

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИСТЕМНОЙ ДОСТАВКИ АДРЕСНЫХ НАНОСТРУКТУР
ДЛЯ ТЕРАПИИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**DEVELOPMENT OF METHODS FOR THE SYSTEMIC DELIVERY OF TARGETED NANOSTRUCTURES
FOR THE THERAPY OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES**

А. С. Золотарева, В. О. Шипунова

Московский физико-технический институт, Долгопрудный

A. S. Zolotareva, V. O. Shipunova

Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny

✉ zolotareva.as@phystech.edu

Аннотация

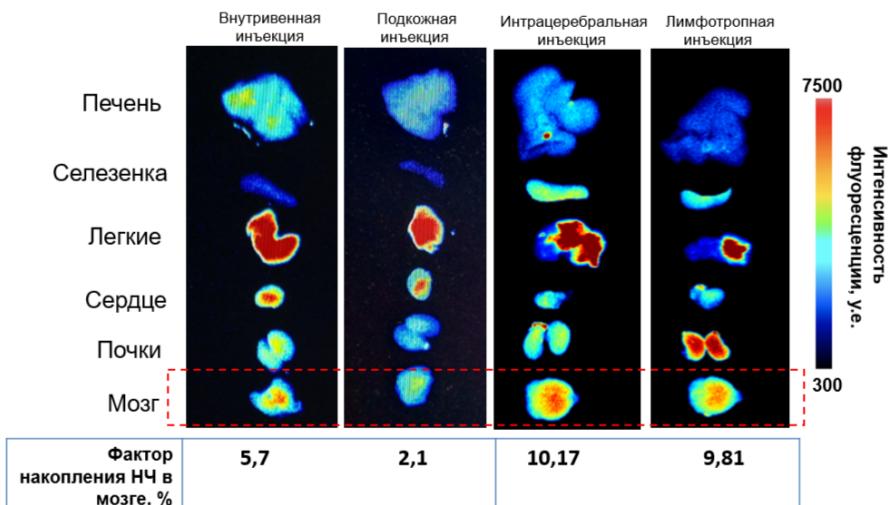
В данной работе был синтезирован ряд белковых наночастиц. Были исследованы различные пути введения этих частиц, а также показана возможность их эффективной доставки в мозг путем лимфотропной инъекции в челюстные лимфоузлы с последующим выявлением их четкой локализации в зоне опухоли. Было обнаружено, что казеиновые наночастицы обладают способностью эффективно проникать через ГЭБ и накапливаться в опухолевых клетках за счет связывания с SPARC-белком.

Abstract

In this work, a number of protein nanoparticles were synthesized. Various ways of introducing these particles were investigated, and the possibility of their effective delivery to the brain by lymphotropic injection into the maxillary lymph nodes was shown, followed by the identification of their clear localization in the tumor area. It was found that casein nanoparticles have the ability to effectively penetrate the BBB and accumulate in tumor cells by binding to SPARC protein.

Опухоли мозга являются одними из наиболее сложных и опасных видов онкологических заболеваний. При этом широкий спектр применяемых для химиотерапии препаратов обладает низкой эффективностью, поскольку они не способны преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Для повышения эффективности преодоления ГЭБ и последующей доставки и высвобождения препаратов в пораженную зону мозга активно разрабатывают инновационные подходы введения лекарственных препаратов с применением биосовместимых наночастиц.

Целью данного исследования являлся поиск наиболее эффективного способа введения наноформуляций *in vivo* для доставки в мозг.



Визуализация распределения CasNCy5 в органах мышей BALB/c через 2 ч после введения 1 мг наночастиц размером 30 нм различными путями

В качестве агентов доставки использовались белковые наночастицы, поскольку они являются природными биоматериалами, что снижает риск токсичности и иммуногенности по сравнению с синтетическими полимерами. С помощью эмульсионного метода синтезировали казеиновые наночастицы (CasНЧ) размерами в диапазоне 30–120 нм. Для визуализации распределения частиц *in vivo* их поверхность модифицировали флуоресцентным красителем, цианином 5 (Су5). Далее провели сравнительный анализ эффективности доставки частиц в мозг в зависимости от пути введения: лимфотропного, интрацеребрального, внутривенного и подкожного. Анализ распределения наночастиц в органах *ex vivo* (см. рисунок) показал наибольшее накопление наночастиц в головном мозге. Это, по-видимому, свидетельствует о том, что наиболее эффективно наночастицы доставлялись в мозг, преодолевая ГЭБ, при интрацеребральной и лимфотропной инъекциях. Фактор накопления казеиновых наночастиц в мозге при интрацеребральном введении составил 10,17 %, при этом частицы достигали капилляров мозга за короткое время — в течение 30 мин. Лимфотропное введение позволило CasНЧ/Су5 достигать мозга за более длительный период времени за счет обхода ГЭБ и попадания в цереброспинальную жидкость, откуда они могли диффундировать в мозговую ткань [1].

Таким образом, различные типы наночастиц и вариации путей их введения позволили выявить лучших кандидатов для наноформуляций для доставки и эффективной локализации в опухоли. В результате мы определили, что синтезированный ряд казеиновых наночастиц позволил регулировать количество проходящих через ГЭБ наночастиц и их локализацию в опухоли, а также что наночастицы размером 30 нм, введенные лимфотропным путем, обладают наибольшей эффективностью проникновения через ГЭБ, что способствует накоплению их в мозге. Качественная оценка накопления наночастиц в мозге продемонстрировала довольно высокие результаты (10,17 %), которые ранее не были зарегистрированы в исследованиях подобного рода.

Литература

1. Tran S., DeGiovanni P., Piel B., Rai P. Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery // Clinical and Translational Medicine. 2017. No. 6. P. 270.