

УДК 544.022.58

Оригинальная статья

Формирование гибридных носителей на основе альбумина и полиоксометаллата для адресной доставки лекарств

М.О. Тонкушина, И.Д. Гагарин, Б.Т.М.А. Шарадгах, В.Р. Гаврилюк, К.А. Пиунов,
А.А. Остроушко

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России
Б.Н. Ельцина»

620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19

alexander.ostroushko@urfu.ru

DOI: 10.26456/pcascnn/2024.16.1025

Аннотация: Использование белков для создания средств адресной доставки лекарств в организме является перспективным подходом в медицине и имеет широкий спектр достоинств. Создание гибридных носителей для лекарств на основе белков и полиоксометаллатов имеет ряд дополнительных преимуществ. Полиоксометаллаты способны связываться как с белками, так и с молекулами некоторых лекарственных препаратов с получением водорастворимых продуктов без необходимости использования токсичных реагентов и органических растворителей. Регулирование условий получения позволяет управлять размером образующихся в растворе частиц. Постепенная деструкция полиоксометаллата $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ при pH крови обеспечивает pH -зависимый механизм высвобождения препарата из структуры носителя. В рамках проведенных исследований нам удалось получить ассоциаты бычьего сывороточного альбумина с координационными комплексами $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ -доксорубин и $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ -тетрацилин в водном растворе. Было показано снижение скорости высвобождения лекарственных препаратов в фосфатном буферном растворе с pH 7,4 (pH крови) из полученного материала по сравнению с системами, не содержащими альбумин. Полученные в рамках настоящего исследования данные проливают свет на закономерности формирования многокомпонентных супрамолекулярных систем, включающих полиоксометаллаты, белки и лекарственный препарат. Результаты свидетельствуют о возможности создания гибридных носителей для адресной доставки лекарств на основе полиоксометаллатов и альбумина с использованием нековалентного связывания.

Ключевые слова: $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$, доксорубин, тетрацилин, альбумин, адресная доставка лекарств, супрамолекулярные системы.

1. Введение и объекты исследования

На сегодняшний день одним из перспективных направлений развития медицины является создание систем адресной доставки лекарственных и диагностических препаратов внутри организма. Как правило такие системы представляют из себя особым образом сконструированные многокомпонентные наноразмерные носители (контейнеры). Распространёнными типами носителей являются: различные виды липосом, функционализированные металлические наночастицы, наночастицы оксидов металлов, пористые неорганические наночастицы, полимерные наночастицы и т. д. [1-3].

Биополимеры, в первую очередь белки, также представляют интерес в качестве компонента наноразмерных носителей. Они могут

© М.О. Тонкушина, И.Д. Гагарин, Б.Т.М.А. Шарадгах, В.Р. Гаврилюк, К.А. Пиунов, А.А. Остроушко,
2024

использоваться как в качестве основного материала наночастицы, так и в качестве функционализирующего (например, распознающие молекулы) или защитного покрытия для наночастиц из других материалов [4]. В частности, целенаправленное создание белкового покрытия на наночастице до её введения в организм может снизить нежелательные последствия самопроизвольного формирования белковой короны в биологической среде [5– 7].

Альбумин рассматривается в качестве одного из наиболее перспективных белковых материалов для указанной цели [8]. Среди его преимуществ дешевизна, биосовместимость [9], возможность дополнительной функционализации. Благодаря легкости его химической модификации наночастице относительно просто может быть придана дополнительная функциональность. Так, в исследовании [10] была показана возможность переноса лекарственного препарата через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с помощью функционализированных альбуминовых наночастиц. Созданы многокомпонентные магнитные наночастицы на основе альбумина, загруженные доксорубицином, использующие фолиевую кислоту в качестве распознающего компонента. [11] Одним из важных методов создания систем на основе альбумина является NAB (Nanoparticle Albumin Bound) технология [12].

Перспективы медицинского и биологического применения неорганических веществ класса полиоксометаллатов (ПОМ) рассматриваются во множестве исследовательских работ. В частности, в работах нашей научной группы, посвящённых гигантскому ПОМ $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ [13–15]. Среди прочего, перспективным видится использование гигантских ПОМ, в особенности $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ (размер молекулы 2,5 нм), в качестве структурного ядра наночастицы-носителя, способного непосредственно связывать «полезную нагрузку», без необходимости использовать какие-либо линкеры, и впоследствии контролируемо высвобождать её благодаря постепенному разрушению ПОМ под действием факторов физиологической среды (pH и т. д.). В литературе достаточно широко освещена тема функционализации ПОМ различных типов посредством ковалентного связывания функционализирующего компонента с их поверхностью [16]. Однако, это нередко требует использования органических растворителей и других токсичных реагентов. Кроме того, получаемые продукты могут обладать низкой растворимостью в воде.

