

## **ФОТОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА И АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА ФИТОХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ПАКЛИТАКСЕЛА, ИНКАПСУЛИРОВАННЫХ В ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ НАНОНОСИТЕЛИ**

**Плавский В.Ю.<sup>1</sup>, Дудина О.Н.<sup>1</sup>, Плавская Л.Г.<sup>1</sup>, Собчук А.Н.<sup>1</sup>, Ананич Т.С.<sup>1</sup>,  
Третьякова А.И.<sup>1</sup>, Микулич А.В.<sup>1</sup>, Леусенко И.А.<sup>1</sup>, Якимчук С.В.<sup>1</sup>, Le Hang Dang<sup>2</sup>,  
Ngoc Quyen Tran<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Институт физики НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

*<sup>2</sup>Институт наук о прикладных материалах Вьетнамской академии наук и технологий,  
Хошимин, Вьетнам*

Одним из перспективных и стремительно развивающихся направлений современной фармакологии (в том числе в области онкологии) является адресная (таргетная) доставка лекарственных препаратов в клетки-мишени с помощью различных типов наноносителей. Цель настоящих исследований состояла в разработке метода повышения эффективности избирательной гибели раковых клеток за счет а) адресной доставки в клетки с помощью векторной компоненты наноносителя (фолата) двух типов противоопухолевых химиотерапевтических препаратов (ПОХТП): известного противоракового лекарства паклитаксел и одного из фитохимических соединений (куркумина, эпигенина или кверцетина), действующих на различные молекулярные мишени; б) способности к синергетическому взаимодействию ПОХТП и устранению причин, препятствующих увеличению в клетке концентрации паклитаксела; в) фотодинамической деструкции раковых клеток, сенсibilизированных ПОХТП, при воздействии излучения, соответствующего полосе поглощения лекарственного препарата.

Выполненные исследования с использованием метода конфокальной флуоресцентной микроскопии применительно к суспензии раковых клеток *HeLa* показали способность проникновения ПОХТП через клеточную мембрану и их локализации в отдельных компартментах раковой клетки. При этом для возбуждения флуоресценции куркумина использовался непрерывный лазер с  $\lambda = 457,9$  нм, а для возбуждения флуоресценции кверцетина и эпигенина – фемтосекундный лазер с  $\lambda = 745$  нм и 770 нм, соответственно, для реализации двухквантового возбуждения. Показано, что куркумин преимущественно локализован в области клеточной мембраны; кверцетин распределен по всему объему клетки и его преимущественной локализации в области клеточной мембраны не отмечается; эпигенин избирательно локализован в отдельных внутриклеточных органеллах, что подтверждается ярким локализованным свечением отдельных областей клеток. Установлено, что все исследованные ПОХТП в темновых условиях оказывают ингибирующее цитотоксическое действие, проявляющееся в снижении метаболической активности клеток (калориметрический МТТ-тест). Наиболее выраженным цитотоксическим эффектом характеризуется паклитаксел, обеспечивающий двукратное снижение метаболической активности при наномолярных концентрациях. При добавлении к клеткам куркумина, кверцетина или эпигенина двукратное снижение метаболической активности клеток наблюдается при концентрациях в десятки мкМ. Установлено, что среди всех исследованных ПОХТП сенсibilизирующим действием обладает только куркумин, способный инициировать фотодинамические эффекты по механизму типа I и II. Использование термочувствительных наноносителей фолат-хитозан-плюроник позволяет не только увеличить эффективность адресной доставки ПОХТП, но и фотодинамический эффект в отношении опухолевых клеток за счет более высокой концентрации куркумина.

Авторы признательны Белорусскому республиканскому фонду фундаментальных исследований (грант Ф21В-003) и Вьетнамской академии наук и технологий (грант QTVY01.03 / 21-22) за финансовую поддержку исследований.