

DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-4-355-361

Аполипопротеин А-І как транспортная форма цитостатиков в клетки асцитной карциномы Эрлиха

Н.В. Трифонова, Р.А. Князев, М.В. Котова, Л.М. Поляков

Научно-исследовательский институт биохимии ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Аннотация

Одним из актуальных вопросов современной фармакологии остается разработка препаратов направленного противоопухолевого действия либо создание лекарственных форм избирательного действия уже известных цитостатиков с целью повышения эффективности химиотерапии и снижения общего токсического эффекта. В настоящей работе в качестве транспортной формы противоопухолевых препаратов актиномицина Д, доксорубицина, винбластина и мелфалана предлагается использовать аполипопротеин А-І. **Материал и методы.** Аполипопротеин А-І выделяли из фракции липопротеинов высокой плотности плазмы крови человека. Аполипопротеин А-І метили 1%-м раствором флуоресцеинизотиоцианата (ФИЦ). Для экспериментов использовали мышей-самцов линии C57Bl массой 20–25 г. Клетки асцитной карциномы Эрлиха получали из перitoneального экссудата через 9–10 дней после перевивания. Флуоресцентный анализ проводили на микроскопе AxioImager Z1 «Zeiss» с использованием цифровой камеры AxioCamMRc и программного обеспечения AxioVision V.4.5. Изучение спектров поглощения противоопухолевых препаратов в оптической области электромагнитного излучения проводили на спектрофотометре Evolution 300 (Thermo Fisher Scientific, США). **Результаты.** В работе представлены результаты, свидетельствующие о способности ФИЦ-меченого аполипопротеина А-І попадать в опухолевые клетки. С использованием метода колоночной хроматографии и спектрофлуориметрии показано образование комплексов аполипопротеин А-І-цитостатик (актиномицин Д, доксорубицин, мелфалан, винбластин). Анализ содержания препаратов в лизатах опухолевых клеток показал, что поглощение (интернализация) было более выраженным при инкубации клеток с цитостатиками в комплексных формах с аполипопротеином А-І по сравнению с поглощением клетками цитостатиков без переносчика. **Заключение.** Установлено, что аполипопротеин А-І может являться прямым переносчиком цитостатиков в клетки асцитной карциномы Эрлиха.

Ключевые слова: аполипопротеин А-І, флуоресцеинизотиоцианат (ФИЦ), транспортные формы противоопухолевых препаратов, клетки асцитной карциномы Эрлиха.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (регистрационный номер 1021050400914-1-1.6.4.) с использованием оборудования ЦКП «Спектрометрические измерения» и ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Трифонова Н.В., e-mail: Nataliya.V.T@yandex.ru

Для цитирования: Трифонова Н.В., Князев Р.А., Котова М.В., Поляков Л.М. Аполипопротеин А-І как транспортная форма цитостатиков в клетки асцитной карциномы Эрлиха. *Атеросклероз*, 2024; 20 (4): 355–361. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-4-355-361

Apolipoprotein A-I as a transport form of cytostatics in Ehrlich ascitic carcinoma cells

N.V. Trifonova, R.A. Knyazev, M.V. Kotova, L.M. Polyakov

Research Institute of Biochemistry of Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
2, Timakov st., Novosibirsk, 630117, Russia