Другим возможным методом функционализации полиоксоанионов ПОМ может быть простое электростатическое связывание с катионными препаратами. Минусом этого подхода может быть сравнительно низкая энергия связи и, как следствие, слишком быстрое разрушение такого комплекса при введении в среду организма. Ранее нами была показана

возможность образования комплексов $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ -тетрациклин [14] и $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ -доксорубицин [15] при смешении компонентов в водных растворах. Механизм образования комплексов включает координационное и кулоновское взаимодействия, а также образование водородных связей между компонентами.

Известно, что для ряда полиоксометаллатов характерно образование межмолекулярных связей различной природы с белками [17, 18]. Нами ранее было изучено взаимодействие ПОМ $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ с сывороточным альбумином. Среди прочего показано, что ассоциация с альбумином повышает время жизни $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ в водном растворе при pH 7,4 [19].

Наличие альбумина в составе многокомпонентного наноносителя на основе ПОМ может помочь добиться нескольких целей. Во-первых, получения частиц с более благоприятным для адресной доставки в ткани-мишени диапазоном размеров. Во-вторых, стабилизации ПОМ и, как следствие, более медленного высвобождения «полезной нагрузки». В-третьих, получения дополнительной возможности функционализации наночастицы посредством связывания различных молекул с белком.

Следует учитывать, что «полезную нагрузку», то есть переносимый препарат, в такой многокомпонентной системе нельзя рассматривать как пассивное содержимое «контейнера». В такой схеме препарат является частью структуры носителя и параметры формируемой наночастицы (размер, форма, заряд, природа поверхности и т. д.) зависят в том числе от свойств конкретного загружаемого препарата. Понимание характера этих зависимостей позволит получать материалы с заданными параметрами.

2. Методы исследования

Полиоксометаллат $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ был синтезирован по опубликованной в литературе методике [20]. Получение ПОМ подтверждали сравнением ИК и КР спектров с эталонными данными приведенными в литературе [20, 21]. Тетрациклина гидрохлорид (ТС) $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ (Sigma-Aldrich, $\geq 95\%$) и доксорубицина гидрохлорид (DOX) $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ (DSM Sandoz Pharmaceuticals d.d., $\geq 95\%$) использовали для получения растворов комплексов $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ и $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(TC)_{12}$ [14, 15] путем смешения водных растворов компонентов с последующим выдерживанием в течение часа. Для ассоциации комплексов с альбумином смешивали полученные растворы комплексов с раствором альбумина бычьего сывороточного лиофилизированного (Биолот, чистота $\geq 95\%$) в ацетатном буфере с pH 5,5.

Подтверждение образования ассоциата комплекса $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ или $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(TC)_{12}$ с альбумином проводили в 2 этапа. На первом этапе

демонстрировали отсутствие вытеснения лекарственного препарата с поверхности ПОМ альбумином методом люминесцентной спектроскопии с использованием спектрофлюориметра Флюорат-02-Панорама (Люмэкс, Россия). К водным растворам комплексов добавляли раствор альбумина в ацетатном буфере и изучали изменение люминесценции в растворе в течение 45 минут (для растворов, содержащих DOX длина волны возбуждения 490 нм, для растворов, содержащих ТС – 390 нм). На втором этапе ассоциацию альбумина с комплексами подтверждали методом спектрофотометрии с использованием спектрофотометра Solar UV-VIS PB 2201 (Солар, Беларусь).

Для моделирования высвобождения DOX из ассоциата $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ -альбумин при введении в кровь, к раствору ассоциата добавляли фосфатный буферный раствор с pH 7,4. Методом люминесцентной спектроскопии изучали изменение спектров люминесценции в растворе во времени при длине волны возбуждения 490 нм.

3. Экспериментальные результаты и обсуждение

Создание супрамолекулярной системы $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ -лекарственный препарат-альбумин с целью формирования гибридных частиц для адресной доставки лекарств в организме происходило в два этапа. На первом этапе, описанном нами ранее, осуществлялось связывание лекарственных препаратов с ПОМ. Выбранные нами препараты доксорубин (противоопухолевый препарат антрациклинового ряда) и тетрациклин (антибиотик широкого спектра действия) образуют с $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ комплексы состава $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ и $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(TC)_{12}$, в которых присутствуют как координационные, так и электростатические связи между компонентами [14, 15]. Такие комплексы в растворах образуют наночастицы, постепенное высвобождение лекарственного препарата из которых запускается при изменении pH среды, в частности при pH крови [15], что позволит осуществлять регулируемое высвобождение лекарства в организме. Природа лекарственного препарата, концентрация комплекса и состав раствора влияют как на средний размер образующихся частиц, так и на ширину распределения частиц по размерам, что в свою очередь значительным образом влияет на их биологические свойства.

