**Комбинированные цитостатические препараты, усиленные терпеноидами, в составе молекулярных контейнеров для преодоления множественной лекарственной устойчивости**

***Злотников И.Д., Добрякова Н.В., Кудряшова Е.В.***

*Студент, 3 курс специалитета*

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*E–mail:* *izlotnikov2003@yandex.ru*

В мире остро обозначена проблема онкологических заболеваний: высокая смертность от рака и вероятность рецидивов, а также множественная лекарственная устойчивость, обусловливающая неэффективность, казалось бы, сильных противоопухолевых препаратов. В настоящей работе предложены комбинированные формуляции: цитостатик + усилитель (эвгенол, апиол, ментол, сафрол – ингибируют эффлюкс и увеличивают проницаемость мембраны кдеток) в составе молекулярных контейнеров (циклодекстрины или полимерные мицеллы) для защиты лекарства от деструкции и повышения биодоступности. По данным УФ-видимой спектроскопии доксорубицин, паклитаксел, цисплатин, а также эвгенол и его аналоги (аллилбензолы и терпеноиды - усилители) образуют комплексы включения с метил-β-циклодекстрином (МЦД) с константами диссоциации 10–4-10–5 М и эффективностью загрузки более 85%. Эвгенол и апиол в миллимолярных концентрациях обладают противоопухолевым действием: менее 10% выживаемость клеток карциномы рака лёгкого А549 по данным МТТ теста. Эти же вещества в микромолярных концентрациях являются синергистами цитостатиков: паклитаксел в концентрации 100 нМ ингибирует рост клеток A549 на 25%, в то время как добавление эвгенола увеличивает эффект до 90%, IC50 паклитаксела снижается на 2 порядка, IC50 цисплатина и доксорубицина снижен на 1 порядок за счёт адъювантов. При этом эвгенол и апиол оказывают защитное действие на здоровые клетки: на модели HEK293T клеточная выживаемость увеличена с 10-15 до 70-80% при добавлении к цитостатику адъювантов.

Предложена новая методика слежения за изменениями в структуре и морфологии клеток и лекарства методом ИК спектроскопии Фурье. В ИК спектрах клеток A549 при инкубировании при 37 °С с доксорубицином увеличивается интенсивность пиков 2850-2950 см–1, что соответствует разрыхлению мембраны из-за проникновения доксорубицина; увеличивается интенсивность амида 1 (1630 см–1), при 1640 см–1, что указывает на участие поверхностных и трансмембранных белков в связывании доксорубицина; изменение пика при 1086 см–1 указывает на проникновение цитостатика в клетки. Без эвгенола изменения в ИК спектре клеток А549 незначительны, а после добавления эвгенола спектр ИК начинает резко меняться: уменьшение интенсивности пика на 1630 см–1 указывает на проникновение доксорубицина в клетки; увеличение интенсивности пика на 1505-1515 см–1 указывает на взаимодействие эвгенола с клеточной мембраной и транспортными белками (ингибирование эффлюкса); увеличение интенсивности пиков в области 1240-1280 см–1 указывает на интеркаляцию ДНК доксорубицином внутри A549.

По данным ИК спектроскопии и конфокальной микроскопии эвгенол уменьшает накопление цитостатика в здоровых клетках HEK293T, при этом увеличивая накопление в раковых клетках А549. Таким образом, значительно увеличена эффективность и селективность доксорубицина, цисплатина и паклитаксела, что перспективно в аспектах преодоления множественной лекарственной устойчивости и создания малотоксичных препаратов.

*Работа поддержана Российским научным фондом, грант № 22-24-00604. Работа выполнена с использованием оборудования (ИК‐спектрометр Bruker Tensor 27 и АСМ-микроскоп Jasco J-815 CD-спектрометр NTEGRA II) программы развития Московского государственного университета.*