Abstract

One of the pressing issues of modern pharmacology remains the development of drugs with targeted antitumor action, or the creation of dosage forms of selective action of already known cytostatics in order to increase the effectiveness of chemotherapy and reduce the overall toxic effect on the body. In this work, it is proposed to use apolipoprotein A-I as a transport form of the antitumor drugs actinomycin D, doxorubicin, vinblastine and melphalan. **Material and methods.** Apolipoprotein A-I was isolated from the high-density lipoprotein fraction of human blood plasma. Apolipoprotein A-I was labeled with 1 % fluorescein isothiocyanate (FITC). For the experiments, we used male C57Bl mice weighing 20–25 g. Ehrlich ascites carcinoma cells were obtained from peritoneal exudate 9–10 days after transplantation. Fluorescent analysis was carried out on an AxioImager Z1 “Zeiss” microscope using an AxioCamMRc digital camera and AxioVision V.4.5 software. The absorption spectra of antitumor drugs in the optical region of electromagnetic radiation were studied using an Evolution 300 spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, USA). **Results.** The paper presents the results indicating the ability of FITC-labeled apolipoprotein A-I to enter tumor cells. Using the method of column chromatography and spectrofluorimetry, the formation of apolipoprotein A-I-cytostatic complex (actinomycin D, doxorubicin, melphalan, vinblastine) was shown. Analysis of the content of drugs in tumor cell lysates showed that absorption (internalization) was more pronounced during incubation of cells with cytostatics in complex forms with apolipoprotein A-I compared with the absorption of cytostatics by cells without a carrier. **Conclusions.** It has been established that apolipoprotein A-I can be a direct carrier of cytostatics into the cells of Ehrlich ascites carcinoma.

Keywords: apolipoprotein A-I, fluorescein isothiocyanate (FITC), transport forms of anticancer drugs, Ehrlich ascites carcinoma cells.

Funding. The study was conducted within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (registration number 1021050400914-1-1.6.4.) using the equipment of the Common Use Centers “Spectrometric Measurements” and “Proteomic Analysis”, supported by funding of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement number 075-15-2021-691).

Correspondence: Trifonova N.V. e-mail: Nataliya.V.T@yandex.ru

Citation: Trifonova N.V., Knyazev R.A., Kotova M.V., Polyakov L.M. Apolipoprotein A-I as a transport form of cytostatics in Ehrlich ascitic carcinoma cells. *Atherosclerol*, 2024; 20 (4): 355–361. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-4-355-361

Введение

Химиотерапия является одним из основных способов сдерживания роста злокачественных новообразований. Обладая терапевтической эффективностью, данный способ лечения связан с высоким риском интоксикации организма противоопухолевыми препаратами и их метаболитами [1]. Современные достижения в области фармакологии открывают новые горизонты в области лечения онкологических заболеваний: классическая химиотерапия преобразуется в более эффективную и безопасную таргетную, направленную на конкретные мишени. Этот подход сочетает в себе уже проверенные противоопухолевые препараты с инновационными селек-

тивными переносчиками, что позволяет целенаправленно доставлять лекарства к пораженным участкам [2, 3]. Показано использование в качестве перспективного переносчика биологически активных соединений, в том числе лекарственных препаратов, основного белкового компонента липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – аполипопротеина А-I (апоА-I). Являясь веществом амфи菲尔ной природы, апоA-I способен связывать и транспортировать различные по природе биологически активные соединения [4]. В данной работе апоA-I плазмы крови человека использовали в качестве переносчика противоопухолевых препаратов в клетки асцитной карциномы Эрлиха.

Целью данной работы являлось изучение эффективности использования апоА-І в качестве транспортной формы ряда противоопухолевых препаратов в клетку.

Материал и методы

АпоА-І выделяли из фракции методом изо-плотностного центрифугирования ЛПВП плазмы крови человека. Извлечение белковой фракции проводили охлажденной смесью хлороформ—метанол (1:1) из расчета 20 мл смеси на 1 мл ЛПВП с последующей многократной отмывкой эфиром [5]. Для получения апоА-І суммарные белки ЛПВП в растворе 3 % Ds-Na и 0,1%-го меркаптоэтанола наносили на колонку (1,6×100 см) с Сефарозой 6B-CL («Pharmacia», Швеция) и элюировали 5 mM Трис-HCl буфером, pH 8,6, содержащим 6 M мочевину, 0,01 % азид натрия и 1 mM фенилметансульфонилфторид. Скорость потока – 10 мл/ч, скорость самописца – 9 мм/ч. Профиль элюции регистрировали на УФ-детекторе Blupad JP-3001 (КНР) при длине волны 280 нм. Проверка чистоты апоА-І осуществлялась с помощью электрофореза в 10 % ПААГ с Ds-Na. Белковые полосы визуализировали 0,1 % Кумасси G-250 в смеси метанола и 10 % уксусной кислоты (1:1). В качестве маркеров использовали набор низкомолекулярных белков-стандартов [6] (Thermo Fisher Scientific, США). Обессоливание апоА-І проводили методом гель-фильтрации (колонка: 40×0,8 см, Сефадекс G-25 (Pharmacia, Швеция), элюент: 5 mM трис-HCl буфер, pH 7,4, содержащий 0,15 M NaCl, скорость элюции – 30 мл/ч, скорость самописца – 9 см/ч). Концентрация обессоленного белка составляла 0,2 мг/мл.