Ассоциация альбумина с $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ в водном растворе [19] делает возможным получение супрамолекулярной системы ПОМ-лекарственное средство-альбумин путем смешения водных растворов комплексов и альбумина. Отсутствие вытеснения лекарственных препаратов с поверхности $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ альбумином исследовали методом люминесцентной

спектроскопии. К раствору комплексов добавляли альбумин и снимали спектры люминесценции при длине волны возбуждения лекарственного препарата в течение порядка 45 минут.

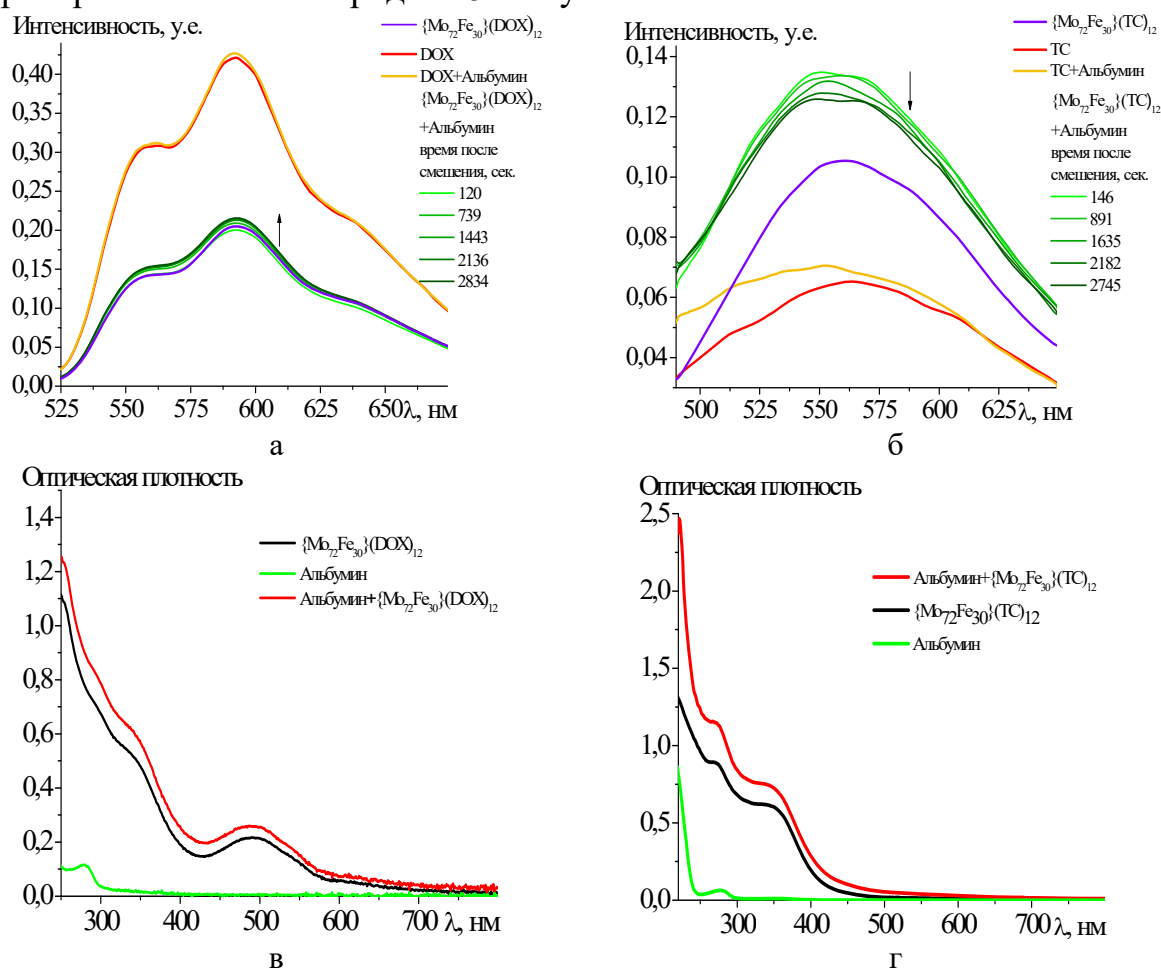


Рис. 1. Спектры люминесценции: а) раствора $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ при добавлении альбумина (концентрации $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ и альбумина $8,3 \cdot 10^{-7}$ М, концентрации растворов сравнения соответствуют содержанию компонентов в исследуемом растворе, длина волны возбуждения 490 нм); б) раствора $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(TC)_{12}$ при добавлении альбумина (концентрации $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(TC)_{12}$ и альбумина $2,5 \cdot 10^{-6}$ М, концентрации растворов сравнения соответствуют содержанию компонентов в исследуемом растворе, длина волны возбуждения 390 нм). Спектры оптического поглощения: в) растворов $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ и альбумина (концентрации $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ и альбумина $1,7 \cdot 10^{-6}$ М, спектр $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ +альбумин представлен с вычитенной оптической плотностью чистого альбумина соответствующей концентрации); г) растворов $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(TC)_{12}$ и альбумина (концентрации $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(TC)_{12}$ и альбумина $1,4 \cdot 10^{-6}$ М, спектр $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(TC)_{12}$ +альбумин представлен с вычитенной оптической плотностью чистого альбумина соответствующей концентрации).

Для системы, содержащей DOX, на спектрах видно, что интенсивность люминесценции при добавлении альбумина практически не

меняется (см. рис. 1 а). Комплексообразование между $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ и DOX вызывает тушение люминесценции препарата, что продемонстрировано на спектрах, и в случае вытеснения DOX с поверхности ПОМ альбумином следовало бы ожидать роста интенсивности люминесценции.

При образовании комплекса $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(TC)_{12}$, связывание с ПОМ вызывает рост интенсивности люминесценции ТС. При добавлении альбумина к такому комплексу также наблюдается увеличение интенсивности люминесценции (см. рис. 1 б). При вытеснении ТС с поверхности ПОМ наблюдалось бы снижение интенсивности люминесценции. Рост интенсивности люминесценции в растворе комплекса $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(TC)_{12}$ при добавлении альбумина по-видимому связан с ассоциацией альбумина с поверхностью комплекса и изменением микроокружения ТС в полученном ассоциате.

