**Конъюгаты порфиринов с 2-дезокси-D-глюкозой как перспективные фотосенсибилизаторы для селективной фотодинамической терапии рака**

***Сукорева С.М., Усанёв А.Ю., Прокопова Н.В.***

*Студент, 4 курс бакалавриата*

*МИРЭА – Российский технологический университет, Москва*

*E-mail:* *s.sukoreva@yandex.ru*

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой перспективный метод лечения онкологических заболеваний, основанный на использовании фотосенсибилизаторов (ФС), активируемых светом определенной длины волны. После поглощения света ФС переходит в возбужденное триплетное состояние и генерирует активные формы кислорода (АФК), которые вызывают окислительный стресс и гибель опухолевых клеток. Ключевой задачей в развитии ФДТ является повышение селективности накопления ФС в раковых клетках, минимизируя воздействие на здоровые ткани.

Метаболизм глюкозы в раковых клетках, характеризующийся повышенным поглощением глюкозы и аэробным гликолизом (эффект Варбурга) [1], представляет собой перспективную мишень для противоопухолевой терапии. Нарушение гликолитического пути может влиять на рост опухоли и чувствительность к терапевтическим агентам. В связи с этим, конъюгирование ФС с углеводными фрагментами, может способствовать их избирательному накоплению в опухолевых клетках за счет усиленного поглощения глюкозы.

В настоящей работе предложен новый подход к созданию селективных ФС для ФДТ, основанный на конъюгировании порфиринов с 2-дезокси-D-глюкозой, ингибитором гексокиназы II, ключевого фермента гликолиза. 2-дезокси-D-глюкоза, конкурентно ингибируя фосфорилирование глюкозы, нарушает гликолитический путь и может способствовать избирательному накоплению ФС в опухолевых клетках.

Для получения целевых соединений на первом этапе были получены амфифильные *мезо*-арилпорфирины типов А4 и А3В, содержащие этинильные группы для последующей модификации. Затем, для присоединения молекул 2-дезокси-D-глюкозы к порфириновому макроциклу была использована реакция азид-алкинового циклоприсоединения между замещенными порфиринами и азид-производным 2-дезокси-D-глюкозы в присутствии катализатора Cu(I). Структура синтезированных соединений была подтверждена с использованием современных спектроскопических методов, включая 1Н-, 13С-, 1H-1H-COSY-ЯМР-спектроскопию и масс-спектрометрию MALDI-TOF.

Цитотоксическое действие полученных конъюгатов оценивали *in vitro* с помощью МТТ-теста на различных клеточных линиях, включая HeLa, MDA-MB-231, MCF7 и NKE. Наиболее перспективным оказался конъюгат типа А4, содержащий четыре молекулы 2-дезокси-D-глюкозы, для которого значения IC50 для опухолевых клеток варьировали в диапазоне 42-49 нМ, а для NKE составляли 67 нМ. При этом, соотношение IC50 в темноте к IC50 при облучении для данного конъюгата достигало значений около 100 для всех опухолевых клеточных линий, что свидетельствует о высокой селективности и перспективности этого соединения для ФДТ. В настоящее время проводятся исследования для оптимизации структуры конъюгатов, а также биологические испытания целевых соединений.

*Авторы выражают благодарность своим научным руководителям д.х.н. Брагиной Н.А. и к.х.н. Ждановой К.А. за организацию и поддержку данной работы.*

*Работа поддержана Российским Научным Фондом (проект №22-73-10176)*

**Литература**

1. Warburg O. (1956) On the origin of cancer cells, *Science*, **123**, 309-314, doi: 10.1126/science.123.3191.309