Изучение спектров поглощения противоопухолевых препаратов в оптической области электромагнитного излучения проводили на спектрофотометре Evolution 300 (Thermo Fisher Scientific, США). В работе использовали 1 mM маточные растворы актиномицина Д, доксорубицина, винбластина и мелфалана (AppliChem, Германия).

Работу с радиоактивной меткой проводили с использованием меченого тритием (^3H)-актиномицина Д (Amersham, Англия). Для измерения радиоактивности аликвоту элюата исследуемых образцов (объем 100 мкл) переносили на целлюлозные фильтры Whatman 3 MM (Англия). Радиоактивность образцов измеряли на жидкостном сцинтилляционном счетчике Mark-III (США) и выражали в имп/мин. Полученные данные соотносили с данными спектрофотометра по выходу белковой фракции на длине волны 280 нм.

Для изучения процесса интернализации апоА-І в опухолевые клетки использовали конъюгат белка с флуоресцеинизотиоцианатом (ФИТЦ). АпоА-І метили 1 % раствором ФИТЦ в 0,1 M Na₂HPO₄. Процесс конъюгации проводили при 4 °C в течение 18 ч в 0,1 M бикарбонатном буфере (pH 9,0) и в молярном соотношении белок/краситель 10/1 [7]. Избыток несвязавшегося маркера удаляли методом гель-фильтрации (колонка 40×0,8 см, Сефадекс G-25 (Pharmacia, Швеция)).

Клетки асцитной карциномы Эрлиха были выращены в мышах линии C57Bl массой 22–25 г, n = 5. Эксперименты на лабораторных животных проводили в соответствии с «Правилами работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»), с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Животные содержались на стандартной диете и имели свободный доступ к воде. Представленная работа одобрена комитетом по биоэтике ФИЦ ФТМ.

Клетки асцитной карциномы Эрлиха выделяли из перitoneального экссудата на 10-й день после перевивания животным. Под легким эфирным наркозом мышей забивали с помощью дислокации шейных позвонков, вскрывали брюшную полость в нижнем латеральном отделе. Собирали перitoneальный экссудат в центрифужные пробирки и центрифугировали в течение 10 мин при 150 g для осаждения клеточных элементов. Осадок клеток трижды промывали холодным (+4 °C) раствором Рингера – Кребса. Подсчет клеток проводили в камере Гoriaева. Жизнеспособность клеток оценивали по исключению трипанового синего [8].

Полученные данные подвергали статистическому анализу с использованием программы StatPlus 2009 Professional 5.8.4. (США). Проверку нормальности распределения данных в группах выполняли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Статистическую значимость полученных результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента при уровне значимости p < 0,05.

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике при ФИЦ ФТМ (протокол № 30 от 14.07.2024).

