Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 3, стр. 515-520

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 3, pp. 515-520

АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПЕПТИДОВ CaBuCr И CaLTX *IN VIVO* В МОДЕЛИ АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА МЫШИ

Жаркова М.С., Рудель А.Е., Дятлова А.С.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Катионные амфипатические пептиды системы врожденного иммунитета, способные селективно связываться и повреждать мембраны опухолевых клеток, рассматриваются как перспективные кандидаты для расширения арсенала химиопрепаратов в борьбе с устойчивыми к терапии опухолями. Целью работы являлась оценка противоопухолевой активности новых синтетических гибридных пептидов CaBuCr и CaLTX *in vivo*, для чего использовали модель асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) мышей. Пептиды представляют собой химерные последовательности на основе N-концевого фрагмента (1-8) цекропина А и регуляризованной пролин- и триптофан-богатой последовательности кателицидина 4 азиатского буйвола buCATHL4D (в случае CaBuCr), либо сходной с синтетическим пептидом LTX-315 последовательности с чередованием 2 лизина – 2 триптофана (в случае CaLTX). Ранее данные пептиды продемонстрировали высокую активность в отношении 6 линий опухолевых клеток и низкую гемолитичность в отношении эритроцитов человека *in vitro*. Развитие асцитной опухоли у мышей-самцов F1 CBA × C57BL/6 инициировали интраперитонеальной инъекцией 1 млн клеток АКЭ. Животные получали 10-дневный курс ежедневных инъекций пептидов в дозе 1,3 мг/кг. Анализировали кривые выживаемости, а также, по результатам эвтаназии 3 животных из каждой группы на 11-е сутки, объем асцита, число и концентрацию клеток АКЭ и количество лейкоцитов в крови. Группой сравнения выступали животные, получавшие инъекции физраствора. Оба пептида снижали общее количество клеток в асците более чем на 40% и существенно повышали концентрацию лейкоцитов в крови. Эффект CaBuCr на сроки жизни животных с опухолью оказался более выражен, среднее время жизни повышалось на 24% относительно контрольной группы, тогда как для CaLTX прирост составил всего 13%. Сравнение с ранее исследовавшимся в модели АКЭ цитолитическим пептидом протегрином 1 позволяет предположить вклад не только прямых цитотоксических, но и иммуномодулирующих эффектов в наблюдаемую картину действия рассматриваемых пептидов.

Ключевые слова: антимикробные пептиды, противоопухолевая активность, асцит, карцинома Эрлиха, кривые выживаемости, мыши

Адрес для переписки:
Жаркова Мария Сергеевна
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12.
Тел.: 8 (812) 234-07-64.
E-mail: zharkova.ms@yandex.ru

Address for correspondence:
Maria S. Zharkova
Institute of Experimental Medicine
12 Acad. Pavlov St
St. Petersburg
197022 Russian Federation
Phone: +7 (812) 234-07-64.
E-mail: zharkova.ms@yandex.ru

Образец цитирования:
М.С. Жаркова, А.Е. Рудель, А.С. Дятлова «Активность новых гибридных синтетических противоопухолевых пептидов CaBuCr и CaLTX in vivo в модели асцитной карциномы Эрлиха мыши» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 515-520. doi: 10.46235/1028-7221-17195-IVA

© Жаркова М.С. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
M.S. Zharkova, A.E. Rudel, A.S. Diatlova "In vivo activity of novel hybrid synthetic antitumor peptides CaBuCr and CaLTX in murine model of Ehrlich ascites carcinoma", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 515-520. doi: 10.46235/1028-7221-17195-IVA

© Zharkova M.S. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17195-IVA

IN VIVO ACTIVITY OF NOVEL HYBRID SYNTHETIC ANTITUMOR PEPTIDES CaBuCr AND CaLTX IN MURINE MODEL OF EHRLICH ASCITES CARCINOMA

Zharkova M.S., Rudel A.E., Diatlova A.S.

