

**Синтез и характеристика бифункциональной платформы на основе наночастиц магнетит-золото для тераностики онкологических заболеваний**

**Научный руководитель – Клячко Наталья Львовна**

**Чудосай Юлия Викторовна**

*Аспирант*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет наук о материалах, Кафедра междисциплинарного материаловедения, Москва, Россия

*E-mail: chudosay@gmail.com*

Одним из наиболее интересных объектов с точки зрения применения в биомедицине являются гибридные структуры на основе магнитных наночастиц (НЧ) и НЧ благородных металлов (в том числе, золота), которые дают возможность одновременного введения двух типов лигандов на поверхность НЧ для нескольких вариантов их дальнейшего использования: адресной доставки (комбинации магнитной гипертермии и магнитно-резонансной томографии с фототермальной терапией) или для фотодинамической терапии рака (ФДТ) (комбинация фотосенсибилизатора (ФС) для терапии и флуорофора (ФФ) для детекции платформы). Синтез обеих бифункциональных платформ является перспективным направлением и вызывает интерес у ученых.

В связи с вышесказанным, целью работы являлись синтез и исследование НЧ  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Au со структурой «гантель» как бифункциональной платформы для доставки лекарств и для ФДТ онкологических заболеваний.

В результате разложения пентакарбонила железа в дифениловом эфире в присутствии тетрахлоороаурата водорода были синтезированы гибридные НЧ магнетит-золото размером  $\text{Fe}_3\text{O}_4$   $10,8 \pm 1,5$  нм и Au  $4,4 \pm 0,8$  нм (по данным ПЭМ), стабилизированные олеиновой кислотой. Согласно результатам РФА, синтезированные НЧ имеют кристаллическую структуру типа «шпинель» с периодом решетки 0,8387 нм (промежуточное значение между магнетитом и маггемитом). По результатам измерения магнитных свойств НЧ обладали намагниченностью насыщения  $62 \text{ Ам}^2 \cdot \text{кг} (\text{Fe}_3\text{O}_4)^{-1}$  и коэрцитивной силой 13 Э. НЧ были модифицированы биосовместимым амфифильным полимером (Pluronic F-127) для эффективного перевода в водную фазу за счет гидрофильной части, а также создания гидрофобных «карманов» для последующей загрузки лекарства и ФС.

Для первой платформы использовался коммерческий противоопухолевый препарат доксорубин (DOX), загрузка которого составила 12,68%. Кроме того, было синтезировано низкомолекулярное серосодержащее производное PSMA вектора для дальнейшей сшивки с НЧ золота в составе гибридных структур. В дальнейшем НЧ магнетит-золото, несущие на поверхности как противоопухолевый препарат, так и векторные молекулы ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Au/DOX/PSMA), будут исследованы *in vitro* на клетках аденокарциномы предстательной железы человека с точки зрения возможности адресной доставки лекарства за счет специфичности к PSMA-вектору, а также для визуализации опухолевых клеток методом магнитно-резонансной томографии.

Для синтеза второй платформы была исследована серия ФС на основе хлорина и ФФ на основе нафталимида для использования в качестве компонентов бифункциональной платформы для ФДТ. Поскольку два различных окрашенных вещества (ФС и ФФ) необходимо совместить в одной системе, в качестве «связующего звена» были использованы синтезированные НЧ  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Au со структурой «гантель». Синтезированное дисульфидное производное 4-стирилнафталимида (соединение **3**) было охарактеризовано с помощью ЯМР спектроскопии, которая подтвердила наличие ФФ. Оценены и исследованы спектральные

характеристики ФФ (поглощение и флуоресценция, хлороформ,  $C=2.2 \cdot 10^{-6}$  моль/л). Рассчитан квантовый выход флуоресценции синтезированного ФФ (3), который составил 5%, это значение было использовано при расчетах эффективности переноса энергии. Расчет эффективности переноса энергии был сделан для выбора самого эффективного из серии ФС (OVF670, OVF671, OVF673, OVF674). Минимальный перенос энергии, говорящий о максимально используемой энергии для образования активной формы кислорода (АФК), был зафиксирован у OVF674 ( $2.23 \cdot 10^{13}$ ), при этом критический радиус Ферстера составил 15 Å. Квантовый выход генерации синглетного кислорода составил 0.62 для OVF674 (максимальное значение среди всех ФС). Из проведенного исследования был сделан вывод, что оптимальной для модификации наночастиц является FRET-пара ФФ и ФС (OVF674). Далее был проведен синтез второй бифункциональной платформы -  $Fe_3O_4$ -Au/ФФ/ФС и исследованы гидродинамический размер (304 нм) и  $\zeta$ -потенциал (-40 мВ). В дальнейшем планируется завершить характеристику  $Fe_3O_4$ -Au/ФФ/ФС и провести испытания *in vitro* на клетках.

Работа частично поддержана программой "УМНИК" в рамках НОМК "Восточно-Европейский" 2019, грантами РФФИ 18-33-01232 мол\_а, 17-54-33027, 18-29-09154, темой Гос. Регистрации АААА-А16-116052010081-5, Программой развития МГУ, а также программой повышения конкурентоспособности НИТУ «МИСиС» № КЗ-2017-022.