Результаты и их обсуждение

Способность апоА-І образовывать устойчивые комплексы с противоопухолевыми пре-

паратами актиномицином Д, доксорубицином, винбластином и мелфаланом была показана нами в более ранних работах [9, 10]. Для всех представленных в работе комплексов были рассчитаны качественные и количественные характеристики взаимодействия препаратов с апоA-I. Ключевой расчетной единицей взаимодействия была константа связывания, которая составила $0,14 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ для актиномицина Д, $0,71 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ для доксорубицина, $0,39 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ для винбластина и $6,31 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ для мелфалана. Также было показано, что количество связанных молекул противоопухолевых препаратов на одну молекулу белка было различно. Для актиномицина Д оно составило 12, доксорубицина – 27, винбластина – 45, а мелфалана – 48.

В данной работе для подтверждения возможности процесса взаимодействия по типу «рецептор–лиганд», а также оценки устойчивости комплексных форм апоA-I-цитостатик мы использовали метод гель-фильтрации на Сепадексе G-50 (рис. 1, *a* и *б*).

Образование комплексов апоA-I с цитостатиками было продемонстрировано на примере с использованием метода вытеснения меченого тритием (^3H)-актиномицина Д, так называемого «горячего» лиганда, немеченным актиномицином Д («холодным» лигандом) (см. рис. 1, *a* и *б*). Пик радиоактивности ^3H -актиномицина Д совпадал с объемом выхода фракции апоA-I (см. рис. 1, *a*).

Аналогичную хроматографическую картину мы получили после инкубации изолированного апоA-I с немеченным актиномицином Д.

Наличие немеченого препарата в элюате оценивали методом исследования его спектральной характеристики по максимуму поглощения при длине волны 440 нм. В результате хроматографического разделения пик поглощения при 440 нм полностью совпадал с объемом выхода фракции апоA-I, что свидетельствует о наличии взаимодействия типа «рецептор–лиганд» и, кроме того, может указывать на сохранение устойчивости таких комплексов. Следует отметить, что процесс был достаточно специфичным и носил обратимый характер, так как введение в данную систему 500-кратного избыточного количества немеченого актиномицина Д приводило к вытеснению ^3H -актиномицина Д из комплексов с апоA-I (см. рис. 1, *б*).

Известно, что внесение изменений в структурно-конформационные внутримолекулярные взаимодействия белковых молекул могут изменять их свойства. Поэтому следующим важным моментом являлось изучить, какова вероятность internalизации комплексов апоA-I с цитостатическими препаратами в опухолевые клетки.

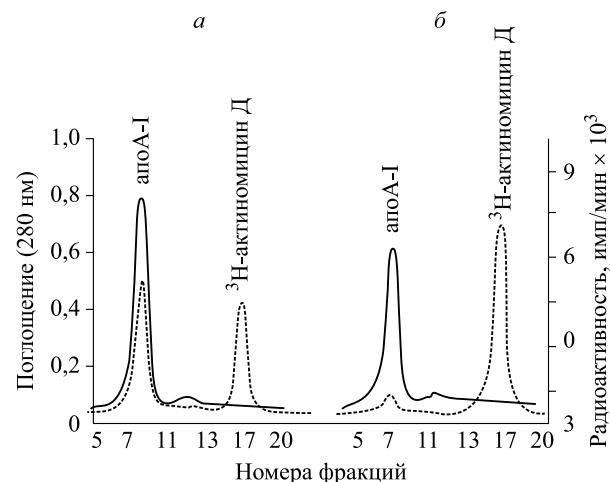


Рис. 1. Связывание меченого тритием актиномицина Д с апоA-I. *а* – апоA-I + меченный тритием актиномицин Д; *б* – апоA-I + меченный тритием актиномицин Д в присутствии 500-кратного избытка немеченого актиномицина Д. Колонка: Сепадекс G-50 ($0,8 \times 40 \text{ см}$). Элюент: 5 mM Tris-HCl, pH 7,4, 0,15 M NaCl, 5 mM EDTA. Сплошная линия – поглощение белка при 280 нм; пунктирная линия – радиоактивность

