

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-163

**РАЗРАБОТКА ГИБРИДНЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ
С ИММОБИЛИЗОВАННЫМ НА ПОВЕРХНОСТИ СЫВОРОТОЧНЫМ АЛЬБУМИНОМ,
МОДИФИЦИРОВАННЫМ ФОЛIEВОЙ КИСЛОТОЙ ДЛЯ РЕЦЕПТОР-ОПОСРЕДОВАННОЙ
ДОСТАВКИ В ОПУХОЛИ И ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ***

**DESIGN OF HYBRID SYSTEMS BASED ON MAGNETIC NANOPARTICLES WITH FOLIC ACID-
MODIFIED SERUM ALBUMIN IMMOBILIZED ON THE SURFACE FOR RECEPTOR-MEDIATED
DELIVERY TO TUMORS AND PHOTOSENSITIZER**

А. В. Торопцева¹, М. Г. Горобец¹, Д. С. Хачатрян^{1,5}, М. И. Абдуллина¹,
А. В. Колотаев³, М. А. Градова², В. А. Золотцев⁴, А. В. Бычкова¹

¹Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва

²Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, Москва

³Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

⁴НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, Москва

A. V. Toroptseva¹, M. G. Gorobets¹, D. S. Khachatryan^{1,5}, M. I. Abdullina¹,
A. V. Kolotaev³, M. A. Gradova², V. A. Zolottsev⁴, A. V. Bychkova¹

¹Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS, Moscow

²N. N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics RAS, Moscow

³National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow

⁴V. N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry RAS, Moscow

✉ stropdiva@yandex.ru

Аннотация

Проведены серии работ, нацеленные на получение наноструктур, включающих магнитные наночастицы (МНЧ) и сывороточный альбумин (ЧСА), модифицированный N-гидроксисукцинимидным эфиром фолиевой кислоты (мФК), фотосенсибилизатором пиррофеофорбида А (ПФА), N-гидроксисукцинимидным эфиром пиррофеофорбида А(эПФА). Получены стабильные и агрегативно устойчивые наносистемы, модифицированные фолиевой кислотой и фотосенсибилизатором

Abstract

A series of works aimed at obtaining nanostructures including magnetic nanoparticles (MNPs) and serum albumin (HSA) modified with N-hydroxysuccinimide ester of folic acid (mFA), photosensitizer pyropheophorbide A (PpA), N-hydroxysuccinimide ester of pyropheophorbide A(ePpA) have been carried out. Stable and aggregation stable nanosystems were produced.

На сегодняшний день создано и исследовано огромное множество вариаций гибридных систем для адресной доставки лекарственных веществ (ЛВ), в том числе на основе магнитных наночастиц (МНЧ). Безусловно, их актуальность связана с широким спектром диагностических и терапевтических применений: опухолевая гипертермия, магнитно-резонансные исследования [1], тканевая инженерия [2] и адресная доставка лекарств [3].

Для обеспечения рецептор-опосредованной доставки ЛВ к клеткам-мишеням, таким как раковые клетки яичек и яичников [4], меланомы, носоглотки [5] и молочной железы [6], гибридную систему функционализируют фолиевой кислотой (ФК). Указанный биовектор необходим для пролиферации, рецепторы к его остаткам экспрессируются несколькими видами опухолей, при этом количество ФК-связывающих рецепторов на поверхности раковых клеток отдельных клеточных линий существенно превышает таковое для нормальных клеток.

Функциональность и агрегативная устойчивость системы в физиологических условиях достигается благодаря созданию на поверхности МНЧ инертных и биоразлагаемых покрытий, модифицированных лекарственными или векторными молекулами. В настоящей работе, в качестве покрывающего агента использовался человеческий сывороточный альбумин (ЧСА), поскольку он препятствует нежелательной адсорбции компонентов крови, увеличивает биосовместимость наносистемы, способен снижать токсичность различных ЛВ и обеспечивать их транспорт [7].

* Работа выполнена при поддержке РФФ (проект № 22-75-10150).

В ходе текущей работы апробированы и реализованы три стратегии получения систем на основе магнитных наночастиц, покрытых сывороточным альбумином, конъюгированным с эфиром фолиевой кислоты (мФК). Стратегия (рис. 1), включающая последовательное получение устойчивого и целостного покрытия из ЧСА и связывание с мФК, показала себя наиболее перспективной для дальнейшей работы. Были созданы агрегативно устойчивые и модифицированные наноструктуры с включенным в состав покрытия белком, количество которого на финальном этапе стратегии составило 107 ± 32 мкг на 1 мг МНЧ.

Одним из известных подходов воздействия на опухолевые клетки является фотодинамическая терапия (ФДТ). Осуществление указанного подхода происходит за счет транспорта фотосенсибилизатора, например, гибридной системой к клетке-мишени с последующим воздействием света определенной длины волны на агент.