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Cationic amphipathic peptides of the innate immune system that are able to selectively bind to and damage cancer cell membranes are considered promising candidates for extending the pipeline of chemotherapeutics in order to combat drug-resistant malignancies. The current research was aimed at evaluating antitumor activity of novel synthetic hybrid peptides CaBuCr and CaLTX *in vivo*, using a murine Ehrlich ascites carcinoma (EAC) model. These peptides are chimeric sequences based on the N-terminal fragment (1-8) of cecropin A combined with the regularized proline- and tryptophan-rich sequence of water buffalo's cathelicidin 4 buCATHL4D (abbrev. name CaBuCr), or with a sequence based on 2 lysine – 2 tryptophan repeats similar to that of the synthetic peptide LTX-315 (abbrev. name CaLTX). These peptides were found to be highly active against 6 tumor cell lines and demonstrated low hemolytic activity towards human erythrocytes *in vitro*. The ascites tumors were initiated in male F1 CBA × C57BL/6 mice by intraperitoneal injection of 1 million EAC cells. The animals were injected with tested peptides at a dose of 1.3 mg/kg daily for 10 days. We analyzed survival curves, as well as a number of estimated parameters based on sacrificing 3 animals from each group on the 11th day since the tumor inoculation, i.e., volume of ascite tumors, total number and concentration of EAC cells, and leukocyte counts in murine blood. The experimental results were compared to the control mice that received injections of physiological saline. Both peptides showed the ability of reducing total number of ascites cells by > 40% and significantly increased the leukocyte counts in peripheral blood. CaBuCr demonstrated a more pronounced effect on the lifespan of tumor-bearing mice: the average survival time increased by 24% compared with control group, whereas CaLTX was able to provide only an increase of 13%. Comparison with cytolytic peptide protegrin 1, being previously studied in EAC model, suggests that besides direct cytotoxic action, immunomodulatory effects may also contribute to observed *in vivo* activity of the peptides of interest.

Keywords: antimicrobial peptides, antitumor activity, ascites, Ehrlich carcinoma, survival curves, mice

Исследование проведено в рамках темы государственного задания FGWG-2025-0024.

Введение

Некоторые эффекторные пептиды системы врожденного иммунитета, также известные как катионные антимикробные пептиды (АМП), способны избирательно распознавать и нарушать структуру мембран не только бактерий, но и опухолевых клеток за счет повышенного содержания в них электроотрицательных компонентов (фосфатидилсерина, сиалированных гликолипидов и гликопротеинов и др.), большей площади поверхности и, зачастую, сниженного содержания холестерина [6]. Поскольку в противовес большинству применяемых химиопрепаратов принцип действия таких пептидов напрямую не связан с темпами деления клетки, они рассматриваются как перспективные кандидаты для пополнения арсенала противоопуолевых агентов, потенциально эффективные против обладающих лекарственной устойчивостью клеток, например присутствующих в опухоли персистирующих клеток с низкой метаболической активностью [2, 6]. Ранее нами был синтезирован набор гибридных противоопухолевых АМП на основе богатых пролином, триптофаном или лейцином последовательностей. По результатам тестирования *in vitro* в отношении 6 линий опухолевых и 2 типов нетрансформированных клеток среди них было выделено несколько перспективных пептидов-прототипов по сочетанию высокой активности и селективности цитотоксического действия против опухолевых клеток, а также низкой гемолитичности. Наибольший интерес представляли пептиды на остове N-концевого фрагмента (1-8) АМП цекропина А CaBuCr и CaLTX. В случае CaBuCr С-концевая часть была представлена регуляризованной пролин- и триптофан-богатой последовательностью кателицидина 4 азиатского буйвола buCATHL4D с частичной заменой остатков аргинина остатками лизина. В случае CaLTX использовали последовательность с повторами 2 лизина через 2 триптофана, сходную с последовательностью известного противоопухолевого синтетического пептида LTX-315 за исключением замены непротеиногенной аминокислоты остатком триптофана. Основным отличием между

пептидами, по данным *in vitro*, был индекс селективности действия против опухолевых клеток в сравнении с нормальными, который для CaBuCr более чем в 2 раза превышал аналогичный показатель CaLTX.