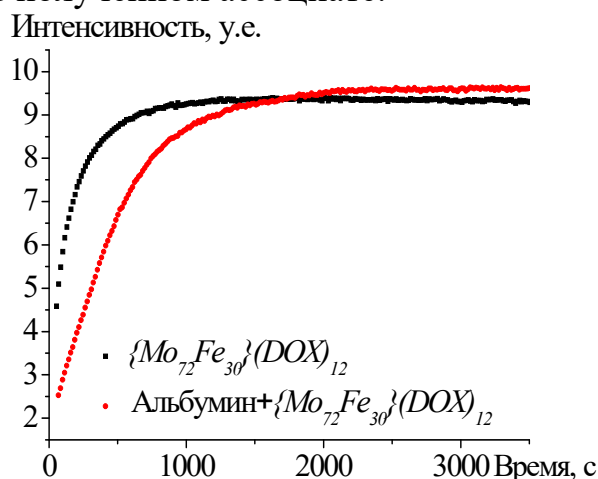


Рис. 2. Зависимость интенсивности люминесценции в растворах $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ и $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ -альбумин при добавлении фосфатного буферного раствора с $pH=7,4$ (концентрации $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ и альбумина в итоговом растворе $8,3 \cdot 10^{-7}$ М, длина волны возбуждения 490 нм, длина волны испускания 593 нм) от времени.

Для подтверждения ассоциации альбумина с комплексами был выбран метод спектрофотометрии. Спектры оптического поглощения растворов $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ и $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(TC)_{12}$ в присутствии альбумина (за вычетом оптической плотности чистого альбумина) сравнивали со спектрами комплексов $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ и $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(TC)_{12}$. Был обнаружен рост оптической плотности в присутствии альбумина, что подтверждает ассоциацию альбумина с комплексами (рис. 1 в и г). Таким образом, были получены ассоциаты $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ -альбумин и $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(TC)_{12}$ -альбумин в водном растворе.

При введении ассоциатов $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ -альбумин в организм, высвобождение лекарственного препарата будет, вероятно, происходить по мере деструкции ПОМ. Первичное моделирование этого процесса было

проведено путем наблюдения высвобождения DOX в фосфатном буфере с pH 7,4 (соответствующем pH крови) методом люминесцентной спектроскопии. Меньший угол наклона зависимости интенсивности люминесценции от времени на начальном этапе в системе $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ -альбумин по сравнению с $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ показал (см. рис. 2), что высвобождение DOX из ассоциата содержащего альбумин происходит медленнее, что подтверждает стабилизацию структуры ПОМ альбумином и возможность влияния таким образом на скорость высвобождения лекарственного препарата. Добавление белкового компонента в систему $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ -лекарственный препарат создает дополнительные возможности по управлению свойствами получаемого материала, такими как стабильность и кинетика деструкции в различных средах. Учитывая размер и способность молекул альбумина к самоассоциации, добавление белка также будет влиять на размер образующихся в растворе частиц.

