

Изучение микрораспределения флуоресцентно меченных и магнитных наночастиц в мышинной модели аденокарциномы молочной железы 4T1 *in vivo*

Научный руководитель – Мельников Павел Александрович

Вадехина В.В.¹, Малиновская Ю.А.²

1 - Московский физико-технический институт, Москва, Россия, *E-mail: veronikavadehina@gmail.com*; 2 - Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Факультет химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов (ХФТ), Москва, Россия, *E-mail: veronikavadehina@gmail.com*

Концепция повышения эффективности химиотерапии рака с помощью полимерных наночастиц в значительной степени зависит от способности опухолей накапливать наноразмерные препараты (эффект EPR). Однако в последних исследованиях было показано, что данный эффект по-разному проявляется в опухолях [1]. В нашем проекте мы предлагаем использовать инновационные магнитные наночастицы (МНЧ) в качестве диагностического инструмента методом МРТ для прогнозирования накопления терапевтических полимерных НЧ в опухоли и оценки потенциального ответа на лечение.

Нагруженные доксорубицином и плацебо PLGA-НЧ (полилактидные наночастицы), меченные флуоресцентным красителем Cy5, готовили методом гомогенизации - выпаривания растворителя. В качестве диагностического агента использовали МНЧ на основе маггемита, покрытые альбумином, допированные катионами/комплексами $Ce^{3/4+}$. Оба типа НЧ имели отрицательный поверхностный заряд -30 мВ и размер примерно 100 нм, измеренный с помощью DLS. IVM (Nikon A1R MP) выполняли с использованием модели опухоли 4T1 у мышей линии Balb/c, полученной путем подкожной инъекции клеток 4T1 в задний бок. Для оценки распределения НЧ при одновременном и последовательном введении, мышам производилась внутривенная инъекция МНЧ-FITC и PLGA-Cy5 НЧ в объеме 50 мг/кг на 14-й день после имплантации опухоли. МРТ выполняли через 1, 5 и 24 ч после введения НЧ на МРТ-системе Clinscan 7T (Bruker).

МРТ выявила накопление МНЧ в очаге опухоли через 1-5 ч после инъекции (максимальное контрастирование наблюдалось на отметке 5 ч). Прижизненная визуализация показала экстравазацию НЧ в перитуморальное пространство и опухоль, начиная с 10 мин после совместного введения PLGA и МНЧ. Для обоих НЧ были определены микро- и макроутечки. Интересно, что утечки были связаны с инфильтрацией нейтрофилов и обнаруживались даже через 24 часа. Между PLGA и МНЧ наблюдалась высокая колокализация (~85-90%) во внесосудистых областях, в то время как период полувыведения МНЧ из кровотока был почти в два раза больше - 55 и 29 мин для MNP и PLGA соответственно. Исследования *in vitro* выявили различия в скорости интернализации и внутриклеточной локализации НЧ. Эти данные свидетельствуют о том, что между НЧ может отсутствовать конкуренция за сайты связывания на мембране, что повышает эффективность поглощения НЧ клетками при совместной инкубации.

В результате, было обнаружено, что диагностические МНЧ отлично визуализируются методом МРТ, а также полимерные терапевтические PLGA-НЧ накапливаются в перитуморальном и опухолевом пространстве.

Источники и литература

- 1) Golombek SK et al., Tumor targeting via EPR: Strategies to enhance patient responses. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018 May; 130:17-38