Fig. 1. Binding of tritium-labeled actinomycin D to apoA-I. *а* – apoA-I + tritium-labeled actinomycin D; *б* – apoA-I + tritium-labeled actinomycin D in the presence of a 500-fold excess of unlabeled actinomycin D. Column: Sephadex G-50 ($0,8 \times 40 \text{ cm}$). Eluent: 5 mM Tris-HCl, pH 7,4, 0,15 M NaCl, 5 mM EDTA. Solid line – protein absorption at 280 nm; dotted line – radioactivity

В данной работе проведена оценка способности апоA-I попадать в опухолевые клетки асцитной карциномы Эрлиха. Используя метод флуоресцентной микроскопии, показали, что сам по себе апоA-I меченный ФИТЦ способен проникать в клетки асцитной карциномы Эрлиха. Следует сразу заметить, что поглощение меченого ФИТЦ апоA-I клетками напрямую зависело от времени инкубации и температуры. Так, выраженное накопление апоA-I-ФИТЦ в цитоплазме и ядрах опухолевых клеток наблюдалось уже через 15 минут инкубации при 37°C (рис. 2, *а*).

Стоит отметить, что инкубация клеток асцитной карциномы Эрлиха с апоA-I-ФИТЦ при 4°C привела к равномерному распределению окраски ФИТЦ по всей поверхности клеток (см. рис. 2, *б*). Данный эффект косвенно подтверждает, что свечение обусловлено связы-

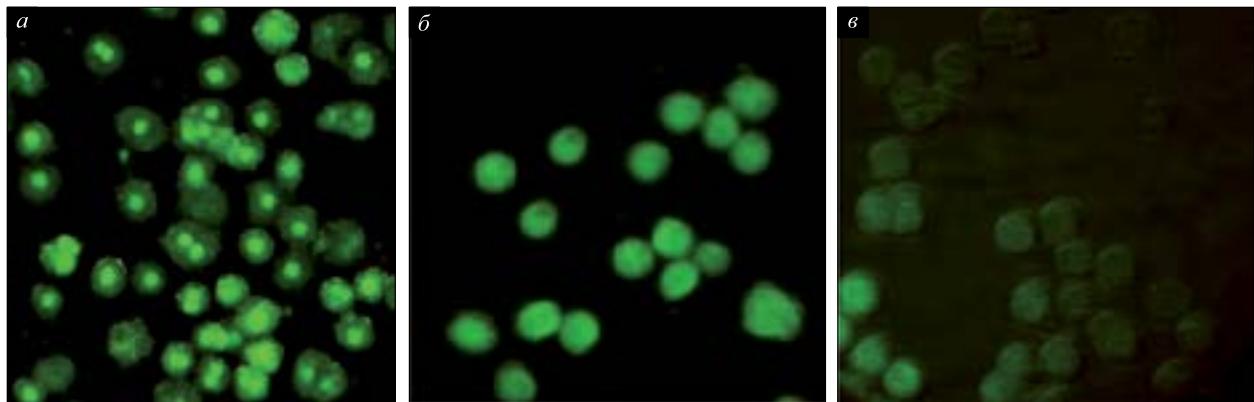


Рис. 2. *а* – флуоресцентная микроскопия клеток асцитной карциномы Эрлиха через 15 минут инкубации при 37 °С с апоA-I, меченным ФИТЦ (ув. ×200); *б* – флуоресцентная микроскопия клеток асцитной карциномы Эрлиха после инкубации с апоA-I-ФИТЦ при 4 °С, время инкубации 30 минут (ув. ×200); *в* – флуоресцентная микроскопия клеток асцитной карциномы Эрлиха, проинкубированных с апоA-I-ФИТЦ, предварительно обработанных 0,25 % раствором трипсина, время инкубации 30 минут (ув. ×200)

Fig. 2. *a* – fluorescence microscopy of Ehrlich ascitic carcinoma cells after 15 minutes of incubation at 37 °C with apoA-I labeled with FITC (magnitude ×200); *b* – fluorescence microscopy of Ehrlich ascites carcinoma cells after incubation with apoA-I-FITC at 4 °C, incubation time is 30 minutes (magnitude ×200); *c* – fluorescence microscopy of Ehrlich ascites carcinoma cells incubated with apoA-I-FIC, pretreated with 0,25 % trypsin solution, incubation time is 30 minutes (magnitude ×200)

