

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-80

**РАЗРАБОТКА НАЕЕ-ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ
ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: IN VITRO И IN VIVO ИССЛЕДОВАНИЯ^{*}**

**DEVELOPMENT OF HAEE-FUNCTIONALIZED MAGNETIC NANOPARTICLES
FOR ALZHEIMER'S DISEASE THERANOSTICS: IN VITRO AND IN VIVO STUDIES**

А. В. Иванова^{1,2}, П. А. Лазарева¹, Н. С. Чмелюк^{1,2}, В. В. Вадехина¹, М. А. Абакумов^{1,2}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

²Университет науки и технологий МИСИС, Москва

A. V. Ivanova^{1,2}, P.A. Lazareva¹, N.S. Chmelyuk^{1,2}, V.V. Vadehina¹, M.A. Abakumov^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²National University of Science and Technology MISIS, Moscow

✉ super.fosforit@yandex.ru

Аннотация

Разработаны НАЕЕ-функционализированные магнитные наночастицы (МНЧ) для терапии болезни Альцгеймера. МНЧ демонстрируют *in vitro* связывание с β -амилоидом и *in vivo* способность преодолевать ГЭБ (IVIS®, конфокальная микроскопия). МРТ выявило изменение Т2-релаксации в мозге 5xFAD-мышей, что может указывать на взаимодействие МНЧ с амилоидными бляшками. Система требует оптимизации фармакокинетики для усиления доставки в ЦНС.

Abstract

HAEE-functionalized magnetic nanoparticles (MNPs) have been developed for the treatment of Alzheimer's disease. MNPs demonstrate *in vitro* binding to β -amyloid and *in vivo* the ability to cross the BBB (IVIS®, confocal microscopy). MRI revealed a change in T2 relaxation in the brain of 5xFAD mice, which may indicate an interaction of MNPs with amyloid plaques. The system requires optimization of pharmacokinetics to enhance delivery to the CNS.

Нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Альцгеймера (БА), представляют серьезную медико-социальную проблему из-за роста распространенности и отсутствия эффективных методов лечения. Образование амилоидных агрегатов и тау-белков рассматривается как ключевое звено патогенеза БА, однако детальные механизмы этого процесса остаются не до конца изученными и требуют использования современных методов визуализации. Учитывая центральную роль амилоидогенеза в развитии БА, интенсивно разрабатываются подходы для направленного разрушения патологических белковых скоплений. В этом контексте особый интерес представляют гибридные системы, сочетающие таргетные биомолекулы (например, амилоид-связывающий пептид НАЕЕ, обладающий высокой аффинностью к β -складчатым структурам) с мультифункциональными наноплатформами, что создает основу для разработки терапевтических систем двойного действия.

В данной работе для создания таких систем были синтезированы магнитные наночастицы оксида железа (МНЧ). Использование бензилового спирта в качестве реакционной среды позволило рассматривать МНЧ как перспективный материал для конструирования многофункциональных наночастиц. Последующая модификация поверхности МНЧ молекулами 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты и поли(этилен гликоль)2-аминоэтилового эфира уксусной кислоты обеспечила их стабильность в физиологических условиях. Отработанные методы функционализации были успешно применены для иммобилизации флуоресцентно-меченого тетрапептида НАЕЕ на поверхности МНЧ. Полученные МНЧ, функционализированные НАЕЕ (МНЧ-НАЕЕ) оказались стабильными и связывались с белковыми агрегатами амилоида в экспериментах *in vitro* на клетках. Для оценки воздействия МНЧ-НАЕЕ на амилоидные агрегаты использовали клеточную модель SH-SY5Y.

При изучении биораспределения МНЧ-НАЕЕ у трансгенных (APP/PS1, 5xFAD) и WT-мышей методом IVIS® выявлено: 1) статистически значимое преимущественное накопление частиц в почках по сравнению с мозгом ($p < 0,01$); 2) детекция флуоресцентного сигнала в мозговой ткани, демонстрирующая способность МНЧ-НАЕЕ преодолевать ГЭБ. Эти результаты подтверждают потенциал разработанной системы для направ-

* Исследование выполнено в рамках государственного задания «Создание радиофармацевтического лекарственного препарата для диагностики болезни Альцгеймера с использованием тетрапептида НАЕЕ в качестве векторной молекулы», регистрационный номер ЕГИСУ НИОКР 1024110600012-8-3.2.25;3.2.26;3.2.12.

ленной доставки в ЦНС, хотя выявленное преимущественное накопление в почках указывает на необходимость оптимизации фармакокинетического профиля для усиления мозговой биодоступности.

Для оценки эффективности МРТ-визуализации и распределения препаратов *in vivo* были исследованы трансгенные мыши линии 5xFAD. По данным МРТ введение МНЧ-НАЕЕ приводило к увеличению времени Т2-релаксации через 24 ч в опытной группе по сравнению с контролем, что может свидетельствовать об изменении распределения железа. Для более точной интерпретации изменений Т2-релаксации были проведены дополнительные исследования методом конфокальной микроскопии, которая подтвердила способность МНЧ-НАЕЕ преодолевать ГЭБ и обнаруживаться в головном мозге через 24 ч после введения как у опытных, так и у контрольных животных. Полученные данные позволяют предположить, что изменения Т2-релаксации у мышей 5xFAD могут быть связаны с модификацией отложений железа в амилоидных бляшках, однако этот механизм требует дальнейшего изучения.