

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. Гопко¹, 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.

Результаты

1. Во всех образцах НМРЛ выявлена в разной степени выраженности коэкспрессия Цит/Вим и TUBB3.

2. Средняя доля клеток, экспрессирующих Цит/Вим, составила $29,8 \pm 17,5$ % (4–58 %), а средняя доля клеток, экспрессирующих TUBB3, — $39,7 \pm 22,3$ % (10–72 %).

3. Корреляционный анализ выявил сильную прямую корреляцию между уровнем экспрессии в опухоли Цит/Вим (показатель уровня эпителиально-мезенхимального перехода) и TUBB3 (коэффициент корреляции Спирмана 0,7; $p < 0,00004$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о комплексном изменении цитоскелета в ткани НМРЛ, включающем перестройку системы Цит/Вим и TUBB3. Учитывая прогностически неблагоприятный вклад эпителиально-мезенхимального перехода в процесс метастазирования, можно предположить, что TUBB3 также участвует в реализации метастатического потенциала НМРЛ.

Поддержано РФФИ (гранты №№ 15-04-06991-а, 16-34-01049-мол-а) и грантом Президента РФ МК-7709.2016.7.

Е.А. Маслюкова, Л.И. Корытова, А.В. Бондаренко, О.В. Корытов, А.Р. Ахтемзянов

ЛУЧЕВАЯ НАГРУЗКА НА СЕРДЦЕ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Доказано, что адъювантная лучевая терапия (ЛТ) рака молочной железы (РМЖ) уменьшает частоту местных рецидивов и увеличивает показатели общей выживаемости. При этом не исключено, что ЛТ РМЖ может стать причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение разных вариантов облучения и позиционирования пациентов с целью снижения дозы на органы риска и сравнения покрытия мишени показало, что проведение ЛТ с управляемой задержкой дыхания приводит к снижению лучевой нагрузки на сердце, так как на вдохе происходит пространственное разобщение сердца и облучаемого объема мишени.

Цель исследования — проспективное сравнение 3 различных вариантов полного облучения молочной железы (МЖ) с/без включения надключичных и подключичных лимфатических узлов (ЛУ): стандартное положение на спине на свободном дыхании (ССД), положение на спине с управляемой задержкой дыхания на высоте вдоха (СЗД) и положение на животе (ЖСД).

Материалы и методы. В исследование вошли дозиметрические планы ЛТ 20 пациенток с РМЖ с левосторонней локализацией. Для каждого случая были рассчитаны 8 дозиметрических планов на основе 3 серий КТ-сканов (РОД 3 Гр, СОД_{физ} 42 Гр — на МЖ; СОД_{физ} 39 Гр — на зоны регионарного лимфооттока) в положении лежа: 1. ССД, с/без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ (план 1/2); 2. ЖСД с использованием prone-board с/без включения подмышечных ЛУ (план 3/4); 3. СЗД (путем использования АВС-устройства), с/без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ (ptv 1 см — план 5/6) и (ptv 0,5 см — план 7/8). Определены D_{mean} , V_{25} для сердца и D_{mean} для LAD.

Результаты. Наилучшие показатели получены при применении методики СЗД (V_{25} сердце — 4,26 %, D_{mean} сердце — 3,13 Гр, D_{mean} LAD — 13,8 Гр) по сравнению с методикой ССД (V_{25} сердце — 9,49 %, D_{mean} сердце — 4,97 Гр, D_{mean} LAD — 19,55 Гр) и ЖСД-позицией (V_{25} сердце — 12,8 %, D_{mean} сердце — 9,06 Гр, D_{mean} LAD — 24,18 Гр) (V_{25} сердце: $p = 0,00153$, D_{mean} сердце: $p = 0,000$; D_{mean} LAD: $p = 0,00088$), при включении в объем МЖ и аксиллярных ЛУ. Преимущества дозиметрических показателей ССД и СЗД оставались неизменными при добавлении в объем облучения над- и подключичных ЛУ: методика СЗД (V_{25} сердце — 3,49 %, D_{mean} сердце — 3,07 Гр, D_{mean} LAD — 13,88 Гр) по сравнению с методикой ССД (V_{25} сердце — 7,91 %, D_{mean} сердце — 4,99 Гр, D_{mean} LAD — 19,89 Гр) (V_{25} сердце: $p = 0,00205$, D_{mean} сердце: $p = 0,004$; D_{mean} LAD: $p = 0,03$).

Заключение. Облучение в СЗД способствовало статистически значимому снижению объема сердца, получающего более 25 Гр, средней дозы на сердце, средней дозы на LAD. Методика проведения ЛТ в ЖСД имела наихудшие результаты по показателям дозо-объемного распределения на сердце.

Е.А. Маслюкова, Л.И. Корытова, Н.Д. Олтаржевская, С.В. Одинцова, А.В. Бондаренко, О.В. Корытов

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ЛУЧЕВОГО ЭЗОФАГИТА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Лучевые реакции и осложнения на слизистой оболочке пищевода признаны актуальной проблемой с момента появления мегавольтной лучевой терапии (ЛТ), которые впервые описаны в середине 50 годов прошлого века.

Цель исследования — оценить роль многокомпонентного высокоструктурированного альгинатного геля в качестве профилактики лучевого эзофагита.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациенток, получавшие ЛТ по поводу рака молочной железы (РМЖ), с включением в поля облучения молочной железы, подмышечных, над- и подключичных лимфатических узлов. Облучение проводилось в режиме 3Д — конформная лучевая терапия на аппарате PRECISE (18 МэВ). Все больные рандомизированы на 2 группы: исследовательская, в которой для профилактики эзофагита применяли многокомпонентный гель на основе альгината натрия с гидрокортизоном ацетатом, мексидолом, актовегином и димексидом; контрольная группа, в которой профилактика не проводилась. Каждой пациентке перед началом лечения выдан опросник визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ). Степень эзофагита оценивали в соответствии с критериями общей терминологии для неблагоприятных событий (СТСАЕ) версии 4.0.

Результаты. Группы сопоставимы по возрасту, стадии, гистологическому типу опухоли, дозообъемным параметрам пищевода: D_{mean} , D_{max} , V_{10} , V_{22} , V_{28} , V_{33} . У пациенток в контрольной группе боли в горле и нарушение акта глотания возникали в промежутке начиная с 6-го и до 9-го