**Получение амфифильных блок-сополимеров для комбинированной доставки лекарств**

***Багаева И.О.1***

*Студент, 2 курс магистратуры*

*1Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии,*

*Санкт-Петербург, Россия*

*E-mail:* *Bagaeva\_irina2000@rambler.ru*

В настоящее время комбинированная доставка цитостатических и гено-терапевтических лекарственных средств – один из наиболее перспективных подходов в терапии рака. Одними из наиболее эффективных носителей для доставки генотерапевтических субстанций являются вирусные системы. Однако использовать подобные системы для соинкапсулирования с низкомолекулярными лекарствами не представляется возможным. Указанное обстоятельство явилось стимулом к развитию полимерных материалов, способных доставлять различные типы терапевтических агентов. Преимущество полимерных систем заключается в наличии двух важных функциональных фрагментов: гидрофобного, отвечающего за формирование частиц и инкапсулирование гидрофобных лекарственных средств, и катионного, реализующего электростатическое связывание с анионными цепями нуклеиновых кислот.

Целью данной работы являлось получение полимерного носителя для комбинированной доставки малой интерферирующей РНК и цитостатической субстанции (диоксадэт). Ранее нами были разработаны и охарактеризованы системы доставки данного противоопухолевого агента на основе диблок-сополимера мПЭГ-*б*-ПКЛ [1]. Для решения задачи соинкапсулирования миРНК и цитостатика в настоящем исследовании в структуру блок-сополимера мПЭГ-*б*-ПКЛ дополнительно был включен блок катионного полипептида – поли(L-лизина).

Синтез мПЭГ-*б*-ПКЛ осуществляли путем полимеризации с раскрытием цикла ε-капролактона, где в качестве макроинициатора использовали мПЭГ. Дальнейшая стратегия синтеза триблок-сополимера включала многостадийную модификацию терминальной гидроксильной группы ПКЛ до азида с последующей клик-реакцией с дибензоциклооктином с целью введения линкера, содержащего первичную аминогруппу. Полученный модифицированный сополимер мПЭГ-*б*-ПКЛ-NH2 использовали в качестве макроинициатора для полимеризации с раскрытием цикла Nα-карбоксиангидрида ε-защищенного L-лизина (N-КА Lys(Z)). Кроме того, в качестве альтернативного пути к синтезу триблок-сополимера, использовали стратегию наращивания цепей ПКЛ и поли(L-лизина) на бифункциональный блок НО-ПЭГ-NH2. Для этого на первой стадии аминогруппу блокировали путем введения Вос-защиты, затем проводили полимеризацию с раскрытием цикла ε-капролактона с использованием НО-ПЭГ-NH-Вос в качестве макроинициатора. В дальнейшем Вос-защиту с первичной аминогруппы удаляли и получали второй тип макроинициатора для полимеризации N-КА Lys(Z). Также исследовали способность гидроксильной группы диблок-сополимера мПЭГ-б-ПКЛ-ОН в условиях кислотного катализа инициировать полимеризацию N-КА Lys(Z). Молекулярную массу и дисперсность синтезированных сополимеров оценивали методом эксклюзионной жидкостной хроматографии. Структуру и степень модификации блок-сополимеров подтверждали методами ЯМР- и ИК- спектроскопии.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект №21-73-20104). Исследования проведены с использованием оборудования ресурсного центра Научного парка СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования».*

**Литература**

[1] Sinitsyna E., Bagaeva I., Gandalipov E., Fedotova E., Korzhikov-Vlakh V., Tennikova T., Korzhikova-Vlakh E. Nanomedicines Bearing an Alkylating Cytostatic Drug from the Group of 1,3,5-Triazine Derivatives: Development and Characterization // Pharmaceutics. 2022. Vol. 14. P. 2506.