Целью текущего исследования была проверка противоопухолевых свойств данных синтетических гибридных пептидов в условиях *in vivo* против экспериментально индуцированной опухоли у животных, в качестве которой была выбрана модель асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) мыши.

Материалы и методы

Пептиды были получены методом твердофазного химического синтеза в автоматическом режиме с использованием пептидного синтезатора Symphony X (Protein Technologies inc, США) с инфракрасным нагревом до 70 °C на этапе конденсации. Применяли стандартную схему с Fmoc/tBu защитами; использовали Fmoc-защищенные аминокислоты производства Iris Biotech GmbH, Германия; в качестве полимера-носителя выступала 2-хлортритил хлоридная смола.

Анализ и очистку синтезированных аминокислотных последовательностей осуществляли методом обратно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с использованием хроматографической системы NGC Chromatography System Quest 10 Plus (Bio-Rad, США). При препаративной ОФ-ВЭЖХ разделение проводили на колонке Waters Symmetry (C-18, 19 × 300 мм, 7 мкм, Waters Corp, США), элюирование происходило в градиенте 5 → 70% вода → ацетонитрил в присутствии 0,1% трифторуксусной кислоты (ТФУ) за 60 минут. При аналитической ОФ-ВЭЖХ использовали колонку Luna (C-18, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, Phenimenex, США) и элюировали пептиды в градиенте 5 → 60% вода → ацетонитрил в присутствии 0,1% ТФУ за 15 минут. Соответствие расчетной молекулярной массе подтверждали методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI TOF) на приборе MALDI TOF Ultraflex (Bruker, США). Чистота препаратов составила 95% для CaBuCr и 99% для CaLTX.

Цитотоксическую активность пептидов в отношении клеток АКЭ мыши предварительно оценивали в условиях *in vitro* в классическом МТТ-тесте [7]. Культуру карциномы Эрлиха поддерживали переносом 5 млн клеток, полученных из асцитной жидкости животного с опухолью, следующему животному каждые 10 дней. Клетки вводили интраперитонеально в 0,4 мл забуференного физиологического раствора (ЗФР). Для экспериментов клетки дважды отмывали в стерильном ЗФР: осаждали 10-минутным центрифугированием при 300 g и 4 °C и освобождали от супернатанта. В случае МТТ-теста клетки ресуспендировали в среде RPMI-1640 (Биолот, Россия) и распределяли по 30 тыс. в лунки тестового 96-луночного планшета для суспензионных культур, куда затем вносили двукратные серийные разведения пептидов в 3 повторностях. Данные о проценте клеточной гибели в пробах в сравнении с контролем интактных клеток аппроксимировали стандартной S-образной кривой с 4 параметрами и вычисляли 50% ингибирующие концентрации ($ИК_{50}$) с использованием программного пакета SigmaPlot 11.0.

Для моделирования опухолевого процесса *in vivo* использовали самцов мышей гибридов 1-го поколения CBA × C57BL/6 в возрасте 3-4 мес, средней массой 23±2 г, из питомника «Раппoлово» (Санкт-Петербург, Россия). Развитие опухоли инициировали интраперитонеальной инъекцией 1 млн клеток АКЭ в 0,4 мл ЗФР в 0-й день эксперимента. Ежедневно, с 1-го до 10-го дня, животным также интраперитонеально вводили по 30 мкг пептидов (1,3 мг/кг в пересчете на вес) в 0,1 мл ЗФР; контрольной группе вводили 0,1 мл ЗФР без пептидов. Экспериментальные и контрольная группы насчитывали по 13 животных. В 0-й, 6-й и 11-й день проводили контрольные взвешивания. На 11-й день 3 мышей из каждой группы подвергали эвтаназии и лапаротомии, тщательно отбирали всю асцитную жидкость, измеряли ее объем, подсчитывали в камере Горяева концентрацию клеток АКЭ в образцах. Перед эвтаназией проводили также забор крови из кончика хвоста для определения количества лейкоцитов: 10 мкл цельной крови добавляли к 190 мкл раствора 5% уксусной кислоты, подкрашенного метиленовым синим. Смесь перемешивали и наносили образец на камеру Горяева. Подсчет проводили в 100 больших квадратах. По данным наблюдений за оставшимися 10-ю животными каждой группы строили кривые выживаемости Каплана–Мейера.

