УДК 577.17 DOI 10.37747/2312-640X-2020-18-92-94

СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИСТИКА БИФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПЛАТФОРМЫ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТ-ЗОЛОТО ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Чудосай Ю. В., к.х.н., Ефремова М.В., к.х.н., Захарко М.А., д.х.н., проф. Клячко Н. Л., к.х.н., зав.лаб. Абакумов М. А.

[1] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия
119991, Москва, Ленинские горы, 1-11Б
[2] Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Москва, Россия
119049, Москва, Ленинский пр., д. 4
e-mail: chudosay@gmail.com

В работе получены гибридные наночастицы магнетит-золото, обладающие высокими контрастными характеристиками в магнитно-резонансной томографии, а также возможностями для использования в фотодинамической терапии.

Ключевые слова: наночастицы, магнетит-золото, магнитно-резонансная томография, онкологические заболевания, диагностика, фотодинамическая терапия, тераностика

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 данной работы являлись синтез и исследование НЧ Fe3O4-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 тетрахлороаурата водорода были синтезированы гибридные НЧ магнетит-золото размером Fe_3O_4 10,8±1,5 нм и Au 4,4±0,8 нм (по данным просвечивающей электронной микроскопии), стабилизированные олеиновой кислотой. Согласно результатам рентгенофазового анализа, 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 $Ам^2 \cdot кг (Fe_3O_4)^{-1}$ 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 доксорубицин (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 (Fe_3O_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 Fe_3O_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 флуо-

ресценции 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 ζ-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» № К3-2017-022.

UDK 577.17 DOI 10.37747/2312-640X-2020-18-92-94

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF A BIFUNCTIONAL PLATFORM BASED ON MAGNETITE-GOLD NANOPARTICLES FOR THERANOSTICS OF CANCER

Chudosai I.V., Ph.D., Efremova M.V., Ph.D., Zakharko M.A., Ph.D., Prof. Klyachko N. L., Ph.D., Head of Laboratory Abakumov M.A.

[1] Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Department of Chemical Enzymology, Moscow, Russia 119991, Moscow, Leninskiye Gory, 1-11B
[2] National University of Science and Technology «MISIS», Moscow, Russia 119049, Moscow, 4-B Leninsky prospect
e-mail: chudosay@gmail.com

In this work, hybrid magnetite-gold nanoparticles have been obtained, which have high contrast characteristics in magnetic resonance imaging, as well as opportunities for use in photodynamic therapy

Key words: nanoparticles, magnetite-gold, magnetic resonance imaging, oncological diseases, diagnostics, photodynamic therapy, theranostics

Recently hybrid structures based on magnetic nanoparticles (NPs) and NPs of noble metals (including gold) raised a lot of interest due to, possibility to simultaneously use two types of ligands on the surface of NPs. For example a combination of magnetic hyperthermia and magnetic resonance imaging with photothermal therapy or for photodynamic therapy (PDT) (a combination of a photosensitizer (PS) for fluorophore (FP) therapy for platform detection). Synthesis of bifunctional platforms is an interesting direction and is of interest to scientists.

According to the aim of this work, the synthesis and study of Fe_3O_4-Au NPs with a “dumbbell” structure as a bifunctional platform for drug delivery and PDT of oncological diseases was carried out.

As a result of the decomposition of iron pentacarbonyl in diphenyl ether in the presence of hydrogen tetrachlorourates, hybrid magnetite-gold NPs with Fe_3O_4 size of 10.8 ± 1.5 nm and Au 4.4 ± 0.8 nm (according to transmission electron microscopy) stabilized with oleic acid were synthesized According to the results of x-ray phase analysis, the synthesized nanoparticles have a “spinel” type crystal structure with a lattice period of 0.8387 nm (an intermediate value between magnetite and maghemite). According to the results of measuring the magnetic properties, the NPs had a saturation magnetization of 62 $Am^2 \cdot kg (Fe_3O_4)^{-1}$ and a coercive force of 13 Oe. Further, the NPs were modified with a biocompatible amphiphilic polymer (Pluronic F127) for efficient transfer to the aqueous phase, as well as to create hydrophobic “pockets” for loading drugs and for loading PS.

In addition, a loading capacity of 12.68% of commercial antitumor drug, doxorubicin (DOX) was obtained. Also low molecular weight sulfur-containing derivative of PSMA was synthesized. In addition, magnetite-gold, DOX loaded and PSMA conjugated (Fe_3O_4-Au / DOX / PSMA) will be tested *in vitro* on human prostate adenocarcinoma cells in terms of the possibility of drug delivery at the expense of specificity for PSMA -vector, as well as for visualization of tumor cells by magnetic resonance imaging.

