

Исследование таргетного конъюгата хлорина еб как агента для фотодинамической терапии онкологических заболеваний

Научный руководитель – Балалаева Ирина Владимировна

Крылова Л.В.¹, Отвагин В.Ф.²

1 - Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия, *E-mail: lu.krylova@mail.ru*; 2 - Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия, *E-mail: votvagin@yandex.ru*

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является интенсивно развивающимся методом диагностики и лечения злокачественных новообразований. Терапевтический эффект данного метода основан на применении фотосенсибилизатора (ФС) и источника света с определенной длиной волны. Поглощение квантов света молекулами ФС приводит к фотохимическим реакциям, запускающим окислительные процессы в клетках, и в конечном итоге приводящим к гибели клетки. Для увеличения эффективности ФС в настоящее время развивается подход, при котором в одном противоопухолевом соединении объединяется молекула ФС и терапевтический агент с другим механизмом действия. В качестве последнего, в частности, могут выступать низкомолекулярные соединения для таргетной терапии опухолей.

Целью данной работы явилось исследование свойств потенциального агента для ФДТ - конъюгата цинкового комплекса хлорина еб и вандетанибом - в отношении опухолевых клеток *in vitro* и ксенографтных опухолей человека на лабораторных животных. Вандетаниб представляет собой ингибитор тирозинкиназной активности рецепторов ростовых факторов EGFR и VEGFR.

Были зарегистрированы спектры поглощения, возбуждения и эмиссии флуоресценции исследуемого конъюгата. Квантовый выход флуоресценции рассчитывали относительно родамина Б. Исследование биологических свойств соединения проводилось на культурах клеток эпидермоидной карциномы человека А-431, гиперэкспрессирующих EGFR, и клеток яичника китайского хомячка СНО, не экспрессирующих EGFR или VEGFR. Внутриклеточную локализацию исследовали методом конфокальной микроскопии. Определение цитотоксичности конъюгата производилось методом МТТ-теста. Эксперименты *in vivo* проводились на иммунодефицитных мышах с подкожно привитой опухолью А431. Мониторинг специфичности накопления проводили методом флуоресцентной визуализации на уровне целого организма, терапевтический эффект оценивали по динамике объема опухолевых узлов.

Исследованный в работе конъюгат обладает интенсивным поглощением и флуоресценцией в красной области спектра, квантовый выход не превышает 2%. Соединение быстро поступает в опухолевые клетки и распределяется во внутриклеточных мембранах. Показано, что конъюгат обладает низкой темновой токсичностью, но в то же время показывает высокую фотодинамическую активность при облучении в дозе 20 Дж/см². При этом наблюдается более высокая активность в отношении опухолевых клеток с гиперэкспрессией EGFR. При системном введении конъюгата животным наблюдается его селективное накопление в опухоли. Установлено, что проведение ФДТ с исследуемым конъюгатом вызывает значительное уменьшение объемов опухолевого узла. Полученные данные свидетельствуют об эффективности исследуемого соединения и позволяют рассматривать его в качестве потенциального агента для ФДТ.

Авторы выражают глубокую признательность своим научным руководителям к.б.н. Балалаевой И.В. и д.х.н. Федорову А.Ю.

Конференция «Ломоносов 2019»

Работы выполнены при финансовой поддержке Минобрнауки России (задание № 6.3099.2017) и РФФИ (проект № 18-33-20041).