

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТІ ТА ПРОНИКНЕННЯ ЧЕРЕЗ ГЕБ НОСІЇВ ОЛІГОНУКЛЕОТИДІВ НА ОСНОВІ ПОЛІДМАЕМ

Н.Ю. Мікуш<sup>1</sup>, В.В. Влізло<sup>1</sup>, С.О. Заїченко<sup>2</sup>  
ua.nataliia@gmail.com

<sup>1</sup>Інститут біології тварин НААН

<sup>2</sup>НУ «Львівська політехніка»

Пригнічення синтезу протеїнів може відбуватися за дії антисенс-олігонуклеотидів (асОДН) та малих інтерферуючих РНК (міРНК). Однак лікарські форми непридатні для транспортування *in vivo* олігонуклеотидів. Для доставки терапевтичних генів, малих інтерферуючих РНК, антисенс-олігодезоксинуклеотидів до клітин-мішеней переважно використовують синтетичні вектори, які є низькоімуногенними, біобезпечними, легко піддаються хімічній модифікації, мають значно нижчу ціну виготовлення. Успішність використання антисенс-технології значною мірою залежить від наявності функціональних носіїв. Полімерні матеріали забезпечують суттєві переваги стосовно спрямування, доставки та вивільнення лікарських речовин, і своїм потенціалом можуть відігравати роль одного з найважливіших інструментів в терапії захворювань різноманітної етіології. Тому, розроблення нових систем транспортування лікарських засобів *in vivo*, які здатні долати гематоенцефалітичний бар'єр (ГЕБ), є одним з пріоритетних завдань сучасних біомедичних досліджень.

Метою нашої роботи було дослідити три зразки олігоелектролітичних полімерних носіїв та утворення їх кон'югатів з асОДН, вивчити ефективність системи транспортування даних комплексів, а також їх вплив на синтез клітинного пріона.

Матеріали і методи. Для досліджень було взято зразки трьох ново-синтезованих олігоелектролітичних полімерних носіїв на основі диметиламіноетилметакрилату (поліДМАЕМ.), що здатні зв'язувати асОДН, а саме: PEG-DMAЕМ-(MP-27), PEG-DMAЕМ-(MP-2) та PEG-DMAЕМ-(MP-3). Здатність полімерів зв'язувати олігонуклеотид (асОДН) 5'-ССАAGGTTCCGCCATGAT-3'- для пригнічення експресії клітинного пріону перевіряли за допомогою електрофорезу у 3% гелі агарози. Дослідження цитотоксичності полімерних носіїв проводили з використанням спермій бугаїв. Для гістологічних досліджень були відібрані проби селезінки, тканини тонкого відділу кишечника та головного мозку щурів *Rattus norvegicus* var. Alba, лінії Wistar. Ефективність транспортування через ГЕБ асОДН новими носіями визначали за вмістом клітинного пріону в мозку щурів.

Результати досліджень. Досліджуючи здатність новосинтезованих полімерних носіїв утворювати комплекси із асОДН було встановлено, що найкраще утворення комплексів відбувається при 0,5 % концентрації полімерів з розчином асОДН концентрацією 2 мкг/мл. Було виявлено, що використання полімерів MP-2 і MP-3 виживання спермій становило 96 год, полімеру MP-27 — 120 год. Після введення полімерів MP-2 та MP-3 при мікроскопічному дослідженні головного мозку встановлено порушення проникності внутрішньо мозкових капілярів та зменшення кількості нейронів в полі зору. У пробах тонкого відділу кишечника спостерігалось руйнування ентероцитів, розтягнення серозної оболонки та збільшення пейєрових бляшок. У тканинах селезінки встановлено збільшення розмірів поодиноких фолікулів. За введення комплексу з полімером MP-27 патологічних змін в тканинах тварин не було виявлено. При визначенні впливу комплексу асОДН із MP-27 на вміст клітинного пріону (PrP<sup>C</sup>) у мозку щурів, встановлено, що через добу вміст PrP<sup>C</sup> у мозку знижувався.

Висновки: Синтезовані поліДМАЕМ здатні зв'язувати олігонуклеотиди. Найнижчою цитотоксичністю та найефективнішою інгібуючою здатністю експресії клітинного пріона проявляв комплекс асОДН з полімером MP-27.