

**Липосомы с диглицеридным конъюгатом метотрексата: изучение стабильности и цитотоксических свойств *in vitro*<sup>1</sup>**

**\*Кузнецова Н.Р., \*\*Кандыба А.Г., \*\*\*Гаенко Г.П.<sup>2</sup>**

\* студент, \*\* к.х.н., \*\*\* к.б.н.

Институт биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН,  
Москва, Россия

E-mail: nataliak86@yahoo.com

Ранее показано *in vivo*, что липосомы, несущие в мембране липофильное биодegradуемое производное цитотоксического препарата сарколизина, обладают более сильным противоопухолевым эффектом по сравнению с исходным лекарством [1]. Цитостатик метотрексат (MTX) также широко используется в онкологической клинике, однако его применение ограничивается развитием клеточной резистентности. Липофильная модификация позволяет преодолеть устойчивость клеток, связанную с нарушением трансмембранного переноса. Недавно мы синтезировали производное MTX, предназначенное для встраивания в мембрану липосом - *rac*-1,2-диолеилглицеро-3-(β-аланил-N-карбонилметил)метотрексат (MTX-DG).

Целью данной работы явилось исследование стабильности липосомальной конструкции, содержащей MTX-DG, и возможности получения препаратов длительного хранения. Моноламеллярные липосомы, состоящие из природных фосфолипидов и MTX-DG (10 мольн. %) получали экструзией через мембранные фильтры с диаметром пор 100 нм. Для определения состава липосом дисперсии фракционировали по размерам методом гель-хроматографии на сефарозе и определяли содержание фосфолипидов колориметрически, а MTX-DG – по УФ-поглощению. Более 95% MTX-DG содержалось во фракции липосом. Состав липосом после замораживания (-196°)/размораживания и обработки на УЗ-бане не изменялся, то есть MTX-DG оставался в составе липидного бислоя и не образовывал отдельных мицеллярных фракций. По данным динамического лазерного светорассеяния и электронной микроскопии замороженные/размороженные липосомы с MTX-DG не агрегировали даже без УЗ-обработки, что, очевидно, связано с их отрицательным зарядом.

Цитотоксическая активность MTX-DG в липосомальной форме в культуре MTX-резистентных клеток лейкемии человека отличалась лишь в 2 раза от величины, полученной для MTX-чувствительных клеток родительской линии.

1. Vodovozova E.L., Moiseeva E.V., Grechko G.K., Gayenko G.P., Nifant'ev N.E., Bovin N.V., Molotkovsky J.G. // European Journal of Cancer. 2000. V. 36. P. 942 – 949.

---

<sup>1</sup> Тезисы доклада основаны на материалах исследований, проведенных в рамках гранта РФФИ (грант № 06-04-49432).

<sup>2</sup> Автор выражает благодарность к.х.н. Водовзовой Е.Л. за помощь в подготовке тезисов.