# STRESZCZENIE

Stale rosnąca liczba zakażeń wywoływana przez bakterie oporne jest globalnym problem współczesnej medycyny. Powodem tego zjawiska, jest między innymi nieprawidłowe i nadmierne stosowanie antybiotyków oraz nieprzestrzeganie zasad racjonalnej antybiotykoterapii. Szczególnie niebezpieczne są zakażenia wywoływane przez szczepy bakterii opornych na tzw. „antybiotyki ostatniej szansy”, tj. karbapenemy i glikopeptydy. Dlatego też, poszukiwanie substancji o charakterze bakteriobójczym stanowi ważny element współczesnych badań naukowych, stanowiących przykład badań wielokierunkowych. Prowadzone są badania w kierunku poszukiwania naturalnych antybiotyków wytwarzanych przez mikroorganizmy bytujące w kompleksowych układach ekologicznych takich jak gleba, jak również intensywnie prowadzona jest synteza związków drobnocząsteczkowych oraz ich molekularna ocena. Za nowy kierunek tej grupy badań należy uznać rozwój nanoantybiotyków, możliwy dzięki zastosowaniu narzędzi nanotechnologii. Daje ona możliwość poznania właściwości materiałów w nanoskali. W przypadku zastosowań medycznych największy potencjał posiadają nanocząstki niektórych metali charakteryzujących się nieznaczną toksycznością, tj. złota, żelaza oraz platyny. Także poznanie właściwości przeciwdrobnoustrojowych od dawna stosowanych grup leków, dotychczas nie stosowanych jako antybiotyki, jak np. badanych w tej pracy pochodnych 1,4‑dihydropirydyny daje szansę na ich zastosowanie w leczeniu zakażeń. Budowa pochodnych 1,4‑dihydropirydyn (obecność fragmentu hydrofilowego i hydrofobowego) jest podobna do peptydów przeciwbakteryjnych naturalnie występujących w organizmie człowieka. Natura cząsteczkowa 1,4-DHP pozwala założyć znacznie mniejszą możliwość rozwijania oporności drobnoustrojów wobec tych pochodnych wynikającą z niespecyficznego mechanizmu ich działania opartego na insercji błonowej wynikającej z ich amfipatycznych właściwości. Należy również zaznaczyć, że pochodne 1,4-dihydropirydyny to struktury uprzywilejowane, a modyfikacja w obrębie podstawników nadaje im nowe cechy fizykochemiczne oraz biologiczne. Funkcjonalizacja pochodnych 1,4-DHP na nanocząstkach magnetycznych dzięki ich unikatowym właściwościom (duży stosunek powierzchni do objętości oraz zdolność do pokonywania barier biologicznych dzięki małym rozmiarom) pozwoliła na otrzymanie nanosystemu o szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego. Syntezę nanocząstek przeprowadzono za pomocą zmodyfikowanej reakcji Massarta, która opiera się na współstrąceniu soli żelaza (II) oraz (III) w środowisku zasadowym. Powłokę aminosilanową otrzymano w wyniku reakcji polikondensacji aminowej pochodnej silanu (APTMS), którą następnie sfunkcjonalizowano aldehydem glutarowym. W wyniku reakcji addycji nukleofilowej, podczas której tworzy się wiązanie enaminowe pomiędzy resztą aldehydową i resztą aminową cząsteczek 1,4‑dihydropirydyny uzyskano powierzchnie pokryte pochodnymi 1,4-DHP. Otrzymane związki zostały scharakteryzowane przy pomocy analizy spektroskopowej i w podczerwieni (FT‑IR), termograwimetrycznej (TGA), kalorymetrycznej (DSC) oraz transmisyjnej mikroskopii elektronowej (TEM). Ponadto dokonano pomiaru zeta potencjału zsyntetyzowanych nanocząstek. Wysoka wartość potencjału elektrokinetycznego oraz ładunek dodatni nanocząstek magnetycznych świadczy o ich stabilności oraz pozwala na efektywną interakcję ze ścianą komórkową mikroorganizmów. Aktywność nanostruktur została porównana z niezwiązanymi cząstkami 1,4-dihydropirydyny, standardowymi antybiotykami oraz związkami wzorcowymi: katelicydyną LL-37 oraz cerageniną CSA-13. Zsyntetyzowane nanostruktury charakteryzują się wysoką aktywnością w stosunku do bakterii Gram-dodatnich, Gram‑ujemnych oraz grzybów w porównaniu do pochodnych 1,4-dihydropirydyny w formie wolnej, co stwarza nowe możliwości w leczeniu różnych schorzeń o etiologii bakteryjnej lub grzybiczej. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa tych nanostruktur jest porównywalna z działaniem naturalnych peptydów przeciwbakteryjnych oraz ich syntetycznych analogów. Jednorodność zsyntetyzowanych nanosystemów, którą odzwierciedla niska dyspersyjność kształtu oraz rozmiaru, sprawia, że są one nietoksyczne oraz łatwo przechodzą przez błony biologiczne. Nanosystemy, których zadaniem jest dostarczenie substancji leczniczej w ściśle określone miejsce, a następnie uwolnienie jej w kontrolowany sposób, przyczynia się do tworzenia nowych pro-nanoleków.

Podsumowując, zsyntetyzowane nanocząstki magnetyczne spełniają wymogi stawiane dla nanomateriałów i dlatego mogą być wykorzystane do dalszych badań przedklinicznych. Zbadane nanosystemy wykazują również mniejszą toksyczność w stosunku do komórek gospodarza. Cechuje je także zdolność do hamowania prozapalnego działania produktów bakterii Gram-ujemnych (LPS) oraz hamowanie generowania wolnych rodników, co nadaje im właściwości immunomodulujące.