To study the second platform, a series of PS based on chlorin and FP were developed for the use as

components of a bifunctional platform for PDT. These two different colored substances (PS and FP) must be compatible in one system, in which synthesizing Fe_3O_4-Au NPs with a dumbbell structure were used. The synthesized disulfide derivative of 4-styrylnaphthalimide (compound 3) was characterized by NMR spectroscopy, which confirmed the presence of FF. Estimated and studied spectral characteristics of the FP were defined (absorption and fluorescence, chloroform, C = $2.2 \cdot 10^{-6}$ mol / l). Fluorescence efficiency for FP (3) was equal to 5%. The calculation of the energy transfer efficiency was carried out from the PS series (OVF670, OVF671, OVF673, OVF674). The minimum transferred energy, which was found for OVF674 was equal to 2.23×10^{13}, while the critical Foerster radius was 15 Å. For the final choice, the FRET pairs were determined using the method of catching the quantum yield of singlet oxygen generation, which was 0.62 for OVF674 (the maximum value among all PSs). From the studies, it was concluded that the optimal PS for FRET pair with FP is PS OVF674. Next, a second bifunctional platform was synthesized - Fe_3O_4-Au / FP / PS and with hydrodynamic size (304 nm) and ζ-potential (-40 mV). In the future, it is planned to complete the characterization of Fe_3O_4-Au / FP / PS and to conduct *in vitro* tests on cells.

This work was supported by the UMNIK program within the framework of the Vostochno-Evropeyskiy NOMK, 2019, RFBR grants 18-33-01232, 17-54-33027, 18-29-09154, State Topic AAAA-A16-116052010081-5, MSU Program of Development, and the Increase Competitiveness Program of NUST MISIS K3-2017-022.

УДК 579.2, 615.46 DOI 10.37747/2312-640X-2020-18-94-95

РАНЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ

Шумилова А.А., Шишацкая Е.И.

ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет» г. Красноярск, Россия
660041, г. Красноярск, пр. Свободный, 79
e-mail:shumilova.ann@mail.ru

Получены и комплексно исследованы полимерные раневые покрытия на основе бактериальной целлюлозы, в том числе нагруженные антибактериальными препаратами и наночастицами серебра. Регенеративные свойства разработанных покрытий доказаны в эксперименте на лабораторных животных с модельным дефектами гнойных ран и ожогом III степени.

Ключевые слова: бактериальная целлюлоза, способ культивирования, композиты, антибиотики, наночастицы серебра, П(3ГБ/4ГБ), раневые покрытия.

Среди широкого спектра перевязочных средств и полимерных покрытий бактериальная целлюлоза (БЦ) вызывает больший научный интерес. БЦ имеет высокопористую структуру, способность поглощать воду (содержание воды> 90%) и обладает механическими характеристиками, близкими к мягким тканям (M.Panga et al. 2020). Не смотря на активные исследования, показывающие возможность применения БЦ для лечения инфицированных ран, многие вопросы биотехнологии БЦ не раскрыты.

В качестве материала для получения раневого покрытия в данной работе использованы образцы бактериальной целлюлозы, синтезированные штаммом - продуцентом *Komagataeibacter xylinus* B-12068 (Патент № 2014150288/10). Исследовано влияние способов культивирования (поверхностный, глубинный, с перемешиванием) и состава среды на выход БЦ. Отработана технология получения пленок БЦ различных размеров с заданной структурой микрофибрилл. Для придания БЦ антибактериальных свойств получены пленки БЦ с антибиотиками (амикацин, цефтриаксон) и наночастицами серебра (AgNps). С использованием диско-диффузионного метода и суспензионных культур референтных штаммов *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas eruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* 204 и *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (основных патогенов инфицированных ран) показано, что все образцы БЦ обладают выраженной антибактериальной активностью, при этом более активны композиты БЦ/антибиотики по сравнению с композитами БЦ/AgNps.

Антибактериальные свойства разработанных раневых покрытий БЦ, нагруженных цефтриаксоном доказаны *in vivo* на модели гнойных ран лабораторных животных, инфицированных *St.aureus* 209P.

В качестве биотехнологических дермальных эквивалентов разработана серия гибридных систем на основе БЦ и сополимера поли-3-гидроксибутирата-4-гидроксибутирата [БЦ/П(3ГБ/4ГБ)], нагруженных стимуляторами ранозаживления (актовегин, фибробласты, дифференцированными из ММСК), исследованы на модели ожоговых ран III степени лабораторных крыс Вистар в сравнении с повязкой ВоскоПран (контроль). Исследование динамики ранозаживления с привлечением планиметрии ран, гистологической техники, биохимиче-