Животные содержались на стандартном рационе со светотемновым циклом 12:12 ч, температурой 23±2 °C и доступом к еде и воде *ad libitum* в условиях вивария. Работы проводились в соответствии с ГОСТ 33215-2014 и 33216-2014 и СанПин 2.2.1.3218–14, регламентирующими правила обращения с лабораторными животными, и положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». Экспериментальные процедуры осуществляли согласно протоколу 1/20 от 27.02.2020, утвержденному локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Сравнение экспериментальных групп с контрольной по численным параметрам проводили с

использованием U-критерия Манна–Уитни; при сравнении данных выживаемости использовали логарифмический ранговый тест.

Результаты и обсуждение

Было выявлено, что в условиях *in vitro* оба рассматриваемых синтетических гибридных пептида оказывают выраженное цитолитическое действие на клетки АКЭ, сравнимое с эффектом высокоактивного мембранолитического β-шпилечного АМП свиньи протегрина 1. По результатам трех независимых экспериментов $ИК_{50}$ CaLTX составила 2,6±0,3 мкМ, а $ИК_{50}$ CaBuCr – 2,9±0,4 мкМ, что статистически не отличается от ранее опубликованной $ИК_{50}$ протегрина 1, равной 2,9±0,3 мкМ [1]. При этом прямая цитотоксическая активность данных линейных пептидов, обогащенных триптофаном в случае CaLTX или триптофаном и пролином в случае CaBuCr, более выражена, чем у обогащенного пролином линейного пептида бактенецина ChBac3.4 ($ИК_{50}$ 13,3±0,2 мкМ [1]), для которого была показана противоопухолевая активность против солидной карциномы Эрлиха *in vivo* [4].

У мышей с асцитной опухолью, индуцированной введением клеток АКЭ, 10-дневный курс ежедневных интраперитонеальных инъекций как CaBuCr, так и CaLTX положительно сказывался на продолжительности жизни (рис. 1). В сравнении с контрольной группой, где средняя продолжительность жизни животных с опухолью составила 19,8±2,5 суток (медиана 20,5 суток), в группе, получавшей CaBuCr, данный показатель увеличился на 24,2% и был равен 24,6±4,6 суток (медиана 25 суток). CaLTX показал несколько меньшие результаты: продолжительность жизни мышей, получавших данный пептид, со дня индукции опухоли составляла 22,4±2,8 суток (медиана 22,5 суток), на 13,1% больше, чем у контрольных. Исследование животных, выведенных из эксперимента по окончании курса введения пептидов, показало, что к 11-му дню в контрольной группе объем асцитной жидкости у животных достигал 7,0±0,5 мл, общее число клеток в асците – 2,3±0,1 млрд, а их концентрация составляла (3,3±0,2) × 10^8 клеток/мл (рис. 1). Введение CaLTX значимо снижало объем асцита до 5,7±0,6 мл (на 19±9%), концентрацию клеток до (2,3±0,4) × 10^8 клеток/мл (на 30±13%) и их общее число до 1,3±0,3 млрд (на 43±12%). Введение CaBuCr существенно не сказывалось на объеме асцита (6,9±1,1 мл), но более выражено снижало концентрацию клеток ((1,8±0,1) × 10^8 клеток/мл, на 46±4% меньше, чем в контроле), так что в конечном итоге эффект на общее число клеток был практически аналогичен действию второго пептида: в группе, получавшей CaBuCr, оно составило 1,2±0,2 млрд клеток (на 47±7% меньше, чем в контроле). Кроме того, в крови мышей экспериментальных групп заметно повышалось количество лейкоцитов: при введении CaBuCr данный показатель составил (7,1±0,2) × 10^6 клеток/мл, при введении CaLTX – (8,4±0,8) × 10^6 клеток/мл, а в контрольной группе всего (4,6±0,5) × 10^6 клеток/мл (рис. 1). В то же время ни CaBuCr, ни CaLTX не оказывали статистически значимого влияния на динамику набора веса животными (рис. 1).