4. Заключение

Нанометровый размер молекул $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$, отсутствие у него выраженной токсичности и способность образовывать связи различной природы с органическими молекулами дает возможность создавать на его основе многокомпонентные супрамолекулярные системы с заданными свойствами, в частности для адресной доставки лекарств в организме, без использования токсичных органических растворителей и реагентов в процессе синтеза. Нами были получены водорастворимые ассоциаты $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(DOX)_{12}$ -альбумин и $\{Mo_{72}Fe_{30}\}(TC)_{12}$ -альбумин, в которых ПОМ, как функциональная единица, позволяет осуществлять pH-запускаемый процесс высвобождения лекарственного препарата, а альбумин дополнительно регулировать скорость данного процесса и повышать общую биосовместимость системы.

Исследования выполнены при поддержке Минобрнауки РФ в рамках выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект № 123031300049-8).

Библиографический список:

1. Yetisgin, A.A. Therapeutic nanoparticles and their targeted delivery applications / A.A. Yetisgin, S. Cetinel, M. Zuvin et al. // *Molecules*. – 2020. – V. 25. – I. 9. – Art. № 2193. – 31 p. DOI: 10.3390/molecules25092193.
2. Drug delivery systems: methods in molecular biology / ed. K. K. Jain. – New York: Humana New York, 2020. – XI, 316 p. DOI: 10.1007/978-1-4939-9798-5.
3. Korolev, D. The Combination of solid-state chemistry and medicinal chemistry as the basis for the synthesis of theranostics platforms / D. Korolev, V. Postnov, I. Aleksandrov, I. Murin // *Biomolecules*. – 2021. – V. 11. – I. 10. – Art. № 1544. 22 p. DOI: 10.3390/biom11101544.
4. Baki, A. Albumin-coated single-core iron oxide nanoparticles for enhanced molecular magnetic imaging (MRI/MPI) / A. Baki, A. Remmo, N. Löwa et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – V. 22. – I. 12. – Art. № 6235. – 19 p. DOI: 10.3390/ijms22126235.
5. Kummitha, C.M. Albumin pre-coating enhances intracellular siRNA delivery of multifunctional