ванием ФИТЦ-меченного апоA-I с рецепторами наружной клеточной мембрany, так как дальнейшего попадания апоA-I-ФИТЦ в клетку при 4 °С не происходило. Это подтверждается практически полным отсутствием флуоресценции в клетках асцитной карциномы Эрлиха, предварительно проинкубированных с 0,25 % раствором трипсина (см. рис. 2, *в*).

Доказательства того, что апоA-I может являться активным переносчиком цитостатиков в опухолевые клетки, мы получили на культуре асцитной карциномы Эрлиха с использованием спектральных характеристик каждого препарата. Так, для актиномицина Д максимум поглощения составил 440 нм, для доксорубицина – 477 нм, для винбластина – 276 нм и для мелфалана – 343 нм. Методом спектрофотометрии нами была показана интернализация самих исследуемых препаратов в клетку. Это было сделано на основе количественного анализа содержания в клеточных лизатах свободной и комплексной формы каждого препарата (таблица).

Спектрофотометрический анализ содержания препаратов в клеточных лизатах асцитной карциномы Эрлиха показал, что поглощение цитостатиков в комплексной форме с апоA-I было более выраженным по сравнению с поглощением препаратов без переносчика (см. таблицу).

Содержание актиномицина Д, доксорубицина, винбластина и мелфалана в свободной и комплексной форме с апоA-I в лизатах клеток асцитной карциномы Эрлиха

Content of actinomycin D, doxorubicin, vinblastine and melphalan in free and complex form with apoA-I in lysates of Ehrlich ascitic carcinoma cells

Группа / Group	Интенсивность поглощения, % / Absorption intensity, % $M \pm m, n = 6$
Актиномицин Д / Actinomycin D	17,3±3,32
Актиномицин Д + апоA-I / Actinomycin D + apoA-I	38,6 ± 5,44*
Доксорубицин / Doxorubicin	127,5 ± 17,14
Доксорубицин + апоA-I / Doxorubicin + apoA-I	187,2 ± 20,33*
Винбластин / Vinblastine	168,7 ± 17,21
Винбластин + апоA-I / Vinblastine + apoA-I	243,2 ± 24,78*
Мелфалан / Melphalan	120,6 ± 14,41
Мелфалан + апоA-I / Melphalan + apoA-I	192,5 ± 19,34*

Примечание: *– $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим препаратом без апоA-I.

Note: *– $p < 0.05$ compared to the corresponding drug without apoA-I.

На сегодняшний день в литературе описано множество попыток использования переносчиков противоопухолевых препаратов, в частности липосом, которые в той или иной степени повторяют липопротеиновую частицу [11–14]. Такие структуры обладают рядом уникальных свойств, таких как: нетоксичность, способность включать в себя как гидрофильные, так и гидрофобные лекарственные средства одновременно, а также могут обеспечить улучшенную биодоступность, эффективную межклеточную доставку. Однако производство и стандартизация таких переносчиков осложнены рядом технологических процедур, которые усложняют процесс создания готового лекарственного препарата. Изначально наша идея заключалась в том, что, попадая в кровоток, апоА-І будет стимулировать наработку липопротеинов высокой плотности [15]. Поскольку апоА-І уже содержит противоопухолевый препарат, то в этот момент организм сам занимается сборкой высокоактивной транспортной формы лекарственного препарата и обеспечивает эффективную доставку его в клетки-мишени. Данные этой работы указывают на то, что комплексы, образуемые апоА-І с противоопухолевыми препаратами, можно использовать для прямой доставки цитостатиков в опухолевые клетки путем инъекции непосредственно в очаг поражения.

