

УДК 547.426.22: 547.415.1

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ КАТИОННЫХ ЛИПОСОМ**Е.В. Шмендель*, Д.М. Макарова*, Н.Г. Морозова*, М.А. Зенкова**, М.А. Маслов***** МИРЭА – Российский технологический университет, Москва Россия****Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

С целью лечения наследственных и приобретенных заболеваний с помощью генной терапии на сегодняшний день разрабатываются различные системы доставки нуклеиновых кислот. Катионные липосомы (КЛ) на основе поликатионного амфифила 2Х3 и цвиттер-ионного липида DOPE успешно себя зарекомендовали для переноса коротких и протяженных нуклеиновых кислот в эукариотические клетки [1]. Для увеличения стабильности КЛ и обеспечения более эффективного проникновения через плазматическую мембрану клеток-мишеней, в состав 2Х3-DOPE были введены гемини-амфифилы (ГА) на основе диглицерида, связанные гексаметиленовым, олигооксаметиленовым и полиэтиленгликольным спейсерами.

Для применения КЛ в генной терапии их размер должен не превышать 100 нм, поскольку более крупные частицы выводятся из организма ретикулоэндотелиальной системой, а небольшие частицы (менее 10 нм) быстро выводятся почками. Все образцы полученных трехкомпонентных КЛ имели размеры в пределах нормы. Следует отметить, что добавление синтезированных ГА в состав КЛ способно модулировать их размер. При введении 10 % мольн. ГА в состав КЛ наблюдалось наиболее резкое уменьшение среднего диаметра частиц. Добавление 2 % и 5 % мольн. ГА с полиэтиленгликольным спейсером также уменьшало размер КЛ по сравнению с контрольными 2Х3-DOPE, но менее значительно. Добавление 2 % и 5 % мольн. ГА с гексаметиленовым и олигооксаметиленовым спейсерами приводило к увеличению размера КЛ в 1.7 и 1.3 раз по сравнению с контрольными 2Х3-DOPE, соответственно.

Индекс полидисперсности является мерой гомогенности частиц и должен иметь значение ниже 0.300. Индекс полидисперсности полученных трехкомпонентных КЛ составлял от 0.121 до 0.296, что указывает на формирование однородных по размеру частиц (за исключением КЛ с 5 % мольн. ГА с гексаметиленовым и олигооксаметиленовым спейсерами).

Положительный ζ -потенциал обеспечивает не только повышение эффективности загрузки нуклеиновых кислот, но также является одной из причин эффективного накопления в клетках-мишенях, а также влияет на стабильность КЛ в процессе хранения. Согласно полученным данным все КЛ имели положительное значение ζ -потенциала.

Изучение цитотоксичности водных дисперсий ГА и трехкомпонентных КЛ было осуществлено в бессывороточных условиях с помощью WST-1 теста на клетках ВНК и НЕК 293. Все водные дисперсии ГА оказались нетоксичными. При этом наблюдалась высокая токсичность КЛ, содержащих ГА с гексаметиленовым спейсером в количестве 2 % и 5 % мольн. Следует отметить, что цитотоксичность, по-видимому, связана не с токсичностью самого ГА, а с его поверхностно-активными свойствами, поскольку водная дисперсия самого ГА и КЛ, содержащих тот же компонент в более высокой концентрации – 10 % мольн., были нетоксичны. Трехкомпонентные КЛ, содержащие ГА с олигооксаметиленовым и полиэтиленгликольным спейсерами, оказались нетоксичными для клеток ВНК и НЕК 293 и могут быть рекомендованы для дальнейших биологических испытаний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект № 0706–2020–0019).

ЛИТЕРАТУРА

[1] M.A. Maslov, T.O. Kabilova, I.A. Petukhov, N.G. Morozova, G.A. Serebrennikova, V.V. Vlassov, M.A. Zenkova, J. Control. Release. 160 (2012) 182–193.