- amphiphile/siRNA nanoparticles / C.M. Kummitha, A.S. Malamas, Z.-R. Lu // *International Journal of Nanomedicine*. – 2012. – V. 7. – P. 5205-5214. DOI: 10.2147/IJN.S34288.
6. **Mirshafiee, V.** Impact of protein pre-coating on the protein corona composition and nanoparticle cellular uptake / V. Mirshafiee, R. Kim, S. Park et al. // *Biomaterials*. – 2016. – V. 75. – P. 295-304. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.019.
7. **Peng, Q.** Preformed albumin corona, a protective coating for nanoparticles based drug delivery system / Q. Peng, S. Zhang, Q. Yang et al. // *Biomaterials*. – 2013. – V. 34. – I. 33. – P. 8521-8530. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.07.102.
8. **Hornok, V.** Serum albumin nanoparticles: problems and prospects / V. Hornok // *Polymers*. – 2021. – V. 13. – I. 21. – Art. № 3759. – 11 p. DOI: 10.3390/polym13213759.
9. **Bychkova, A.V.** Study of protein coatings cross-linked via the free-radical mechanism on magnetic nanoparticles by the method of spectral and fluorescent probes / A.V. Bychkova, P.G. Pronkin, O.N. Sorokina et al. // *Colloid Journal*. – 2014. – V. 76. – I. 4. – P. 387-394. DOI: 10.1134/S1061933X14040036.
10. **Michaelis, K.** Covalent linkage of apolipoprotein e to albumin nanoparticles strongly enhances drug transport into the brain / K. Michaelis, M.M. Hoffmann, S. Dreis et al. // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2006. – V. 317. – I. 3. – P. 1246-1253. DOI: 10.1124/jpet.105.097139.
11. **Yang, R.** Preparation of folic acid-conjugated, doxorubicin-loaded, magnetic bovine serum albumin nanospheres and their antitumor effects in vitro and in vivo / R. Yang, Y. An, F. Miao et al. // *International Journal of Nanomedicine*. – 2014. – V. 9. – P. 4231-4243. DOI: 10.2147/IJN.S67210.
12. **Spada, A.** The uniqueness of albumin as a carrier in nanodrug delivery / A. Spada, J. Emami, J.A. Tuszynski, A. Lavasanifar // *Molecular Pharmaceutics*. – 2021. – V. 18. – I. 5. – P. 1862-1894. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00046.
13. **Ostroushko, A.A.** The physicochemical properties and influence on living organisms of nanocluster polyoxomolybdates as prospective bioinspired substances (based on materials from the plenary lecture) / A.A. Ostroushko, I.D. Gagarin, K.V. Grzhegorzhevskii et al. // *Journal of Molecular Liquids*. – 2020. – V. 301. – P. 110910-1-110910-12. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.110910.
14. **Grzhegorzhevskii, K.** Association of Keplerate-type polyoxometalate {Mo₇₂Fe₃₀} with tetracycline: nature of binding sites and antimicrobial action / K. Grzhegorzhevskii, M. Tonkushina, P. Gushchin et al. // *Inorganics*. – 2022. – V. 11. – I. 1. – Art. № 9. – 12 p. DOI: 10.3390/inorganics11010009.
15. **Tonkushina, M.O.** The Electrostatic-Mediated Formation of a Coordination Complex: the Trapping and Release of an Antitumor Drug with an Anthracycline Core from {Mo₇₂Fe₃₀}-Based Ensembles / M.O. Tonkushina, K.V. Grzhegorzhevskii, A.A. Ermoshin et al. // *ChemistrySelect*. – 2022. – V. 7. – I. 45. – Art. № e202203684. – 8 p. DOI: 10.1002/slct.202203684.
16. **Soria-Carrera, H.** Polyoxometalate-peptide hybrid materials: from structure-property relationships to applications / H. Soria-Carrera, E. Atrián-Blasco, R. Martín-Rapún, S.G. Mitchell // *Chemical Science*. – 2023. – V. 14. – I. 1. – P. 10-28. DOI: 10.1039/D2SC05105B.
17. **Bijelic, A.** The use of polyoxometalates in protein crystallography – An attempt to widen a well-known bottleneck / A. Bijelic, A. Rempel // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2015. – V. 299. – P. 22-38. DOI: 10.1016/j.ccr.2015.03.018.
18. **Gil, A.** Computational modelling of the interactions between polyoxometalates and biological systems / A. Gil, J.J. Carbó // *Frontiers in Chemistry*. – 2022. – V. 10. – Art. № 876630. – 7 p. DOI: 10.3389/fchem.2022.876630.
19. **Тонкушина, М.О.** Деструкция полиоксометаллата {Mo₇₂Fe₃₀} как транспортного агента в средах, моделирующих кровь, его стабилизация альбумином / М.О. Тонкушина, И.Д. Гагарин, О.В. Русских и др. // *Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов*. – 2020. – Вып. 12. – С. 885-892. DOI: 10.26456/pcascnn/2020.12.885.
20. **Müller, A.** Archimedean synthesis and magic numbers: «sizing» giant molybdenum-oxide-based molecular spheres of the Keplerate type / A. Müller, S. Sarkar, S.Q.N. Shah et al. // *Angewandte Chemie International Edition*. – 1999. – V. 38. – I. 21. – P. 3238-3241. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19991102)38:21<3238::AID-ANIE3238>3.0.CO;2-6.
21. **Grzhegorzhevskii, K.V.** Thermal destruction of giant polyoxometalate nanoclusters: A vibrational spectroscopy study / K.V. Grzhegorzhevskii, P.S. Zelenovskiy, O.V. Koryakova, A.A. Ostroushko // *Inorganica Chimica Acta*. – 2019. – V. 489. – P. 287-300. DOI: 10.1016/j.ica.2019.01.016.

References:

1. Yetisgin A.A., Cetinel S., Zuvin M. et al. Therapeutic nanoparticles and their targeted delivery applications, *Molecules*, 2020, vol. 25, issue 9, art. no. 2193, 31 p. DOI: 10.3390/molecules25092193.

