ЗОЛЬ-ГЕЛЬ СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ТАНТАЛА (V) ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ОНКОТЕРАНОСТИКЕ

© Назаровская Дарья Андреевна[1], Кошевая Екатерина Дмитриевна[2], Анна Фабиовна Фахардо[1], Кривошапкина Елена Фёдоровна[1], Кривошапкин Павел Васильевич[1]

[1] Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики. 191002, Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, д. 9

[2] Институт химии Коми НЦ УрО РАН. 167000, Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48. E-mail: nazarovskaia@scamt-itmo.ru

Ключевые слова: онкологические заболевания; тераностика; золь-гель синтез; оксид тантала.

Введение. Вопрос об эффективном подходе в лечении онкологических заболеваний весьма значим не только с научной, но и с социальной точки зрения. По данным Всемирной организации здравоохранения рак является одной из ведущих причин смертности детей и подростков во всем мире и ежегодно диагностируется у примерно 300 000 детей в возрасте от рождения до 19 лет. Детские онкологические заболевания включают в себя множество различных типов опухолей, которые возникают у детей и подростков. Наиболее распространенные категории детских онкологических заболеваний включают в себя лейкемии, злокачественные опухоли головного мозга, лимфомы и такие плотные опухоли, как нейробластома и нефробластома [1]. Для улучшения показателей исхода болезни у онкологических больных детского возраста необходима ранняя и точная диагностика с последующим эффективным направленным лечением.

В исследовании онкологии на стыке фундаментальных наук — физики, химии и биологии, а также медицины и технологии получения наноматериалов — сформировалось направление «онкологическая нанотехнология», разрабатывающее методы молекулярной диагностики и терапии. Новым подходом к созданию лекарств стала тераностика (терапия + диагностика) — создание препаратов и технологий, которые одновременно работают и как диагностический, и как терапевтический агент. Тераностика относится к персонифицированной медицине — доза лекарства тщательно подбирается в зависимости от хода болезни каждого пациента.

Лучевые методы терапии и диагностики — это один из основных методов, используемых в современной клинической практике в борьбе с раком. Основными целями являются визуализация (с помощью компьютерной томографии) опухолей и доставка разрушительной дозы облучения злокачественным клеткам с одновременной защитой окружающей их здоровой ткани. Достижение возможно двумя способами: подборка дозы с соответствии с объёмом опухоли или повышение чувствительности раковых клеток к облучению, то есть радиосенсибилизации. Механизм действия на клетку высокоэнергетического ионизирующего излучения, такого как рентгеновское, связан с ионизацией клеточных органелл или воды. В результате этого взаимодействия происходит лизис. Данный процесс, называемый радиолизом, вызывает образование свободных гидроксильных и водородных радикалов. Их взаимодействие с ДНК и клеточными структурами вызывает апоптоз [2].

За последние годы возросло внимание к разработке радиосенсибилизирующих агентов на основе наночастиц (НЧ). НЧ с высоким атомным номером способны увеличивать испускание вторичных электронов или образование активных форм кислорода (АФК), улучшая эффективность радиотерапии [3]. Используя этот подход, может быть уменьшена общая доза облучения и увеличена доза, локально приходящаяся на опухоль. В настоящее время в РТ успешно применяются НЧ золота (Au). Однако вследствие высокой цены прекурсора, актуальна задача поиска более экономически эффективных агентов.

Тантал — химический элемент с высокой электронной плотностью. Обладает такими характеристиками, как коррозионная стойкость, низкая токсичность и высокая биосовместимость с тканями организма. Данные свойства наделяют наночастицы оксида тантала широким спектром применения от тонких плёнок для конденсаторного изолятора в запоминающих устройствах с произвольной выборкой до биомедицинских применений [4]. Благодаря высокому значению коэффициента ослабления рентгеновского излучения (Ta 4,3 $см^2$/ кг при 100 эВ) наночастицы оксида тантала относятся к перспективным материалам для изготовле-

ния контрастных агентов для рентгеновской компьютерной томографии (КТ). Дополнительным преимуществом является возможность внедрения различных редкоземельных элементов в матрицу оксида, что приводит к образованию НЧ с регулируемыми люминесцентными свойствами, в том числе с апконверсией. Апконверсионные люминесцентные НЧ имеют огромный потенциал для биовизуализации благодаря их высокой фотостабильности и узких полос излучения. Кроме того, инфракрасное излучение, которое используется для возбуждения люминесценции, глубоко проникает в ткани, вызывая их минимальную автолюминесценцию. К настоящему моменту существуют методики получения НЧ оксида тантала (Ta_2O_5), однако которые для применения в медицинском профиле имеют недостатки [5]. Задачей данной работы является разработка наиболее простого и экономически выгодного метода синтеза с использованием нетоксичных реагентов для дальнейшего применения в биомедицине.

Цель исследования. Целью настоящей работы является получение и характеризация наночастиц Ta_2O_5, изучение их свойств и цитотоксичности.

Материалы и методы. В связи с этим были поставлены и выполнены следующие задачи: разработка метода золь-гель синтеза НЧ оксида тантала; исследование физико-химических характеристик и основных параметров синтезированных дисперсных систем. Синтез был проведён золь-гель методом из неорганического и органического прекурсоров, при этом изучалось влияние различных параметров, таких как время и температура, на свойства материалов.

Результаты. В работе представлены экспериментальные данные, характеризующие синтезированные НЧ: морфология исследовалась с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) высокого разрешения. Размер НЧ и устойчивость дисперсий изучались методом динамического рассеяния света. Текстурные характеристики: площадь поверхности, удельный объём пор и распределение по порам были определены методом низкотемпературной сорбции азота. Для определения фазового состава образцов был проведён рентгеноструктурный анализ. Люминесцентные свойства НЧ Ta_2O_5, допированных редкоземельными элементами Eu, Er, Yb, были изучены под воздействием ультрафиолетового и ближнего инфракрасного излучения. Цитотоксичность была исследована с помощью МТТ-теста.

Заключение. Таким образом, в перспективе разработка препаратов для онкологической нанотераностики позволит увеличить эффективность диагностики и терапии онкологических заболеваний и заложить основу для создания препаратов персонифицированной медицины. Такой подход поможет повысить выживаемость онкологических больных, за счет снижения влияния на организм побочных эффектов

Список литературы:

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017, 18(6), 719–731.
2. Klębowski B. et al. Applications of Noble Metal-Based Nanoparticles in Medicine. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19(12), 1-17.
3. Retif, P. et al. Nanoparticles for radiation therapy enhancement: The key parameters. Theranostics 2015, 5, 1030–1044.
4. Naveenraj S. et al. Nanosized tantala based materials — Synthesis and applications. Materials Research Bulletin 2015, 67, 20–46.
5. Oh M. H. et al. Large-scale synthesis of bioinert tantalum oxide nanoparticles for X-ray computed tomography imaging and bimodal image-guided sentinel lymph node mapping // J. Am. Chem. Soc. 2011, 133 (14), 5508–5515.