

УДК 542.06

**СИНТЕЗ, *IN VITRO* И *IN VIVO* ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ
ОКСИДА ГАФНИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ И ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИИ**

Новицкая В.В. (Университет ИТМО), **Цымбал С.А.** (Университет ИТМО),
Кривошапкина Е.Ф. (Университет ИТМО)

Научный руководитель – д.х.н., доцент Кривошапкин П.В.
(Университет ИТМО)

В данной работе изучается применение наночастиц оксида гафния в качестве мультимодального средства для лучевой терапии и осуществляемой при помощи компьютерной томографии диагностики онкологии. В условиях *in vitro* подтверждена способность рассматриваемых частиц под действием рентгеновских лучей снижать жизнеспособность раковых клеток. Контрастные свойства зольей оксида гафния изучены вне организма в сравнении с коммерческим контрастным агентом для компьютерной томографии, а также в *in vivo* эксперименте при внутривенном введении наночастиц.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, онкология, будучи второй по значимости причиной смерти в мире, в 2020 году вызвала гибель почти 10 миллионов человек. Наряду с хирургическим методом, химио- и иммунотерапией, использование ионизирующего излучения является одним из наиболее распространённых и эффективных подходов к лечению онкологии и назначается пациентам более чем в половине случаев. Однако излучение повреждает в том числе и окружающие опухоль здоровые клетки, что является проблемой современной онкорadiотерапии.

Основная часть. Для локализации ионизирующего излучения в опухолевом очаге и снижения лучевой нагрузки на здоровые ткани предлагается использование наночастиц оксида гафния (НЧ HfO_2). Будучи введёнными в опухоль перед радиотерапией, НЧ HfO_2 выступают в роли радиосенсибилизаторов, локально усиливающих высокоэнергетическое излучение за счёт увеличения образования под действием рентгеновских лучей активных радикалов, вызывающих гибель раковых клеток. Данный подход позволяет использовать меньшую дозу излучения без потери эффективности радиотерапии и минимизировать побочные эффекты для здоровых тканей. Благодаря высокой электронной плотности оксида гафния и, следовательно, способности поглощать рентгеновское излучение наночастицы на их основе могут рассматриваться как контрастные агенты для диагностики онкологии методом компьютерной томографии.

В данной работе сольвотермальным методом были синтезированы наночастицы оксида гафния, характеризующиеся кристаллической структурой. Присутствие в реакционной смеси лимонной и соляной кислот в качестве агентов, влияющих на поверхностные свойства и структуру частиц, привело к формированию отрицательно и положительно заряженных НЧ HfO_2 , соответственно. Выявлен механизм взаимодействия частиц обоих зарядов с альбумином, наиболее распространённым белком крови, путём расчёта термодинамических параметров их взаимодействия.

Отсутствие токсичности НЧ HfO_2 в концентрации 100 мкг/мл было продемонстрировано на линии клеток рака толстой кишки человека НСТ116, не подвергнутых облучению. Согласно результатам *in vitro* исследования радиосенсибилизирующих свойств зольей, на 9 день после однократного облучения рентгеновскими лучами в присутствии отрицательно и положительно заряженных частиц оксида гафния произошло снижение выживаемости клеток НСТ116 соответственно в 1.22 и 1.33 раза относительно выживаемости клеток, облучённых в отсутствие частиц.

Контрастные свойства НЧ HfO_2 первоначально были подтверждены вне организма в сравнении с коммерческим контрастным агентом при получении фантомных снимков компьютерной томографии.

В ходе изучения коллоидных свойств золей оксида гафния было показано, что при $\text{pH} = 7.3 - 7.4$, равному физиологическому значению pH крови, стабильностью обладают только полученные отрицательно заряженные частицы, поэтому именно они были использованы в эксперименте по *in vivo* исследованию биораспределения и контрастных свойств НЧ HfO_2 . Частицы, введённые самкам крыс внутривенно, спустя 5 часов после однократного введения были обнаружены при помощи компьютерной томографии в печени и селезёнке, яркость которых на снимках в среднем возросла в 2 раза.

Выводы. Синтезированные сольвотермальным методом кристаллические наночастицы оксида гафния противоположных зарядов характеризуются низкой цитотоксичностью, обладают подтверждёнными в условиях *in vitro* эксперимента радиосенсибилизирующими свойствами, а также изученной *in vivo* способностью усиливать контрастность изображения компьютерной томографии. Совокупность данных свойств делает золи наночастиц оксида гафния мультифункциональным и перспективным средством для терапии и диагностики онкологии, позволяющим снизить негативное воздействие на здоровые ткани за счёт локализации излучения в опухоли.