

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 РФФ (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

по литературным источникам не представляется возможным, в связи с отсутствием полных данных о параметрах используемого излучения и состоянии опухоли на момент воздействия.

Цель исследования — оценить действие НИЛИ 400, 460 и 660 нм на активность свободнорадикальных процессов крови и гомогенатов опухолевой ткани *in vitro*.

Материалы и методы. В биоматериале от 12 белых нелинейных крыс здоровых и с перевитым раком печени РС-1 на разных сроках роста определяли: содержание гемоглобина (Hb); индуцированную хемилюминесценцию (ХЛ); активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Воздействовали НИЛИ 400, 460 и 660 нм $D = 0,2 \text{ Дж/см}^2$ (экспериментальные генераторы, ИПФ РАН). Гомогенаты оптической плотности $1 \pm 0,05$ получали при разведении взвеси опухолевых клеток в растворе Хенкса.

Результаты. НИЛИ в плазме крови здоровых крыс усиливает интенсивность ХЛ и подавляет общую антиоксидантную активность (АОА), не влияет на активность СОД и каталазы в эритроцитах, но снижает содержание в них Hb. На ранних сроках развития РС-1 в плазме СИД приводит к усилению интенсивности ХЛ и подавлению общей АОА, а на поздних — наоборот. СИД в эритроцитах у животных с РС-1 на поздних сроках роста ингибирует активность СОД и повышает концентрацию Hb. В гомогенатах СИД усиливает ХЛ и угнетает общую АОА независимо от стадии роста штамма.

Заключение. Считаю, что полученные предварительные данные обосновывают необходимость дальнейшего исследования.

А.Д. Плутинская, Е.А. Плотникова, В.О. Страмова, Р.И. Якубовская

ИЗУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА БАКТЕРИОСЕНС В СИСТЕМЕ *IN VITRO*

МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ, Москва, Россия

Введение. Одним из направлений развития фотодинамической терапии (ФДТ) является создание новых высокоэффективных фотосенсибилизаторов (ФС), обладающих интенсивным поглощением в красной области спектра. Предполагается, что их использование позволит значительно расширить терапевтические возможности фотодинамического воздействия.

Цель исследования — оценить физико-химические свойства препарата Бактериосенс и его фотоиндуцированной активности относительно опухолевых клеток человека и мыши различного эпителиального происхождения в системе *in vitro*.

Материалы и методы. В качестве ФС использовали Бактериосенс на основе мезо-тетра (3-пиридил) бактериохлорина, поглощающего в ближней инфракрасной области спектра ($\lambda_{\text{max}} = 747 \text{ нм}$). Анализ физико-химических свойств Бактериосенса включал в себя изучение растворимости ФС, спектров поглощения и флуоресценции в динамике. Изучение фотоиндуцированной активности ГЛФ препарата Бактериосенс в системе *in vitro* проводили на панели опухолевых клеток человека (легкие А549, гортаноглотка Нер2, молочная железа ВТ-474, МСF-7, SK-BR-3,

предстательная железа РС-3, мочевого пузыря EJ, толстая кишка НТ-29) и опухолевых клетках мыши различного генеза (саркома S-37, толстая кишка С-26, легкие LLC). В работе использовали клеточные линии от 3 до 18 пассажей. Специфическую активность оценивали при варьировании концентрации препарата, времени инкубации до воздействия, а также с его присутствием в среде во время облучения и удалением непосредственно перед воздействием. Биологически значимым эффектом считали ингибирование роста клеток в культуре более чем на 50 %.

Результаты. Показано, что Бактериосенс стабилен при хранении в сухом виде в течение 6 мес. Изменений в профиле спектра, в положении спектрального максимума, величине оптического поглощения и интенсивности флуоресценции не отмечалось. Препарат Бактериосенс в диапазоне концентраций от 3 до 2400 нМ не обладал темновой цитотоксичностью относительно опухолевых клеток человека и мыши в культуре. При воздействии светом препарат проявлял высокую специфическую активность. Так, величина $ИК_{50}$ при оптимальном времени инкубации (от 4 до 6 ч) составляла в среднем: для культур EJ, Нер2— $40 \pm 4 \text{ нМ}$; А549, ВТ-474, МСF-7, SK-BR3, РС-3— $60 \pm 3 \text{ нМ}$; НТ-29— $80 \pm 5 \text{ нМ}$; для S-37, Colo26, LLC — $22 \pm 2 \text{ нМ}$. Отмечено, что Бактериосенс эффективно проникал в опухолевые клетки и накапливался в них.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что ГЛФ Бактериосенс является перспективным ФС, обладающим высокой фотоиндуцированной активностью относительно опухолевых клеток в культуре и рекомендован для дальнейшего изучения в системе *in vivo*.

Я.Л. Подуэктова, В.Б. Сирота, Н.А. Кабилдина, Б. Сапар ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ HER2/NEW-ПОЗИТИВНОГО ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

Цель исследования — изучить особенности HER2/new-позитивного иммуногистохимического фенотипа рака молочной железы (РМЖ) у больных разных этнических групп населения Карагандинской области.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе КГП «Областной онкологический диспансер» (Караганда) в период 2011–2016 гг. Объектом клинико-лабораторных исследований были 620 больных РМЖ в возрасте от 21 до 86 лет (средний возраст $52,6 \pm 1,9$ года). Стадирование РМЖ проводилось в соответствии с классификацией TNM 9-го пересмотра (2009). При морфологическом исследовании наиболее частыми гистологическими формами являлись инфильтрирующие протоковая и дольковая карциномы: соответственно у 55 и 20 % пациенток. Отдаленные результаты лечения прослежены у пациенток 3 этнических групп (казахской, русской и других национальностей). Они были разделены на 4 фенотипические группы в зависимости от экспрессии тканевых онкомаркеров, где выделен HER2/new-позитивный тип.

Результаты. Выявлено, что в русской и других этнических группах преобладают больные с базальноподобным и люминальным А фенотипом. В казахской группе 42 %