизированных в физиологических средах и проявляющих противоопухолевую активность. Исследована токсичность полученных соединений на клеточных линиях НЕК 293 и выявлено соединение-лидер.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ № 16–33–60166).

*С.Ю. Маклакова¹, В.В. Гонко¹, А.В. Пугач¹,
О.С. Шубернецкая¹, Е.К. Белоглазкина^{1,2}, Н.В. Зык¹,
В.Э. Котелянский¹, А.Г. Мажуга^{1,2}*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛИГАНДОВ ASGPR ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

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

²Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Москва, Россия

Введение. Асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR) широко используется в качестве мишени для направленного транспорта терапевтических агентов в гепатоциты. Ранее нами был синтезирован ряд эффективных лигандов данного рецептора. Эта работа посвящена *in vitro* и *in vivo* исследованиям способности систем на основе лигандов ASGPR проникать в опухолевые клетки на примере конъюгатов с флуоресцентными красителями.

Цель исследования — синтез и биологическое тестирование конъюгатов лигандов ASGPR с флуоресцентными красителями.

Материалы и методы. Полученные вещества анализировали с помощью спектроскопии ЯМР ¹H, масс-спектрометрии высокого разрешения, ВЭЖХ-МС. В работе использовали клеточные линии НЕК-293, Huh7 и HepG2, модель альвеолярного слизистого рака печени PC-1, трансплантированную подкожно крысам Wistar.

Результаты. Исследовано влияние добавления биотина и/или хлорида кальция в культуральную среду на уровень экспрессии ASGPR. Показано, что в обоих случаях количество рецепторов на поверхности клеток Huh7 и HepG2 значительно увеличивается. Использование данных добавок способствует проникновению лигандов ASGPR: после добавления лиганда к клеточным культурам в присутствии биотина и/или хлорида кальция, последующей обработки флуоресцентным красителем и фиксации наблюдалась индукция экспрессии рецептора в клеточных линиях Huh7 и HepG2 (в контрольном эксперименте на клеточной линии НЕК-293 сигнал флуоресценции отсутствовал). В *in vivo* исследованиях использовали конъюгаты флуоресцентного красителя Sulfo-Cy5 с лигандами ASGPR на основе с *N*-ацетилгалактозамина и *N*-ацетилглюкозамина (контр-

ольное соединение). Животным внутривенно вводили водный раствор контрольного соединения или исследуемого. Спустя 24 ч после инъекции интенсивность флуоресценции в опухоли была выше в случае конъюгата, содержащего *N*-ацетилгалактозамин. Синтезированные конъюгаты не проявили токсичности: ни в одной из исследуемых групп не отмечено неспецифической гибели животных.

Заключение. В результате работы показано, что добавление биотина и/или хлорида кальция в среду клеточных линий способствует увеличению количества ASGPR на поверхности и, как следствие, ведет к повышенному проникновению лигандов внутрь клеток. Конъюгаты на основе *N*-ацетилгалактозамина проникают в клетки рака печени на порядок лучше в сравнении с производными *N*-ацетилглюкозамина.

Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 14-34-00017) и РФФИ (грант № 16-33-60166).

*И.А. Мамичев, Е.А. Пономаренко, С.А. Калужный,
Д.В. Новиков, Е.А. Дудко, А.Н. Гришанина, И.Г. Воробьева,
М.М. Давыдов, Т.А. Богуш*

КОЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ФИЛАМЕНТОВ И БЕТА-III ТУБУЛИНА В ТКАНИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Молекулярная диагностика прогностических маркеров немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) — одно из интенсивно развивающихся направлений трансляционной медицины. Коэкспрессия белков промежуточных филаментов цитокератина и виментина (Цит/Вим), так называемый эпителиально-мезенхимальный переход опухолевых клеток эпителиального происхождения, считается неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о повышенном риске метастазирования. Бета-III тубулин (TUBB3), изоформа белка микротрубочек бета-тубулина, также ассоциируют с неблагоприятным прогнозом заболевания, так как в литературе описана ассоциация TUBB3 с миграцией опухолевых клеток, инвазией и метастазированием.

Цель исследования — оценить корреляционную связь между коэкспрессией Цит/Вим и TUBB3 для того, чтобы ответить на вопрос, являются ли эти белки частью единого фенотипического комплекса, характеризующего метастатический потенциал НМРЛ.

Материалы и методы. Количественное иммунофлуоресцентное исследование коэкспрессии опухолевых маркеров в 23 хирургических образцах НМРЛ проведено методом проточной цитофлуориметрии (оценка экспрессии Цит/Вим — с использованием двойного окрашивания). В работе применены первичные и вторичные антитела: для TUBB — ab7751 и ab98729 (DyLight650); для Цит — M0821 (DAKO) и ab98729 (DyLight650); для Вим — SP20 (BIOCARE) и ab98510 (DyLight650). Количественную обработку данных проводили с помощью программы FlowJo. Уровень экспрессии (количество специфически окрашенных клеток относительно показателя при инкубации с вторичными антителами) анализировали с помощью статистического критерия Колмогорова-Смирнова.