2. *Drug delivery systems: methods in molecular biology*, ed. by K. K. Jain. New York, Humana New York, 2020, XI, 316 p. DOI: 10.1007/978-1-4939-9798-5.
3. Korolev D., Postnov V., Aleksandrov I., Murin I. The combination of solid-state chemistry and medicinal chemistry as the basis for the synthesis of theranostics platforms, *Biomolecules*, 2021, vol. 11, issue 10, art. no. 1544, 22 p. DOI: 10.3390/biom11101544.
4. Baki A., Remmo A., Löwa N. et al. Albumin-coated single-core iron oxide nanoparticles for enhanced molecular magnetic imaging (MRI/MPI), *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, issue 12, art. no. 6235, 19 p. DOI: 10.3390/ijms22126235.
5. Kummitha C.M., Malamas A.S., Lu Z.-R. Albumin pre-coating enhances intracellular siRNA delivery of multifunctional amphiphile/siRNA nanoparticles, *International Journal of Nanomedicine*, 2012, vol. 7, pp. 5205-5214. DOI: 10.2147/IJN.S34288.
6. Mirshafiee V., Kim R., Park S. et al. Impact of protein pre-coating on the protein corona composition and nanoparticle cellular uptake, *Biomaterials*, 2016, vol. 75, pp. 295-304. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.019.
7. Peng Q., Zhang S., Yang Q. et al. Preformed albumin corona, a protective coating for nanoparticles based drug delivery system, *Biomaterials*, 2013, vol. 34, issue 33, pp. 8521-8530. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.07.102.
8. Hornok V. Serum Albumin nanoparticles: problems and prospects, *Polymers*, 2021, vol. 13, issue 21, pp. 3759-3769. DOI: 10.3390/polym13213759.
9. Bychkova A.V., Pronkin P.G., Sorokina O.N. et al. Study of protein coatings cross-linked via the free-radical mechanism on magnetic nanoparticles by the method of spectral and fluorescent probes, *Colloid Journal*, 2014, vol. 76, issue 4, pp. 387-394. DOI: 10.1134/S1061933X14040036.
10. Michaelis K., Hoffmann M.M., Dreis S. et al. Covalent linkage of apolipoprotein e to albumin nanoparticles strongly enhances drug transport into the Brain, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2006, vol. 317, issue 3, pp. 1246-1253. DOI: 10.1124/jpet.105.097139.
11. Yang R., An Y., Miao F. et al. Preparation of folic acid-conjugated, doxorubicin-loaded, magnetic bovine serum albumin nanospheres and their antitumor effects in vitro and in vivo, *International Journal of Nanomedicine*, 2014, vol. 9, pp. 4231-4243. DOI: 10.2147/IJN.S67210.
12. Spada A., Emami J., Tuszyński J.A., Lavasanifar A. The Uniqueness of Albumin as a Carrier in Nanodrug Delivery, *Molecular Pharmaceutics*, 2021, vol. 18, issue 5, pp. 1862-1894. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00046.
13. Ostroushko A.A., Gagarin I.D., Grzhegorzhevskii K.V. et al. The physicochemical properties and influence on living organisms of nanocluster polyoxomolybdates as prospective bioinspired substances (based on materials from the plenary lecture), *Journal of Molecular Liquids*, 2020, vol. 301, pp. 110910-1-110910-12. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.110910.
14. Grzhegorzhevskii K., Tonkushina M., Gushchin P. et al. Association of Keplerate-Type Polyoxometalate {Mo₇₂Fe₃₀} with Tetracycline: Nature of Binding Sites and Antimicrobial Action, *Inorganics*, 2022, vol. 11, issue 1, art. no 9, 12 p. DOI: 10.3390/inorganics11010009.
15. Tonkushina M.O., Grzhegorzhevskii K.V., Ermoshin A.A. et al. The Electrostatic-mediated formation of a coordination complex: the trapping and release of an antitumor drug with an anthracycline core from {Mo₇₂Fe₃₀}-based ensembles, *ChemistrySelect*, 2022, vol. 7, issue 45, art. no. e202203684, 8 p. DOI: 10.1002/slct.202203684.
16. Soria-Carrera H., Atrián-Blasco E., Martín-Rapún R., Mitchell S.G. Polyoxometalate-peptide hybrid materials: from structure-property relationships to applications, *Chemical Science*, 2023, vol. 14, issue 1, pp. 10-28. DOI: 10.1039/D2SC05105B.
17. Bijelic A., Rempel A. The use of polyoxometalates in protein crystallography – An attempt to widen a well-known bottleneck, *Coordination Chemistry Reviews*, 2015, vol. 299, pp. 22-38. DOI: 10.1016/j.ccr.2015.03.018.
18. Gil A., Carbó J.J. Computational modelling of the interactions between polyoxometalates and biological systems, *Frontiers in Chemistry*, 2022, vol. 10, art. no. 876630, 7 p. DOI: 10.3389/fchem.2022.876630.
19. Tonkushina M.O., Gagarin I.D., Russkikh O.V. et al. Destruktsiya polioksometallata {Mo₇₂Fe₃₀} kak transportnogo agenta v sredakh, modeliruyushchikh krov', ego stabilizatsiya al'buminom [Destruction of polyoxometalate {Mo₇₂Fe₃₀} as a transport agent in blood simulating media, its stabilization by albumin], *Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov* [Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials], 2020, issue 12, pp. 885-892. DOI: 10.26456/pcascnn/2020.12.885. (In Russian).
20. Müller A., Sarkar S., Shah S.Q.N. et al. Archimedean synthesis and magic numbers: «sizing» giant molybdenum-oxide-based molecular spheres of the Keplerate type, *Angewandte Chemie International Edition*, 1999, vol. 38, issue 21, pp. 3238-3241. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19991102)38:21<3238::AID-ANIE3238>3.0.CO;2-6.