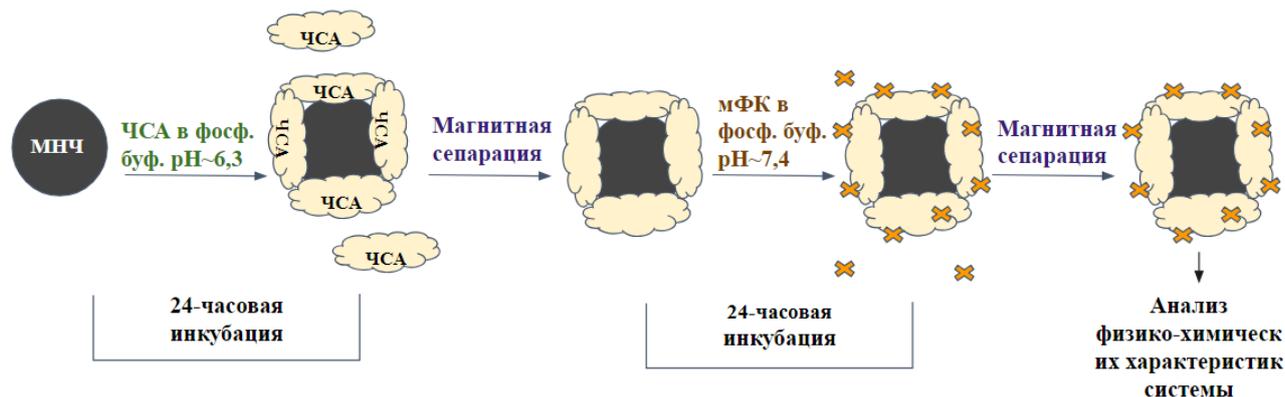


Рис. 1. Стратегия получения наносистем с покрытием и функциональным компонентом

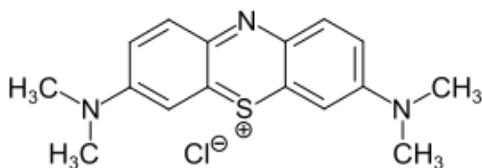


Рис. 2. Структурная формула фотосенсибилизатора метиленового синего

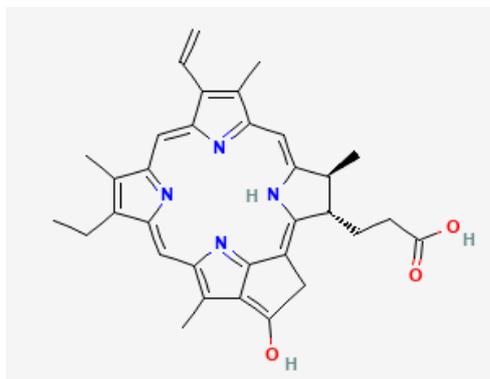


Рис. 3. Структурная формула фотосенсибилизатора пиррофеофорбида А

Ранее полученные нами гибридные системы показали себя перспективными носителями метиленового синего (рис. 2) при его нековалентном связывании с МНЧ, покрытыми ЧСА.

В рамках настоящей работы в качестве фотосенсибилизатора был использован пиррофеофорбид А (ПфА) (рис. 3), поскольку он активно применяется в терапии целевых клеточных линий (например, в MCF-7[8] и MDA-MB-231[9]) и обладает низкой цитотоксичностью в отсутствие света. Исходя из вышеуказанной информации, задачей текущей работы было связывание ПфА **нековалентно** с поверхностью наночастиц и **ковалентно** с сывороточным альбумином за счет применения стратегии, идентичной по этапам конъюгации мФК.

В ходе работы совокупностью физико-химических методов проводилось описание следующих характеристик системы:

1. Устойчивость и целостность покрытия путем добавления к системе иммуноглобулина G с последующим анализом систем для ПфА-содержащих систем и мФК-содержащих систем с применением методик, разработанных в работе [10].
2. Изменение гидродинамического диаметра систем с помощью метода динамического светорассеяния (ДСР).
3. Связывание мФК и ПфА методом спектроскопии в УФ- и видимой областях качественно и количественно.
4. Способность ЧСА к десорбции с поверхности МНЧ с применением ЧСА, конъюгированного с флуоресцентным красителем Cyanine5.

Литература

1. Avasthi A. et al. Magnetic nanoparticles as MRI contrast agents // Surface-modified Nanobiomaterials for Electrochemical and Biomedicine Applications. 2020. P. 49–91.

2. Nabavinia M., Beltran-Huarac J. Recent progress in iron oxide nanoparticles as therapeutic magnetic agents for cancer treatment and tissue engineering // *ACS Applied Bio Materials*. 2020. Vol. 3, № 12. P. 8172–8187.
3. Swetha K.L., Roy A. Tumor heterogeneity and nanoparticle-mediated tumor targeting: the importance of delivery system personalization // *Drug Delivery and Translational Research*. 2018. Vol. 8, № 5. P. 1508–1526.
4. Akal Z.U., Alpsoy L., Baykal A. Superparamagnetic iron oxide conjugated with folic acid and carboxylated quercetin for chemotherapy applications // *Ceramics International*. 2016. Vol. 42, № 7. P. 9065–9072.
5. Young O. et al. Folate Receptor as a Biomarker and Therapeutic Target in Solid Tumors // *Current Problem Cancer*. 2023. Vol. 47. P. 100917.
6. Toffoli G. et al. Overexpression of folate binding protein in ovarian cancers // *International Journal of Cancer*. 1997. Vol. 74, № 2. P. 193–198.
7. Elzoghby A.O., Samy W.M., Elgindy N.A. Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems // *Journal of Controlled Release*. 2012. Vol. 157, № 2. P. 168–182.
8. Hoi S.W.H. et al. Photodynamic Therapy of Pheophorbide a Inhibits the Proliferation of Human Breast Tumour via Both Caspase-dependent and-independent Apoptotic Pathways in In Vitro and In Vivo Models // *Phytotherapy Research*. 2012. Vol. 26, № 5. P. 734–742.
9. Bui-Xuan N. H. et al. Photo-activated pheophorbide-a, an active component of *Scutellaria barbata*, enhances apoptosis via the suppression of ERK-mediated autophagy in the estrogen receptor-negative human breast adenocarcinoma cells MDA-MB-231 // *Journal of ethnopharmacology*. 2010. Vol. 131, № 1. P. 95–103.
10. Bychkova A. V. et al. The influence of pH and ionic strength on the interactions between human serum albumin and magnetic iron oxide nanoparticles // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022. Vol. 194. P. 654–665.