**Наноразмерные системы доставки вориностата и доксорубицина для комбинированной терапии рака молочной железы человека**

***Гуляев И.А. 1,2, Сокол М.Б. 1, Моллаева М.Р.1, Клименко М.А.1,2, Яббаров Н.Г.1, Чиркина М.В.1, Никольская Е.Д. 1***

*Студент, 5 курс специалитета*

*1Институт Биохимической Физики им. Н.М. Эмануэля РАН, лаборатория количественной онкологии, Москва, Россия*

*2Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, факультет химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, Москва, Россия*

*E-mail:* *Gulyaev.I.A@yandex.ru*

Согласно проведенным Munster и соавт. клиническим испытаниям I фазы совместное применение ингибитора гистондеацетилаз вориностата (N-гидрокси-N'-фенил-октандиамид, SAHA), с генотоксическим препаратом доксорубицином (DOX), является перспективным и безопасным для терапии солидных опухолей [1].

В данной работе была разработана и оптимизирована технология получения наночастиц (НЧ) на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) и модифицированного поэтиленгликолем PLGA (PLGA-PEG) с совместной инкапсуляцией DOX и SAHA в мольном соотношении, проявляющем наиболее сильный синергический эффект (1:30 соответственно) в отношении различных клеточных линий рака молочной железы человека [2].

Для получения НЧ PLGA применялся метод двойных эмульсий с последующим упариванием растворителя. Для оптимизации технологии получения нанопрепарата применялись трехфакторные, трехуровневые планы Бокса-Бенкена. Исследовали влияние количества PLGA, объема дихлорметана и концентрации поливинилового спирта на размер наночастиц и общее содержание SAHA. Были определены оптимальные параметры, позволяющие получать НЧ, обладающие минимальным размером и наибольшим общим содержанием SAHA [3].

На основе разработанной технологии получения НЧ из PLGA/PLGA-PEG было подобрано значение оптимальной загрузки DOX. Полученные наночастицы обладали средним размером 211 нм, ζ-потенциалом –25.4 мВ, общим содержанием SAHA 1.75 масс. % и DOX – 0.13 масс. %.

Была показана способность комбинированных НЧ ингибировать рост клеток на 2D и 3D моделях клеток рака молочной железы человека линий MCF-7, SKBR-3 и MDA-MB-231. Совместное включение SAHA и DOX в НЧ повышало эффективность в отношении всех культур клеток HER2-положительного подтипа.

Таким образом, синтезированные НЧ с совместной инкапсуляцией DOX и SAHA являются перспективными для дальнейших исследований *in vivo*.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00293, <https://rscf.ru/project/22-25-00293/>

**Литература**

1. Munster P.N. et al. Phase I trial of vorinostat and doxorubicin in solid tumours: histone deacetylase 2 expression as a predictive marker // Br J Cancer. 2009. Vol. 101. № 7. P. 1044-1050.

2. Моллаева М. Р. и др. Оценка синергетического эффекта комбинации доксорубицина и вориностата в отношении опухолевых клеток молочной железы с помощью модели Loewe // Антибиотики и Химиотерапия. 2023. Т. 68, № 7-8. С. 53-61.

3. Gulyaev I. A. et al. Design of SAHA-Loaded PLGA Nanoparticles Aimed for Use in Breast Cancer Combination Therapy // Physics of Atomic Nuclei. 2023. Vol. 86. № 11, Р. 1-6.