Известно, что пептид цекропинXJ при такой же схеме введения в дозе 5 мг/кг (115 мкг в пересчете на мышь весом 23 г) в модели гетерологичного асцита, вызванного введением мышам линии BALB/C клеток рака желудка человека BGC823, способствовал снижению объема асцита в 2 раза и повышению продолжительности жизни животных на 66% в сравнении с контрольной группой, получавшей 5 мг/кг бычьего сывороточного альбумина [8]. N-концевой участок цекропинаXJ гомологичен использованному при конструировании гибридных пептидов N-концевому фрагменту цекропина A (1-8) за исключением отсутствия первого лизина и замены в положении 4 лейцина изолейцином. С учетом отличий дозировки и характера опухоли можно счесть эффекты новых синтетических химерных пептидов сходными с эффектом цекропина XJ. В то же время при исследовании действия протегрина 1 в модели АКЭ, аналогичной использованной в текущем исследовании, интраперитонеальное введение пептида в дозах от 20 до 80 мкг (от 0,8 до 3,2 мг/кг) на 1-й, 3-й и 5-й день после инокуляции опухоли (в 0-й день) приводило к более чем 50% снижению числа клеток в асците к 10-м суткам, однако никак не влияло на продолжительность жизни животных [1]. Подобную разницу в эффектах можно отчасти отнести к меньшей частоте введения протегрина, поскольку пептидные препараты высоко подвержены протеолитической деградации в организме, хотя β-шпилечные пептиды в целом более устойчивы к действию протеаз, чем линейные. Однако более редкое и непродолжительное введение протегрина влияет на общую численность клеток АКЭ более выражено, чем десятидневный курс CaBuCr или CaLTX. При этом, на фоне схожести эффекта на численность клеток АКЭ к 10–11 суткам и цитотоксической активности *in vitro* всех трех пептидов, в случае протегрина не наблюдается увеличения продолжительности жизни животных *in vivo*. Это заставляет предположить, что важным в реализации противоопухолевых свойств пептидов является не только непосредственное цитотоксическое воздействие на клетки опухоли, но и сопутствующие реакции иммунной си-

