**Оценка влияния модификации поверхности наночастиц на основе сополимера молочной и гликолевой кислот протамином на захват циркулирующими иммунными клетками *in vivo***

***Котова Ю. О., Малиновская Ю.А., Осипова Н. С., Ковшова Т. С.***

*Аспирант, 2 год обучения*

*Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева*

*E-mail: juliakot1412@gmail.com*

В настоящее время активно развивается область создания наноразмерных систем доставки лекарственных веществ (ЛВ) для терапии онкологических заболеваний. Транспорту наночастиц (НЧ) в опухоль препятствуют низкая перфузия и плотный экстрацеллюлярный матрикс опухолевой ткани. В то же время НЧ могут проникать в опухоль путем клеточно-опосредованного транспорта с помощью циркулирующих в крови иммунных клеток, которые могут доставлять НЧ в перитуморальную область [1]. Ранее было показано, что поглощению микрочастиц на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) иммунными клетками способствует модификация их поверхности протамином (аргинин-содержащий пептид) [2].

Цель данной работы – оценка влияния модификации флуоресцентно-меченых PLGA НЧ протамином (Prt) на захват циркулирующими иммунными клетками *in vivo.*

Методом гомогенизации под давлением с последующим удалением органического растворителя (метод «простых эмульсий») были получены НЧ на основе PLGA (Purasorb® PDLG 5004A, Corbion), флуоресцентно-меченные цианиновым красителем Cy5 (PLGA-Cy5 НЧ). Модификацию проводили путем сорбции Prt на поверхности НЧ с последующей отмывкой. Cорбция Prt (0,25 мг/мг PLGA) приводила к компенсации отрицательного дзета-потенциала карбоксильных групп полимера (табл. 1).

Таблица 1. Параметры НЧ

| Образец | Средний гидродинамический радиус (Zave), нм | Индекс полидисперсности (PDI) | Дзета-потенциал (ZP), мВ |
| --- | --- | --- | --- |
| PLGA-Cy5 | 114.8±0.7 | 0.107±0.018 | -12.4±0.3 |
| PLGA-Cy5-Prt | 132.4±0.8 | 0.115±0.011 | 1.5±0.2 |

Для количественной оценки захвата НЧ циркулирующими лейкоцитами в образцах цельной крови был использован метод проточной цитометрии. PLGA-Cy5 НЧ вводили в/в мышам Balb/c (50 мг/кг по PLGA), через 30 мин забирали кровь и отделяли плазму. Для выделения популяций лейкоцитов использовали антитела, конъюгированные с флуорохромами – моноциты (CD11b+ Ly6G-), нейтрофилы (CD11b+ Ly6G+) и Т-лимфоциты (CD3+), и определяли процент клеток, позитивных по НЧ (Су5).

Показано, что PLGA-Cy5 НЧ взаимодействуют с лейкоцитами при системном введении, при этом модификация поверхности Prt существенно увеличивала захват НЧ моноцитами (19.0 ± 5.5% vs 4.2 ± 1.2%, соответственно). Методом конфокальной микроскопии показано, что НЧ локализованы внутри моноцитов. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения модифицированных Prt полилактидных носителей для опосредованной моноцитами доставки ЛВ в опухоль.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания (проект FSSM-2022-0003).*

**Литература**

1. Jain N. et al. The portrayal of macrophages as tools and targets: A paradigm shift in cancer management // Life Sciences. 2023. Vol. 316. P. 121399.

2. Gómez J. M. M. et al. Surface coating of PLGA microparticles with protamine enhances their immunological performance through facilitated phagocytosis // Journal of Controlled Release. 2008. Vol. 130. №. 2. P. 161-167.