

# Разработка гликоконъюгатов на основе природных хлорофиллов в качестве ИК-фотосенсибилизаторов для ФДТ рака

Грин М.А.,<sup>1</sup> Миронов А.Ф.,<sup>1</sup> Плотникова Е.А.,<sup>2</sup> Якубовская Р.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, 119571, Москва, проспект Вернадского, 86, e-mail: [michael\\_grin@mail.ru](mailto:michael_grin@mail.ru)

<sup>2</sup> ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена» Минздрава России, Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3

В настоящее время применяются в клинике или находятся на разных стадиях клинических испытаний фотосенсибилизаторы (ФС) различных классов. Среди них особый интерес представляют природные хлорофиллы и их производные с интенсивным поглощением в красной и ближней ИК-области спектра, поскольку их терапевтическое окно поглощения (660-800 нм) открывает новые возможности для диагностики и лечения злокачественных новообразований.

Однако сами хлорофиллы и бактериохлорофиллы имеют ограниченное применение в качестве ФС из-за высокой гидрофобности, низкой химической и фотостабильности, умеренной селективности накопления в раковых клетках. Туморотропность ныне используемых ФС невелика и реализует лишь 2-3-кратное повышение концентрации пигмента в опухолевой ткани по сравнению со здоровой. Это приводит к побочным эффектам фотодинамической терапии, включающим фотоповреждение здоровых тканей, окружающих опухоль.

Одним из возможных путей решения этой задачи является конъюгация молекулы ФС с лигандами, для которых имеются специфические рецепторы на поверхности опухолевых клеток.

Показано, что углеводные заместители не только увеличивают растворимость хлорофилов в воде, но и обеспечивают векторную доставку ФС внутрь клетки посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза.

В настоящей работе предложены методы синтеза конъюгатов природных хлорофилов с углеводами, базирующиеся на современных реакциях органической химии. Получены модификационные ряды гликозилированных хлорофилов и бактериохлорофилов, содержащих остатки лактозы и галактозы в различных положениях макроцикла.

Сравнительное исследование, выполненное на различных культурах клеток опухолей человека, показало, что положение углеводных заместителей в макроцикле, их количество, а также тип сахара значительным образом влияют на активность ФС и их накопление в клетках. Наиболее высокая фотоиндуцированная активность выявлена у гликоконъюгатов с остатком углевода в пиррольном кольце А. Увеличение количества углеводных фрагментов, а также присоединение их по «нижней» части макроцикла значительно снижает фотоактивность красителей.