

ID: 2015-11-2467-A-5494

Краткое сообщение

Прилепский А.Ю.<sup>1</sup>, Богатырев В.А.<sup>1</sup>, Наволокин Н.А.<sup>2</sup>, Бучарская А.Б.<sup>2</sup>, Кладиев А.А.<sup>3</sup>

## Сравнительная оценка усиления эффективности противоопухолевых препаратов в конъюгатах с коллоидным золотом и фосфатом декстрана

<sup>1</sup>Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России<sup>3</sup>ООО "Биотехнологическая компания ТНК"

**Ключевые слова:** противоопухолевые препараты, коллоидное золото, фосфат декстрана

На данный момент существует огромное количество различных противоопухолевых препаратов, которые широко применяются для замедления опухолевого процесса или предотвращения метастазирования. Тем не менее, многие препараты отличаются высокой стоимостью и имеют ограниченное применение, с учетом значительных побочных эффектов. Так же многие лекарства имеют ограниченное время циркулирования в кровеносной системе. Поэтому проблема разработки препаратов, лишенных этих недостатков, весьма актуальна. В частности, в последние годы, одним из способов решения данной проблемы является использование носителей для лекарств, в частности металлических наночастиц или биосовместимых субстанций белковой или полисахаридной природы.

**Цель:** показать ограничения, накладываемые на комплексы противораковых препаратов с носителем - коллоидным золотом, природой препарата и условиями применения *in vitro* или *in vivo*. В нашей работе мы использовали противоопухолевые препараты доцетаксел и проспидин, конъюгированные с золотыми цитратными наночастицами диаметром 50 нм и полисахаридной матрицей на основе фосфата декстрана. Мы исследовали изменение эффективности различных комбинаций этих препаратов посредством МТТ-теста на трех различных культурах клеток: Нер-2, SPEV-2, С6, а так же провели сравнение их с эффективностью в экспериментах *in vivo*.

*Работа состояла из трех основных частей:*

1. Получение комплекса проспидин-фосфат декстрана-коллоидное золото, и проверка его цитотоксичности по сравнению с комплексом без фосфата декстрана *in vitro*, сравнение с его эффективностью *in vivo*.
2. Получение и исследование цитотоксичности комплекса доцетаксел-коллоидное золото *in vitro*.
3. Оценка эффективности комплекса проспидин-коллоидное золото в экспериментах *in vivo*.

В нашей предыдущей работе [1] мы показали возможность усиления противоопухолевой активности проспидина путем конъюгации его с коллоидным золотом. Мы изучили возможность дальнейшего усиления эффективности конъюгатов проспидина с коллоидным золотом путем включения их в матрицу из фосфата декстрана. Фосфат декстрана представляет из себя гелевую полисахаридную матрицу. Конъюгат проспидин-фосфат декстрана-коллоидное золото обладал бы не только способностью направленно проникать в клетки, но и действовать более длительное время. Подобный комплекс, но без коллоидного золота, успешно испытывался группой из Белорусского государственного университета [2], в некоторых экспериментальных группах наблюдалось 100% излечение лабораторных животных. Однако согласно полученным нами данным на моделях *in vitro*, данный конъюгат, состоящий из проспидина, фосфата декстрана и коллоидного золота не обладает аналогичной эффективностью, при этом фосфат декстрана не обладает собственной токсичностью, а на некоторые культуры оказывает пролиферативное действие. Одной из возможных причин такого результата мы видим невозможность правильной оценки эффективности гелевого комплекса при инкубировании его с животными клетками в условиях многолуночных планшетов.

Далее мы исследовали возможность усилить цитостатическое действие препарата доцетаксела на культуры опухолевых клеток путем конъюгирования его с коллоидным золотом по аналогии с проспидином. Этот препарат отличается повышенной токсичностью, но вместе с тем намного эффективнее подавляет рост опухолей. Наши исследования показали, что из-за разницы в действующих концентрациях с проспидином, а также различной направленности действия препаратов, усиление доцетаксела с помощью наночастиц абсолютно неэффективно и более того, может приводить к незначительному уменьшению его активности.

Последним этапом работы стало сравнение ранее полученных данных [1] об эффективности комплекса проспидин-коллоидное золото в эксперименте на лабораторных животных. Эксперимент проводился на модели рака почки РА у лабораторных крыс (штамм опухоли получен из банка опухолевых штаммов ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Минздрава России). Животных наблюдали в течение 7 дней, проводили измерения общей массы тела и оценивали массу опухоли. Было установлено, что самый большой прирост массы опухоли наблюдался именно в группе с комплексом, в то время как в группе с введением только коллоидного золота опухоли выросли менее чем на 50% от контроля. Мы также изучали гистологические срезы, мазки-отпечатки, клеточные суспензии, полученные из опухоли. На гистологических срезах отчетливо видно действие проспидина в тех группах, где он использовался, однако, по результатам флуоромикроскопического исследования, мы установили, что практически все золотые наночастицы представлены в агрегатах микронного размера, не обладающих таргетной активностью. По результатам эксперимента был сделан вывод о недостаточной степени агрегационной устойчивости применяемого конъюгата, а также о неадекватности вводимой дозы препарата при однократном введении.

### Выводы

1. Доказанная эффективность разработанных препаратов в экспериментах *in vitro* не гарантирует аналогичную эффективность препаратов в экспериментах *in vivo*, и наоборот.
2. Эффективность использования противоопухолевого препарата, иммобилизованного на частицах КЗ, может возрастать только в тех случаях, когда механизм цитотоксического действия предполагает увеличение локальной концентрации препарата вблизи

цитоплазматической мембраны (мембранотропное действие), или облегчённый перенос внутрь клетки в следствие эндоцитоза.

**Литература**

1. Бибикина, О.А. Плазмонно-резонансные золотые частицы как носители лекарственных веществ и оптические метки в цитологических исследованиях / О.А. Бибикина, С.А. Староверов, О.И. Соколов, Л.А. Дыкман, В.А. Богатырев // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. – 2011 – Т.11, № 2. – С. 1–5.
2. Бычковский П.М. Получение и противоопухолевая активность гелеобразующего препарата проспидина / Бычковский П.М., Юркштович Т.Л., Голуб Н.В., Алиновская В.А., Костерова Р.И., Соломевич С.О., Кладиев А.А., Истомин Ю.П., Александрова Е.Н., Красный С.А., Петровская Н.А., Ревтович М.Ю., Шмак А.И., Квачева З.Б. // Химико-фармацевтический журнал. – 2013 – № 7, С. 46-51.