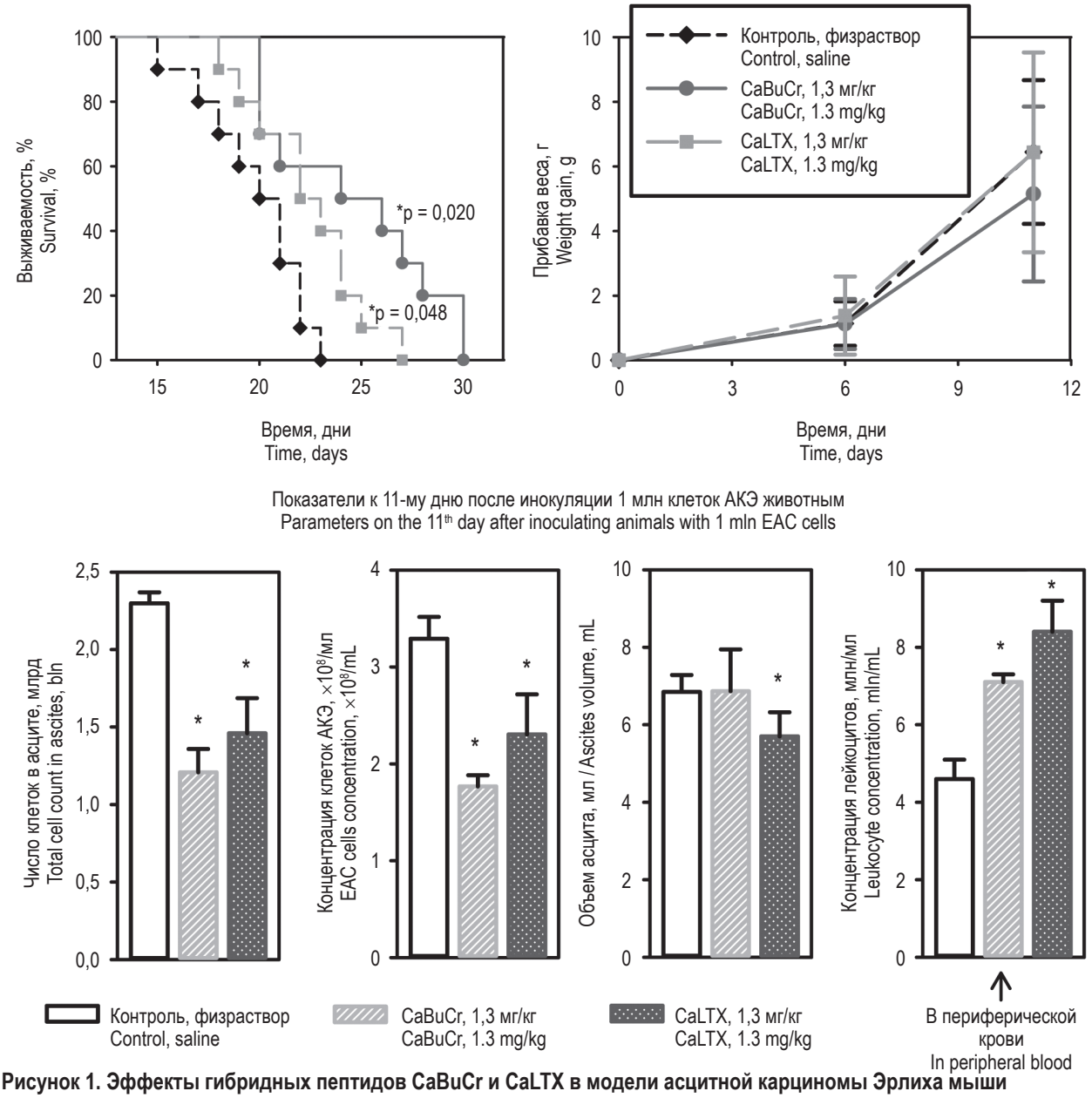

Рисунок 1. Эффекты гибридных пептидов CaBuCr и CaLTX в модели асцитной карциномы Эрлиха мыши

Примечание. * – статистически значимое отличие от контрольной группы; p = 0,05, если не указано иное.

Figure 1. Effects of hybrid peptides CaBuCr and CalTX in the murine Ehrlich ascites carcinoma model

Note. *, statistically significant difference from the control group; p = 0.05 unless otherwise specified.

стемы, которые также могут зависеть от частоты введения пептида. Известно, что действие цитолитических пептидов сопровождается высвобождением ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (DAMP), или аларминов, из опухолевых клеток, что приводит к активации противоопухолевого клеточного иммунитета [5]. Отражением данного механизма может быть, в частности, наблюдаемое повышение содержания лейкоцитов в крови животных, получавших пептиды. Кроме того, для некоторых пептидов, например синтетического пептида LTX-315 [5] или β-дефенсина человека hBD3 [3], показаны прямые модулирующие эффекты на дендритные клетки. В связи с этим различия в выраженности влияния CaBuCr и CaLTX на продолжительность жизни мышей с АКЭ могут быть связаны не только с предположительно меньшей, по данным *in vitro*, избирательностью действия CaLTX в отношении именно опухолевых клеток, но и с индивидуальными особенностями иммуномодулирующих свойств данных пептидов.

Заключение

Таким образом, оба новых гибридных пептида, CaBuCr и CaLTX, проявляют противоопухо-

левую активность *in vivo* против модельной АКЭ у мышей: снижают численность клеток опухоли и увеличивают продолжительность жизни животных – и являются перспективными для продолжения разработки противоопухолевых комбинаций на их основе. При этом, несмотря на сходство эффектов пептидов в отношении клеток АКЭ в культуре, *in vivo* действие CaBuCr более выражено, что указывает на влияние дополнительных факторов, помимо прямой цитотоксичности.

