

# СНИЖЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ПОВЫШЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ АДРЕСНЫХ ЛИПОСОМ С 4-АРИЛКУМАРИНОМ В МОДЕЛИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ *WNT-1*

*Моисеева Е.В.<sup>1</sup>, Кузнецова Н.Р.<sup>1</sup>, Свищевская Е.В.<sup>1</sup>, Скрабелинская Е.И.<sup>1</sup>, Болдырев И.А.<sup>1</sup>, Водовозова Е.Л.<sup>1</sup>, Федоров А.Ю.<sup>2</sup>, Бовин Н.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ИБХ РАН, г. Москва; <sup>2</sup> ННГУ, Нижний Новгород

Одним из последствий применения химиотерапии при раке молочной железы (РМЖ), возможно, является повышенная частота диабета среди пациентов с РМЖ. Для снижения токсичности исследуемый цитостатик 4-арилкумарин (АС, аналог комбретастина), был включен в липосомы (Lp), несущие липофильные пролекарства (АС-Ole) в липидном бислое. С целью адресной доставки к опухоли липосомы оснащали лигандом селективных, который встраивали в мембрану липосом (SiaLe<sup>X</sup>-PEG-DG). Известно, что селектины избирательно экспрессируются в районе роста опухоли на эндотелии сосудов, прорастающих *de novo* в опухоль. Целью работы было сравнить противоопухолевый эффект адресных липосом по сравнению с исходной липосомальной формой (Lp-АС) и проверить, может ли включение цитостатика в липосомы избежать диабетоподобных явлений у пролеченных мышей-опухоленосителей.

Липосомы на основе яичного фосфатидилхолина (PC) и фосфатидилинозита из *S. cerevisiae* (PI) в PBS получали методом последовательной экструзии через поликарбонатные фильтры с размерами пор 200 и 100 нм. Клетки культуры рака молочных желез Wnt-1 перевивали самкам линии C57BL/6 (10<sup>6</sup>/мышь) сингенно. После появления пальпируемых опухолей мышам вводили в.в. 4-кратно с интервалом в неделю по 0.2 мл 7 мМ раствора АС (37 мг/кг) в PBS-5% Tween 80 (n=6), или дисперсий липосом состава PC/PI/АС-Ole(+/-SiaLe<sup>X</sup>-PEG-DG), 8:1:0.7:0.2 (мол.) в 1/3 экв. дозы по АС (n=6). Контрольная группа (n=5) получила в.в. 0.2 мл буфера (PBS). Противоопухолевый эффект оценивали по торможению роста опухолей и улучшению выживания опухоленосителей в течение трех месяцев после начала лечения. Уровень глюкозы в крови измеряли прибором Accu-Chek Active (Roche, Germany).

В выбранном режиме введения ни одна из форм препарата не привела к достоверному улучшению рассматриваемых показателей по сравнению с контролем (Табл.1, 2). Однако, доля выживших мышей, пролеченных интактным препаратом, была несколько выше по сравнению с другими формами АС. На момент начала лечения, около половины животных имели опухоли размером не более 1 мм (0.6±0.3 мм) и составляли подгруппу 1 в своей группе, самки с опухолями более 1 мм (1.9±0.7 мм) составляли подгруппу 2 в своей группе.

Таблица 1. Динамика роста опухоли в целом по группам и в подгруппе 1\*.

	n=	Гр/день **	0	6	8	15	20	27	34	44	54	64	74	82
Группы	5	NaCl	1.2	3.2	3.2	5.8	7.6	9.6	11.6	14.3	16.5	17.9	20.5	23.2
	5	AC	1.1	3.6	3.7	6.9	7.3	9.8	12.4	14.1	15.6	17.3	18.8	20.4
	6	AC-Lp	1.3	3.5	3.7	7.5	8.3	10.3	12.2	13.9	15.5	16.8	18.5	20.2
	7	AC-Lp-SiaLeX	1.1	3.0	3.8	5.3	6.1	8.05	9.9	12.1	14.3	13.8	16.0	18.2
Подгруппы па 1	3	NaCl	0.5	1.5	1.7	3.6	5.3	9.7	12.7	14.2	17.4	20.5	23.7	23.2
	3	AC	0.5	1.3	1.3	4.8	4.9	9.3	10.3	12.5	14.8	17.0	19.3	20.4
	4	AC-Lp	0.9	2.1	2.2	7.1	7.8	12.0	13.9	15.8	17.4	19.4	21.4	20.2
	3	AC-Lp-SiaLeX	0.6	1.0	1.3	2.1	2.0	5.9	8.4	10.9	13.3	15.8	18.3	18.2

\* - Изначально около половины животных имели опухоли размером не более 1 мм ( $0.6 \pm 0.3$  мм) и составляли подгруппу 1 в своей группе; \*\* - дни после начала лечения.

Мыши с наименьшим начальным размером опухоли, пролеченные адресными липосомами, продемонстрировали тенденцию к замедлению роста опухоли (Табл. 1) и улучшению выживания (Табл. 2) по сравнению с контролями. Гипергликозурия наблюдалась у пролеченных AC мышей уже после первого введения препарата. Тогда как введение липосомальных форм AC не привело к повышению уровня глюкозы в крови подопытных животных ни в начальные, ни в конечные сроки наблюдения.

Таблица 2. Параметры выживания.

	группы	n=	СПЖ, дни	Выживание, %
Группы	PBS	5	78.8	60
	AC	6	86.5	83
	AC-Lp	6	79.5	67
	AC-Lp-SiaLeX	6	83.5	67
Подгруппа 1*	PBS	3	79.7	67
	AC	3	77.0	67
	AC-Lp	4	86.8	75
	AC-Lp-SiaLeX	3	96.0	100

В итоге, было показано, что в используемой модели адресные липосомы с 4-арилкумарином оказали наиболее выраженный противоопухолевый эффект, особенно в подгруппе с наименьшим размером опухолевых узелков на момент начала лечения. Введение препарата в липосомальной форме действительно снизило токсическое действие и диабетоподобные явления у мышей-опухоленосителей. Однако для достижения существенного противоопухолевого эффекта, по-видимому, было необходимо увеличить дозу препаратов за счет увеличения кратности инъекций.

## LOWERING TOXICITY AND ELEVATING ANTICANCER ACTIVITY OF TARGET LIPOSOMES EQUIPPED WITH 4-ARILCUMARIN IN WNT-1 MOUSE MODEL OF BREAST CANCER

*Moiseeva E.V.<sup>1</sup>, Kuznetzova N.R.<sup>1</sup>, Svirshchevskaya E.V.<sup>1</sup>, Skrabelinskaya E.I.<sup>1</sup>, Boldirev I.A.<sup>1</sup>, Vodovozova E.L.<sup>1</sup>, Fedorov A.Yu.<sup>2</sup>, Bovin N.V.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>IBCh RAS, Moscow; <sup>2</sup> Nizhniy Novgorod State University, Nizhniy Novgorod