

регулировать не только углеводный, но и липидный обмен.

Некоторые из двойных агонистов PPAR продемонстрировали многообещающие результаты в доклинических испытаниях. Все они содержат один и тот же фрагмент «головной части молекулы», но разные «хвостовые части». Однако, на сегодняшний день только один из них, сароглитазар, был одобрен для клинического применения в Индии [1]. Все остальные – рагаглитазар, тезаглитазар и другие – не получили одобрения регулирующих органов, в основном из-за неблагоприятных побочных эффектов, которые включают гепатотоксичность, кардиотоксичность и желудочно-кишечную токсичность [2, 3].

Список литературы

1. Agrawal R. // *The First Approved Agent in the Glitazar's Class: Saroglitazar. Current Drug Targets*, 2014. – 15. – 151–155.
2. Balakumar P., Mahadevan N. and Sambathkumar R. // *A Contemporary Overview of PPAR- α / γ Dual Agonists for the Management of Diabetic Dyslipidemia. Current Molecular Pharmacology*, 2019. – 12 (3). – 195–201.
3. Xi Y.; Zhang Y.; Zhu S.; Luo Y.; Xu P.; Huang Z. // *PPAR-Mediated Toxicology and Applied Pharmacology. Cells*, 2020. – 9 (2). – 352.

ОЦЕНКА IN VITRO НОВЫХ ТАРГЕТНЫХ ТЕРАПЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ affibody, НАЦЕЛЕННЫХ НА РЕЦЕПТОР HER-2

В. В. Боденко

Научный руководитель – д.фарм.н., профессор М. В. Белоусов

Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, проспект Ленина, дом 30

Сибирский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, bodenkovitalina@gmail.com

Препараты, рассматриваемые в данном исследовании нацелены на HER2 – рецептор эпидермального фактора роста, тип 2. В здоровой клетке HER2 участвует в регуляции роста и размножения клеток, гиперэкспрессируется при раке груди, раке яичников и желудка и является высокоспецифичной мишенью как для таргетных диагностических, так и таргетных терапевтических препаратов [1].

Рассматриваемые в данном исследовании, молекулы аффибоди, нацеленные на HER2, ZHER2: 2891, были конъюгированы с цитотоксическим агентом, производным майтанзина MC-DM1. Для увеличения периода полувыведения конъюгатов использовались полипепти-

В данной работе были синтезированы производные (S)-2-Этокси-3-фенилпропановой кислоты, содержащие фрагменты изопимаровой, абиетиновой, дегидроабиетиновой и ламбертиановой кислот.

Изучение фармакологической активности полученных производных дитерпеновых кислот у мышей с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (C57Bl/6^{Av}) выявило одно соединение (производное изопимаровой кислоты **5a**), способное снижать уровень триглицеридов в печени и жировой ткани мышей за счет усиления катаболизма и проявляющее гипогликемическое действие, связанное с сенсбилизацией тканей мышцей к инсулину. Также было показано, что оно не оказывает токсического воздействия на печень.

ды. Для варианта (HE)₃-Z_{HER2}-Cys/DM1-PAS300 – неструктурированный гидрофильный биоразлагаемых белковый полимер PAS300 [2]. Для варианта (HE)₃-Z_{HER2}-ABD-Cys/DM1 – альбумин-связывающий домен – ABD [3]. Также в конструкции препаратов были включены линкеры, состоящие из глютаминовых кислот для минимизации поглощения в печени [1, 3].

Для проведения исследования *in vitro* оба терапевтических варианта с цитотоксическими агентами предварительно были мечены ^{99m}Tc. Для теста интернализации HER-2 экспрессирующие клетки SKOV3 и BT474 высевали в чашки петри за сутки до эксперимента, по три чашки на каждую часовую точку. Среду удаляли с по-

следующим добавлением ^{99m}Tc -меченых конъюгатов в культуральную среду (2 нМ). Клетки инкубировали при 37 °С. Далее в часовые точки (1, 2, 4, 6 и 24 ч) собирали среду, промывали охлажденным льдом PBS (1 мл). Добавляли к клеткам на льду 0,2 М глициновый буфер для сбора активности, связанной с клеточной мембраной. Далее к клеткам добавляли 1 М раствор NaOH (1 мл) на 30 мин при 37 °С. Клеточный слой, содержащий интернализированную активность, собирали скребком, чашки промывали тем же буфером (1 мл), который далее собирали. Активность собранной среды, связанную с мембраной активность и интернализированную активность измеряли с использованием автоматического гамма-спектрометра.

Список литературы

1. Liu Y, Güler R, Liao Y, et al // *Biologic Evaluation of a Heterodimeric HER2-Albumin Targeted Affibody Molecule Produced by Chemo-Enzymatic Peptide Synthesis. Pharmaceutics*, 2022. – 14 (11). – P. 2519.
2. Schellenberger V., Wang C. W., Geething N. C., et al // *A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner. Nat Biotechnol*, 2009. – 27 (12). – P. 1186–1190.
3. Xu T, Zhang J, Oroujeni M, et al. // *Effect of Inter-Domain Linker Composition on Biodistribution of ABD-Fused Affibody-Drug Conjugates Targeting HER2. Pharmaceutics*, 2022. – 14 (3). – P. 522.

Результат проведенного теста интернализации *in vitro* показал, что ассоциированная с клеткой активность и интернализированная активность увеличивались со временем для двух вариантов. Интернализированная активность через 24 часа для вариантов $(\text{HE})_3\text{-Z}_{\text{HER2}}\text{-Cys/DM1-PAS300}$ и $(\text{HE})_3\text{-Z}_{\text{HER2}}\text{-ABD-Cys/DM1}$ составляла 31 % и 35 % от общей клеточно-ассоциированной активности в клетках SKOV3 и 28 % и 27 % в клетках BT474 соответственно. Тест интернализации показал, что радиокатаболиты не диффундируют через клеточные мембраны и остаются внутри клеток после HER2-опосредованного эндоцитоза и деградации белка в лизосомах.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛИСТЬЯХ И ВЕТКАХ ОБЛЕПИХИ КРУШИНОВИДНОЙ

А. С. Бондаренко, А. П. Чернова

Научный руководитель – к.х.н, доцент А. П.Чернова

Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, asb81@tpu.ru

Все части облепихи – ягоды, корни, листья, стебли и ветви – содержат различные виды фенольных соединений, включая флавоноиды, фенольные кислоты и гидролизуемые дубильные вещества [1], отвечающие за многие биологические свойства растения [2]. Известно, что гидролизуемые дубильные вещества относятся к классу соединений, широко изучаемых в качестве потенциальных противовирусных и противомикробных препаратов [3].

Целью работы является количественное определение содержания дубильных веществ в водных и сухих экстрактах.

В качестве объектов исследования были взяты высушенные листья и ветки облепихи крушиновидной (влажность менее 3 %), произрастающей на территории Алтайского края.

Количественное определение дубильных веществ проводили в водных жидких и сухих экстрактах. Технологические режимы экстрагирования жидких экстрактов и лиофильной сушки для сухих экстрактов указаны в таблице 1–2. В качестве экстрагента использовалась вода.

Определение дубильных веществ в исследуемом растительном сырье проводилось титриметрическим методом согласно ОФС.1.5.3.0008.15 [4]. К жидкому или разведенному сухому экстракту в бидистиллированной воде добавляли раствор индигосульфокислоты и далее титровали полученную смесь при постоянном перемешивании раствором перманганата калия до золотисто-желтого окрашивания. Количественное содержание дубильных веществ в жидких и сухих экстрактах рассчитывали в пересчете на