В целом следует отметить, что увеличение срока выживаемости при повышении длительности курса и частоты введения, наблюдаемое в сравнении с предыдущими экспериментами с пептидом PG-1 в той же модели, подкрепляет идею о том, что модификации для повышения протеолитической стабильности способны усилить противоопухолевый потенциал пептидов *in vivo*. В то же время необходимо учесть и подробно изучить иммуномодулирующие возможности противоопухолевых АМП: как с целью лучшего понимания механизма реализации их свойств, так и для осуществления удачной модификации, например, при использовании D-аминокислот.

Список литературы / References

1. Рудель А.Е., Филатенкова Т.А., Жаркова М.С. Активность протегрина-1 в отношении асцитной карциномы Эрлиха мыши *in vitro* и *in vivo* // Медицинский академический журнал, 2024. Т. 24, № 2. С. 117-124. [Rudel A.E., Filatenkova T.A., Zharkova M.S. Activity of protegrin-1 against mouse Ehrlich ascites carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal = Medical Academic Journal, 2024, Vol. 24, no. 2, pp. 117-124.* (In Russ.)]
2. Dhanyamraju P.K., Schell T.D., Amin S., Robertson G.P. Drug-tolerant persister cells in cancer therapy resistance. *Cancer Res., 2022., Vol. 82, no. 14, pp. 2503-2514.*
3. Ferris L.K., Mburu Y.K., Mathers A.R., Fluharty E.R., Larregina A.T., Ferris R.L., Falo L.D., Jr. Human beta-defensin 3 induces maturation of human Langerhans cell–like dendritic cells: An antimicrobial peptide that functions as an endogenous adjuvant. *J. Investig. Dermatol., 2013, Vol. 133, no. 2, pp. 460-468.*
4. Kopeikin P.M., Zharkova M.S., Kolobov A.A., Smirnova M.P., Sukhareva M.S., Umnyakova E.S., Kokryakov V.N., Orlov D.S., Milman B.L., Balandin S.V., Panteleev P.V., Ovchinnikova T.V., Komlev A.S., Tossi A., Shamova O.V. Caprine Bactenecins as Promising Tools for Developing New Antimicrobial and Antitumor Drugs. *Front. Cell. Infect. Microbiol., 2020, Vol. 10, 552905.* doi: 10.3389/fcimb.2020.552905.
5. Li X.Q., Yamazaki T., He T., Alam M.M., Liu J., Trivett A.L., Sveinbjørnsson B., Rekdal Ø., Galluzzi L., Oppenheim J.J., Yang D. LTX-315 triggers anticancer immunity by inducing MyD88-dependent maturation of dendritic cells. *Front. Immunol., 2024, Vol. 15, 1332922.* doi: 10.3389/fimmu.2024.1332922.
6. Lin L., Chi J., Yan Y., Luo R., Feng X., Zheng Y., Xian D., Li X., Quan G., Liu D., Wu C., Lu C., Pan X. Membrane-disruptive peptides/peptidomimetics-based therapeutics: Promising systems to combat bacteria and cancer in the drug-resistant era. *Acta Pharm. Sin. B., 2021, Vol. 11, no. 9, pp. 2609-2644.*
7. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods, 1983, Vol. 65, no. 1-2, pp. 55-63.*
8. Xia L.J., Wu Y.L., Ma J., Zhang F.C. Therapeutic effects of antimicrobial peptide on malignant ascites in a mouse model. *Mol. Med. Rep., 2018, Vol. 17, no. 5, pp. 6245-6252.*

Авторы:

Жаркова М.С. *– к.б.н., заведующая лабораторией противоопухолевых пептидных препаратов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия*

Рудель А.Е. *– младший научный сотрудник лаборатории противоопухолевых пептидных препаратов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия*

Дятлова А.С. *– научный сотрудник лаборатории противоопухолевых пептидных препаратов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия*

Authors:

Zharkova M.S., *PhD (Biology), Head, Laboratory of Anticancer Peptide Drugs, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation*

Rudel A.E., *Junior Researcher, Laboratory of Anticancer Peptide Drugs, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation*

Diatlova A.S., *Researcher, Laboratory of Anticancer Peptide Drugs, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation*

Поступила 30.03.2025
Принята к печати 25.05.2025

Received 30.03.2025
Accepted 25.05.2025