

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-172

**БИМОДАЛЬНЫЕ КОНТРАСТНЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ
СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ
И ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ^{*}**

**BIMODAL CONTRAST AGENTS BASED ON HUMAN SERUM ALBUMIN NANOPARTICLES
FOR MAGNETIC RESONANCE AND FLUORESCENCE TOMOGRAPHY**

Д. Е. Митин^{1,2}, И. А. Кирилюк², С. А. Добрынин², Е. В. Дмитриенко¹

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

²*Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН*

D. E. Mitin^{1,2}, I. A. Kirilyuk², S. A. Dobrynin², E. V. Dmitrienko¹

¹*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk*

²*N. N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS*

✉ d.mitin@g.nsu.ru

Аннотация

Наночастицы сывороточного альбумина человека (НЧ ЧСА) являются перспективной биосовместимой платформой для селективной доставки. В работе получены бимодальные контрастные агенты (КА) на основе НЧ ЧСА, совмещающие стабильные нитроксильные радикалы (НИТ) и флуоресцентный краситель для магнитно-резонансной томографии (МРТ) и флуоресцентной томографии (ФТ).

Abstract

Human serum albumin nanoparticles (NP HSA) are a promising biocompatible platform for targeted delivery. In this work, bimodal contrast agents (CAs) based on HSA NPs were obtained, combining stable nitroxides (NIT) and a fluorescent dye for magnetic resonance imaging (MRI) and fluorescence tomography (FT).

Применение комбинированных подходов к визуализации опухолей позволяет преодолеть ограничения отдельных методов томографий. Перспективным является тандем МРТ и ФТ, позволяющий осуществить диагностику на всех этапах лечения онкологических заболеваний. МРТ является одним из наиболее информативных методов диагностики благодаря высокому пространственному разрешению и неограниченной глубиной проникновения в ткани. Однако низкий контраст между опухолевой и здоровой тканью часто требует применения контрастных агентов. Перспективной альтернативой широко распространенным в медицинской практике КА парамагнитным комплексам металлов, которые являются токсичными для организма, выступают биосовместимые стабильные НИТ [1]. Для направленной доставки КА в опухолевую ткань предложено использовать НЧ на основе ЧСА, сочетающие высокую биосовместимость, возможность эффективной инкапсуляции КА и простоту масштабирования синтеза.

Целью настоящего исследования стала разработка бимодальных НЧ ЧСА, содержащих нитроксильные радикалы и флуоресцентные красители, для одновременной визуализации опухолей методами МРТ и ФТ.

Для получения НЧ ЧСА был применен метод десольватации, заключающийся в контролируемом добавлении десольвацирующего агента, с последующей стабилизацией структуры сшивающим агентом. В ходе исследования были оптимизированы параметры синтеза, что позволило получить монодисперсные НЧ ЧСА с контролируемым размером до 200 нм. Разработаны варианты присоединения функциональных молекул (цианиновых красителей и нитроксидов) к НЧ ЧСА путем ковалентной модификации. Предложены различные подходы к синтезу модифицированных НЧ ЧСА, основанные на предварительной ковалентной модификации ЧСА с последующим получением НЧ и на функционализации поверхности предварительно сформированных НЧ ЧСА. Для НЧ ЧСА с флуоресцентными красителями показано уменьшение относительного квантового выхода флуоресценции при увеличении степени мечения. Для подтверждения возможности применения НЧ в качестве КА для МРТ были рассчитаны значения релаксивностей r_1 и r_2 . Причем значение r_2/r_1 для данных НЧ превышает в 5 раз хелатный комплекс Gd³⁺ Гадовист, что свидетельствует о перспективности их применения при регистрации T_2 -звешенных

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-13-00178), в рамках государственного задания Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (проект № 125012300656-5).

© Д. Е. Митин, И. А. Кирилюк, С. А. Добрынин, Е. В. Дмитриенко, 2025

МРТ-изображений. Показана низкая цитотоксичность полученных НЧ на уровне нативного белка с помощью МТТ-теста. С использованием конфокальной микроскопии продемонстрировано внутриклеточное накопление флуоресцентно модифицированных НЧ ЧСА.

Литература

1. Mitin D., Bullinger F., Dobrynin, S. et al. Contrast Agents Based on Human Serum Albumin and Nitroxides for 1 H-MRI and Overhauser-Enhanced MRI // Int. J. Mol. Sci. 2024. Vol. 25. P. 4041.