**Сравнительная оценка острой токсичности наноразмерных форм паклитаксела и пролекарства этопозида на основе PLGA**

***Бойко С.А.1, Валихов М.П.2, Ковшова Т.С.1***

*Аспирант, 2 год обучения*

*1Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, факультет химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, Москва, Россия*

*2Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, Москва, Россия*

*E-mail:* [*718bsvetlana@gmail.com*](mailto:718bsvetlana@gmail.com)

Токсичность инъекционных форм этопозида (ETP) и паклитаксела (PTX) (труднорастворимые субстанции), используемых в терапии онкологических заболеваний, в большей степени определяется компонентами растворителей. Среди побочных эффектов Кремофора® ELP, входящего в состав Таксола®, отмечаются аллергические реакции и неврологические осложнения, тогда как наноразмерные формы паклитаксела (Абраксан®, Генексол-ПМ®) отличаются улучшенным профилем токсичности [1]. Система совместной доставки паклитаксела и гидрофобного производного этопозида (4’-О-бензилоксикарбонилэтопозид, ETP-cbz) на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) продемонстрировала синергетический эффект в отношении клеток злокачественных глиом *in vitro* [2]. Включение в состав наносистем агентов с различным механизмом действия («со-доставка») может позволить снизить дозы, и, следовательно, токсический эффект от терапии. Цель исследования – оценка острой токсичности системы совместной доставки PTX и ETP-cbz на основе PLGA в сравнении с моно-формами*.*

Наночастицы на основе PLGA – форма «со-доставки» и моно-формы (средний размер 100 нм, ζ-потенциал поверхности -25 мВ, степень включения ≈ 80–90 %) – были получены методом эмульгирования под давлением с последующим удалением органического растворителя. Острая токсичность форм была оценена при внутривенном введении половозрелым мышам Balb/c (табл. 1). Комбинация коммерческих препаратов PTX (Паклитаксел-Эбеве®) и ETP (Этопозид-Тева®) не привела к снижению уровня токсичности, что может быть связано с эффектом растворителей в составе данных форм. При введении формы совместной доставки и моно-формы PTX на основе PLGA летальные дозы не были достигнуты, доза 600 мг/кг не вызывала патологических изменений в организме экспериментальных животных. Таким образом, разработанные формы PTX и ETP-cbz на основе PLGA продемонстрировали меньшую токсичность по сравнению с коммерческими традиционными формами.

Таблица 1. Острая токсичность в/в введения препаратов, содержащих PTX и ETP, на мышах линии Balb/c

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | LD50, мг/кг, самцы | | LD50, мг/кг, самки | |
| Препарат/комбинация | PTX | ETP | PTX | ETP |
| PTX | 39.7 |  | 37.1 |  |
| ETP |  | 91.2 |  | 94.4 |
| PTX+ETP | 17.3 | 38.2 | 15.7 | 39.9 |
| PTX-PLGA | не достигнута |  | не достигнута |  |
| ETP-cbz-PLGA |  | 405.7 |  | 403.2 |
| PTX-ETP-cbz-PLGA | не достигнута | не достигнута | не достигнута | не достигнута |

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания (проект FSSM-2022-0003).*

**Литература**

1. Wang C., Aguilar A., Ojima I. Strategies for the drug discovery and development of taxane anticancer therapeutics // Expert Opin. Drug. Discov. 2022. Vol. 11. № 17. P. 1193-1207.

2. Kovshova T. et al. Co-delivery of paclitaxel and etoposide prodrug by human serum albumin and PLGA nanoparticles: synergistic cytotoxicity in brain tumour cells // J Microencapsul. 2023. Vol. 40. №. 4. P. 246-262.