

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ И ГИБРИДНЫХ МИКРО- И НАНОЧАСТИЦ ЧАСТИЦ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

АХМЕТОВА Д. Р. (ИТМО)

Научный руководитель – кандидат химических наук, с. н. с. Шпиловских С. А. (ИТМО)

Введение: Терапия с использованием нуклеиновых кислот – перспективный и стремительно развивающийся метод лечения множества заболеваний, связанных с неконтролируемым продуцированием внутри организма обильного количества мутантных белков [1]. Особый интерес к данному методу обоснован возможностью его применения к множеству заболеваний от вирусных инфекций до злокачественных образований [2–4]. Стоит отметить, что в настоящее время основная проблема использования терапевтических нуклеиновых кислот состоит в их доставке в нужное место. При пероральном введении они активно разрушаются биологическими жидкостями и быстро выводятся, не успевая оказать максимальное воздействие [5]. Разработка платформ для доставки нуклеиновых кислот активно ведется как зарубежными [6], так и отечественными фармакологическими компаниями [7]. Однако проблема доставки терапевтических агентов при заболеваниях ЖКТ остается крайне актуальной в силу ряда сложностей, связанных с ней.

Основная часть: Предлагаемое решение заключается в использовании полимерных и гибридных частиц в качестве системы для пероральной доставки нуклеиновых кислот. Основываясь на литературных, а также экспериментально полученных данных, ряд полимерных соединений обладают мукоадгезивными свойствами, благодаря чему они способны задерживаться на стенках органов ЖКТ. Это свойство обеспечивает пролонгированное действие, а также активную пенетрацию клеток эпителия кишечника. Разработанные носители (микро- и наночастицы полилактидной кислоты (ПЛА) и частицы «ядро-оболочка» на основе карбоната кальция с полимерными слоями) продемонстрировали *in vitro* стабильность при контакте с жидкостями, содержащимися в желудке и кишечнике. Также данные носители активно взаимодействуют с клетками Caco-2 со степенью захвата более 95%. Исследуемые носители эффективно удерживают загруженную модельную мРНК при пероральном введении, что было продемонстрировано *in vivo* методами биовизуализации и флуоресцентной гистологии.

Выводы: Результаты исследования показали, что носители имеют высокую степень ассоциации с клетками эпителия кишечника, а также активно аккумулируют в тканях органов ЖКТ (желудок, тонкая и толстая кишка). Данная разработка имеет потенциал к внедрению в практику лечения вирусных и онкологических заболеваний ЖКТ благодаря экономичности производства носителей, а также комфортному для пациентов способу введения препарата.

Список использованных источников:

- [1] A. Sparmann, J. Vogel, RNA-based medicine: from molecular mechanisms to therapy, *EMBO J* 42 (2023). <https://doi.org/10.15252/emboj.2023114760>.
- [2] V. Tur-Planells, A. García-Sastre, S. Cuadrado-Castano, E. Nistal-Villan, *Engineering Non-Human RNA Viruses for Cancer Therapy*, *Vaccines (Basel)* 11 (2023) 1617. <https://doi.org/10.3390/vaccines11101617>.
- [3] T. Bondue, L. van den Heuvel, E. Levchenko, R. Brock, The potential of RNA-based therapy for kidney diseases, *Pediatric Nephrology* 38 (2023) 327–344. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05352-w>.
- [4] A.S. Desai, D.J. Webb, J. Taubel, S. Casey, Y. Cheng, G.J. Robbie, D. Foster, S.A. Huang, S. Rhyee, M.T. Sweetser, G.L. Bakris, Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent

- for Hypertension, *New England Journal of Medicine* 389 (2023) 228–238. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208391>.
- [5] X. Jiang, N. Wang, C. Liu, Y. Zhuo, L. Liang, Y. Gan, M. Yu, Oral delivery of nucleic acid therapeutics: Challenges, strategies, and opportunities, *Drug Discov Today* 28 (2023) 103507. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103507>.
- [6] J.H. Tanne, Covid-19: FDA approves Pfizer-BioNTech vaccine in record time, *BMJ* (2021) n2096. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2096>.
- [7] A. Fokina, Y. Poletaeva, S. Dukova, K. Klabenkova, Z. Rad'kova, A. Bakulina, T. Zatsepin, E. Ryabchikova, D. Stetsenko, Template-Assisted Assembly of Hybrid DNA/RNA Nanostructures Using Branched Oligodeoxy- and Oligoribonucleotides, *Int J Mol Sci* 24 (2023) 15978. <https://doi.org/10.3390/ijms242115978>.