21. Grzhegorzhevskii K.V., Zelenovskiy P.S., Koryakova O.V., Ostroushko A.A. Thermal destruction of giant polyoxometalate nanoclusters: A vibrational spectroscopy study, *Inorganica Chimica Acta*, 2019, vol. 489, pp. 287-300. DOI: 10.1016/j.ica.2019.01.016.

Original paper

Formation of hybrid carriers based on albumin and polyoxometalate for targeted drug delivery

M.O. Tonkushina, I.D. Gagarin, B.T.M.A. Sharadgah, V.R. Gavriluk, K.A. Piunov, A.A. Ostroushko

Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia

DOI: 10.26456/pcascnn/2024.16.1025

Abstract: The use of proteins to create the targeted drug delivery systems is a promising approach in medicine and has many advantages. The formation of hybrid drug carriers based on proteins and polyoxometalates has a number of additional benefits. Polyoxometalates are able to bind both proteins and molecules of certain drugs to obtain water-soluble products without the use of toxic reagents and organic solvents. The regulation of the experimental conditions allows to control the size of the particles formed in solution. The gradual destruction of polyoxometalate $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ at blood pH provides a pH -dependent mechanism for drug release from the carrier structure. In our research, we obtained bovine serum albumin associated with coordination complexes $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ -doxorubicin and $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$ -tetracycline in aqueous solution. A decrease in the rate of the drug release in a phosphate buffer solution at pH 7.4 (blood pH) from the obtained materials compared to systems not containing albumin was observed. The data obtained in this study shed light on the formation patterns of multicomponent supramolecular systems, consisting of polyoxometalates, proteins, and drugs. The results indicate the possibility of creating hybrid carriers for targeted drug delivery based on polyoxometalates and albumin using non-covalent binding.

Keywords: $\{Mo_{72}Fe_{30}\}$, doxorubicin, tetracycline, albumin, targeted drug delivery, supramolecular systems.

Тонкушина Маргарита Олеговна – к.х.н., старший научный сотрудник отдела химического материаловедения НИИ физики и прикладной математики ФГАОУ ВО «Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Гагарин Илья Дмитриевич – к.х.н., младший научный сотрудник отдела химического материаловедения НИИ физики и прикладной математики ФГАОУ ВО «Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Шарадгах Бара Тахсин Мохаммад Анис – аспирант 2 года обучения кафедры медицинской биохимии и биофизики ФГАОУ ВО «Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Гаврилюк Виталий Романович – студент 4 курса департамент фундаментальной и прикладной физики ФГАОУ ВО «Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Пиунов Константин Андреевич – студент 4 курса департамент фундаментальной и прикладной физики ФГАОУ ВО «Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Остроушко Александр Александрович – д.х.н., профессор, заведующий отделом химического материаловедения НИИ физики и прикладной математики ФГАОУ ВО «Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Margarita O. Tonkushina – Ph. D., Senior Researcher, Department of Chemical Materials Science in Scientific Research Institute of Physics and Applied Mathematics, Ural Federal University.

Ilya D. Gagarin – Ph. D., Junior Researcher, Department of Chemical Materials Science in Scientific Research Institute of Physics and Applied Mathematics, Ural Federal University.

Barah T.M.A. Sharadgah – 2nd postgraduate student, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Ural Federal University

Vitaliy R. Gavriluk – 4th year student, Department of Fundamental and Applied Physics, Ural Federal University

Konstantin A. Piunov – 4th year student of the Department of Fundamental and Applied Physics, Ural Federal University

Alexander A. Ostroushko – Dr. Sc., Professor, Head of Department of Chemical Materials Science in Scientific Research Institute of Physics and Applied Mathematics Ural Federal University

Поступила в редакцию/received: 29.08.2024; после рецензирования/revised: 27.09.2024; принята/accepted 02.10.2024.