Заключение

Таким образом, в настоящей работе представлены результаты, свидетельствующие о способности FITC-меченого апоА-І попадать в опухолевые клетки асцитной карциномы Эрлиха. Образование комплексов апоА-І – цитостатик показано хроматографией с использованием метода вытеснения меченого тритием актиномицина D немеченым актиномицином D. Доказательства, что апоА-І может являться прямым переносчиком актиномицина D, доксорубицина, винбластина и мелфалана в опухолевые клетки, получены на основе их количественного анализа в клеточных лизатах с учетом спектральных характеристик каждого препарата. Поглощение препаратов в комплексной форме было более выраженным по сравнению с поглощением препаратов без переносчика.

Список литературы / References

1. Xia W., Tao Z., Zhu B., Zhang W., Liu C., Chen S., Song M. Targeted delivery of drugs and genes using polymer nanocarriers for cancer therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021; 22 (17): 9118. doi: 10.3390/ijms22179118
2. Kenchegowda M., Rahamathulla M., Hani U., Begum M.Y., Guruswamy S., Osman R.A.M., Gowrav M.P., Alshehri S., Ghoneim M.M., Alshlowi A., Gowda D.V. Smart nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy: a review. *Molecules*, 2021; 27 (1): 146. doi: 10.3390/molecules27010146
3. Peer D., Karp J.M., Hong S., Farokhzad O.C., Margalit R., Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. In: *Nano-enabled medical applications*. Eds. L.P. Balogh. New York: Jenny Stanford Publishing, 2020. P. 61–91.
4. Князев Р.А., Трифонова Н.В., Поляков Л.М. Транспортная форма противоопухолевых препаратов доксорубицина и мелфалана на основе аполипопротеина А-І плазмы крови. *Современные проблемы науки и образования*, 2016; 6: 221. [Knyazev R.A., Trifonova N.V., Polyakov L.M. ApolipoproteinA-I as carrier anticancer drugs doxorubicin and melphalan. *Modern Problems of Science and Education*, 2016; 6: 221. (In Russ.)].
5. Панин Л.Е., Поляков Л.М., Усынин И.Ф., Суменкова Д.В., Князев Р.А. Влияние кортикостероидов в комплексе с аполипопротеином А-І на биосинтез белка в культуре гепатоцитов. *Проблемы эндокринологии*, 2009; 55 (3): 45–47. doi:10.14341/probl200955345-47 [Panin L.E., Polyakov L.M., Usynin I.F., Sumenkova D.V., Knyazev R.A. Effect of a complex of corticosteroids with apolipoprotein A-I on protein biosynthesis in cultured hepatocytes. *Problems of Endocrinology*, 2009; 55(3):45–47. (In Russ.)]. doi:10.14341/probl200955345-47
6. Chapman M.J., Goldstein S., Lagrange D., Laplaud P.M. A density gradient ultracentrifugal procedure for the isolation of the major lipoprotein classes from human serum. *Journal of Lipid Research*, 1981; 22(2): 339–358. doi: 10.1016/c0022-2275(20)35376-1
7. Nguyen T.T., Nguyen H.N., Nghiem T.H.L., Do X.H., To T.T., Do T.X.P., Do D.L., Nguyen H.G., Nguyen H.M., Nguyen N.D., Luu M.Q., Nguyen T.N., Nguyen T.B.N., Nguyen V.T., Pham V.T., Than U.T.T., Hoang T.M.N. High biocompatible FITC-conjugated silica nanoparticles for cell labeling in both *in vitro* and *in vivo* models. *Sci. Rep.*, 2024; 14 (1): 6969. doi: 10.1038/c41598-024-55600-w
8. Вострилова Г.А., Хохлова Н.А., Шабанов Д.И., Михайлов Е.В., Корчагина А.А., Шабунин Б.В., Некрасов А.В. Характеристика модели асцитной карциномы Эрлиха и перспективы ее применения в экспериментальной фармакологии ветеринарных препаратов. *Лабораторные животные для научных исследований*, 2023; 3: 108–117. doi: 10.57034/2618723x-2023-03-10 [Vostriilova G.A., Hohlova N.A., Shabanov D.I., Mikhaylov E.V., Korchagina A.A., Shabunin B.V., Nekrasov A.V. Characteristics of the Ehrlich ascites carcinoma model and prospects for its application in experimental pharmacology of veterinary drugs. *Laboratory Animals for Science*, 2023; 3: 108–117. (In Russ.)]. doi: 10.57034/2618723x-2023-03-10
9. Князев Р.А., Трифонова Н.В., Поляков Л.М. Изучение способности липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина А-І связывать и транспортировать противоопухолевые препараты

