

ную функцию. Изучение его токсикологического профиля необходимо для дальнейшего продвижения препарата.

Цель исследования — оценить токсические свойства препарата А в хроническом эксперименте на кроликах.

Материалы и методы. В эксперименте использованы 60 кроликов породы «Советская шиншилла», самцов и самок. Для изучения хронической токсичности выбраны разовые дозы 0,05 и 0,5 мг/кг, эквивалентные 1 и 10 терапевтическим дозам (ТД). ТД для кроликов рассчитана исходя из эффективной ТД для мышей с использованием коэффициента поверхности тела. Кишечнорастворимые капсулы, содержащие лекарственную форму препарата, вводили перорально ежедневно в течение 30 дней. Токсические реакции оценивали во время введения препарата и в течение 30 дней после курса. Параметры исследования: изменение массы тела, массовые коэффициенты внутренних органов, ЭКГ, клинический и биохимический анализ крови, суточный диурез, клинический анализ мочи, патоморфологическое исследование органов и тканей.

Результаты. Установлено, что введение А в 1 ТД не оказывает влияния на клинические показатели и структуру органов и тканей животных. При 10-кратном превышении ТД были найдены обратимые морфологические изменения в сердечной мышце кроликов. Гепатотоксичность А клинически выразилась в повышении активности АСТ и подтвердилась патоморфологическими исследованиями. Влияние препарата на структуру и функцию печени обнаружено по окончании курса введений и являлось обратимым. Нефротоксичность клинически выражалась в появлении уробилиногена и кетонных тел в моче. Повышение этих показателей выявлено сразу после курса и сохранялось в течение месяца. При морфологическом исследовании признаки повреждения канальцев зарегистрированы во всех зонах почки, изменения клубочков — в юкстамедуллярной зоне. У отдельных кроликов в юкстамедуллярной и мозговой зонах к концу эксперимента сформировались очаги фиброза или кисты. Токсические свойства препарата А не зависели от пола животных.

Заключение. Применение препарата А в 1 ТД не оказывало влияния на структуру и функцию основных органов и систем организма кроликов. При значительном превышении ТД есть вероятность проявления кардио-, гепато- и нефротоксичности. Выявленные токсические эффекты зависели от дозы А, что позволяет проводить дальнейшие исследования препарата.

*Р.А. Петров¹, С.А. Петров¹, Э.Ю. Ямансаров¹,
И.В. Салтыкова¹, Е.Э. Ондар¹, И.В. Кисляков¹,
Е.К. Белоглазкина¹, Н.В. Зык¹, А.Г. Мажуга^{1,2}*

НОВЫЕ КОНЬЮГАТЫ ЛИГАНДОВ ASGP-РЕЦЕПТОРА С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

Введение. Гепатоцеллюлярная карцинома — 5-е по распространенности и 3-е по смертности онкологическое заболевание. Ежегодно в мире диагностируют более 600000

случаев заболевания этим недугом. Перспективным направлением увеличения эффективности химиотерапии является адресная доставка лекарств в клетки печени при помощи ASGP-рецептора гепатоцитов, распознающего производные галактозы. Данный рецептор расположен только на поверхности клеток печени и селективно связывается с гидроксильными группами в 3-м и 4-м положении галактозы. Внеклеточная часть белка состоит из 3 субъединиц, каждая из которых связывается с галактозой.

Цель исследования — получить конъюгаты противоопухолевых лекарственных препаратов с тканеспецифическими лигандами для направленной доставки препарата непосредственно в опухоль печени и их биологическое тестирование.

Материалы и методы. Все исходные реактивы являются коммерчески доступными соединениями. Полученные соединения охарактеризованы при помощи методов ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии и ВЭЖХ/МС. Цитотоксичность определяли MTS-тестом.

Результаты. На данный момент нами получены 8 новых конъюгатов, которые исследованы на предмет связывания с рецептором. Проведены исследования цитотоксичности соединений на клетках рака печени (HepG2) и клетках сравнения (LnCap). Выявлены соединения-лидеры, для которых планируется проведение дальнейших исследований *in vitro* и *in vivo*.

Заключение. Таким образом, нами предложен перспективный метод оптимизации противоопухолевых соединений за счет их конъюгирования с высокоселективным лигандом ASGP-рецептора. В результате работы оптимизированы синтетические подходы к созданию конъюгатов противоопухолевых препаратов с лигандами ASGP-рецептора на основе производных N-ацетилгалактозамина. На базе полученных данных об активности исследуемых соединений установлена зависимость «структура — активность». Выявлено соединение-лидер. Разработана процедура, позволяющая в экспериментах *in vitro* исследовать новые лиганды асиалогликопротеинового рецептора и конъюгаты на их основе.

Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 14-34-00017) и программы развития «Умник» (№ 8879ГУ/2015).

*Е.С. Плеханова¹, И.А. Чернигина¹, В.В. Чернов²,
Т.Г. Щербатюк¹*

ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО СВЕТОДИОДНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА КРОВЬ И ОПУХОЛЬ IN VITRO

¹ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²ИПФ РАН, Нижний Новгород, Россия

Введение. Исследование действия низкоинтенсивного светодиодного и лазерного излучения (НИЛИ) представляет интерес в связи с тем, что несмотря на широкий круг применения действие излучения на опухолевый рост до сих пор остается неясным. Исследования в этой области, начатые еще в 1970 годах, противоречивы. Показаны как положительные эффекты применения НИЛИ, так и отрицательные. Выявить причину такого противоречия