- в клетки асцитной карциномы Эрлиха. *Междунар. журн. прикл. и фундамент. исследований*, 2015; 11: 538–542. [Knyazev R.A., Trifonova N.V., Polyakov L.M. Study of the ability of high density lipoprotein and apolipoprotein A-I and transport of anticancer drugs in Ehrlich ascites carcinoma cell. *International Journal of Applied and Basic Research*, 2015; 11: 538–542. (In Russ.)].
10. Князев Р.А., Трифонова Н.В., Поляков Л.М. Изучение эффективности цитостатического действия комплекса аполипопротеина А-І с винбластином. *Современные проблемы науки и образования*, 2015; 6: 649. [Knyazev R.A., Trifonova N.V., Polyakov L.M. Study cytostatic effect of complex apolipoprotein A-I with vinblastine. *Modern Problems of Science and Education*, 2015; 6: 649. (In Russ.)].
11. Alavi M., Hamidi M. Passive and active targeting in cancer therapy by liposomes and lipid nanoparticles. *Drug. Metab. Pers. Ther.*, 2019; 34 (1): 20180032. doi: 10.1515/dmpt-2018-0032
12. Daraee H., Etemadi A., Kouhi M., Alimirzalu S., Akbarzadeh A. Application of liposomes in medicine and drug delivery. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, 2016; 44(1), 381–391. doi: 10.3109/21691401.2014.953633
13. Nikolova M.P., Kumar E.M., Chavali M.S. Updates on responsive drug delivery based on liposome vehicles for cancer treatment. *Pharmaceutics*, 2022; 14 (10): 2195. doi: 10.3390/pharmaceutics14102195
14. Olusanya T.O., Haj Ahmad R.R., Ibegbu D.M., Smith J.R., Elkordy A.A. Liposomal drug delivery systems and anticancer drugs. *Molecules*, 2018; 23 (4): 907. doi: 10.3390/molecules23040907
15. Xu B., Gillard B.K., Gotto Jr. A.M., Rosales C., Pownall H.J. ABCA1-derived nascent high-density lipoprotein–apolipoprotein AI and lipids metabolically segregate. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2017; 37 (12): 2260–2270. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310290

Сведения об авторах:

Наталия Викторовна Трифонова, научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0697-8846, e-mail: Nataliya.V.T@yandex.ru

Роман Александрович Князев, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: Knyazev_roman@mail.ru

Мария Владимировна Котова, научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6276-9630, e-mail: zerokiri@mail.ru

Лев Михайлович Поляков, д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории медицинской биотехнологии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5905-8969, e-mail: polyakov47.lev@yandex.ru

Information about the authors:

Nataliya V. Trifonova, researcher of laboratory of medical biotechnology, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0697-8846, e-mail: Nataliya.V.T@yandex.ru

Roman A. Knyazev, candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory of medical biotechnology, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: Knyazev_roman@mail.ru

Mariya V. Kotova, researcher of laboratory of medical biotechnology, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6276-9630, e-mail: zerokiri@mail.ru

Lev M. Polyakov, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of medical biotechnology, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5905-8969, e-mail: polyakov47.lev@yandex.ru

Статья поступила 10.09.2024

Received 10.09.2024

После доработки 28.11.2024

Revision received 28.11.2024

Принята к печати 02.12.2024

Accepted 02.12.2024

