

НАНО-  
РАЗМЕРНЫЕ  
СИСТЕМЫ  
И  
НАНО-  
МАТЕРИАЛЫ:  
ИССЛЕДОВАНИЯ  
В УКРАИНЕ

КНБУ  
АКАДЕМІЯ НАУК  
2014

УДК 620.22.001.5(477)

ББК 30.3

Н25

#### Редакционная коллегия

А.Г. НАУМОВЕЦ (главный редактор),  
акад. НАН Украины

В.Н. УВАРОВ (зам. главного редактора),  
чл.-кор. НАН Украины

И.А. МАЛЬЧЕВСКИЙ (зам. главного редактора),  
канд. техн. наук

А.Е. БЕЛЯЕВ, чл.-кор. НАН Украины

М.Я. ВАЛАХ, чл.-кор. НАН Украины

Л.Б. ДРОБОТ, д-р биол. наук

С.В. КОМИСАРЕНКО, акад. НАН Украины

Т.Е. КОНСТАНТИНОВА, д-р физ.-мат. наук

В.А. КОЧЕЛАП, чл.-кор. НАН Украины

С.Я. КУЧМИЙ, чл.-кор. НАН Украины

В.Ф. МАЧУЛИН, акад. НАН Украины

В.Б. МОЛОДКИН, чл.-кор. НАН Украины

В.М. ПОРОШИН, д-р физ.-мат. наук

В.Д. ПОХОДЕНКО, акад. НАН Украины

А.В. РАГУЛЯ, чл.-кор. НАН Украины

В.В. СКОРОХОД, акад. НАН Украины

С.А. БЕСПАЛОВ (секретарь редколлегии),  
канд. техн. наук

**Наноразмерные системы и наноматериалы: исследования в**  
Н25 **Украине / Редкол.: А.Г. Наумовец (глав. ред.) ; НАН Украины. —**  
К. : Академперіодика, 2014. — 768 с., 4 с. ил.

ISBN 978-966-360-260-8

Сжато изложены результаты исследований и разработок, выполненных институтами НАН Украины в рамках Государственной целевой научно-технической программы «Нанотехнологии и наноматериалы» (2010–2014). 115 разделов монографии сгруппированы в шесть тематических глав: физика наноструктур, технологии полупроводниковых наноструктур, диагностика наноструктур, наноматериалы, нанобиотехнологии и нанохимия. Показано, что при дальнейшей государственной поддержке и создании благоприятного инновационного климата Украина может организовать собственные конкурентноспособные нанотехнологические производства.

УДК 620.22.001.5(477)

ББК 30.3

ISBN 978-966-360-260-8

© НАН Украины, 2014

© Академперіодика, оформление, 2014

Химиотерапия, наряду с хирургическим вмешательством, остается одним из наиболее эффективных способов лечения рака. Центральная задачей химиотерапии является достижение максимальной эффективности лечения при минимальном отрицательном побочном действии химиотерапевтических препаратов. Доксوروبيцин считается своеобразным "золотым стандартом" среди различных противоопухолевых препаратов, однако, его применение сопровождается сильными кардиотоксическими, гепатотоксическими и нефротоксическими воздействиями у пациентов [1-3]. Кроме этого, многие химиотерапевтические препараты быстро улаживаются из организма, что значительно снижает эффективность их терапевтического действия.

Для преодоления перечисленных выше проблем созданы и продолжают разрабатываться полимерные, минеральные, липосомные и другие системы для целевой доставки лекарственных средств в зону поражения [4]. Показано, что такие системы обеспечивают продолжительное действие на опухолевые клетки и более высокую селективность их взаимодействия со злокачественными клетками-мишенями, минимально влияя на клетки нормальных тканей и органов [5]. Кроме этого проводится биофункционализация систем доставки противоопухолевых препаратов с единениями, способными дополнительно уменьшать их общетоксическое действие, что является одной из наиболее актуальных проблем на пути создания так называемых "умных" лекарств. Решение этих проблем призвано существенно снизить эффективность концентрированную высококонцентрированную противоопухолевую доставку фактора, что приводит к устранению или заметному уменьшению его отрицательного побочного действия в организме.

Установлено, что связывание доксوروبيцина некоторыми полимерными носителями значительно ускоряет поглощение клетками этих комплексов по сравнению с поглощением свободной доксوروبيцина. В таком связанном состоянии доксوروبيцин возрастает лечебный эффект доксوروبيцина, что сопровождается ускоренным апоптозом.

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ  
N-СТАДИИ ЭТАНОЛ-  
АМИНОМ (NSE)  
СОДЕРЖАЩИИ  
ДОКСРУБИЦИН  
НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРНОГО  
НОСИТЕЛЯ СНИЖАЕТ  
ОБЩУЮ ТОКСИЧНОСТЬ  
ДОКСРУБИЦИНА

Е.А. Гудзь, Р.Р. Панчук,  
А.А. Рябцева, Н.Е. Митина,  
Г.В. Косыкова, Н.Р. Скорыхид, Л.В. Леска,  
А.С. Заиченко, Н.М. Руая, Р.С. Стойка

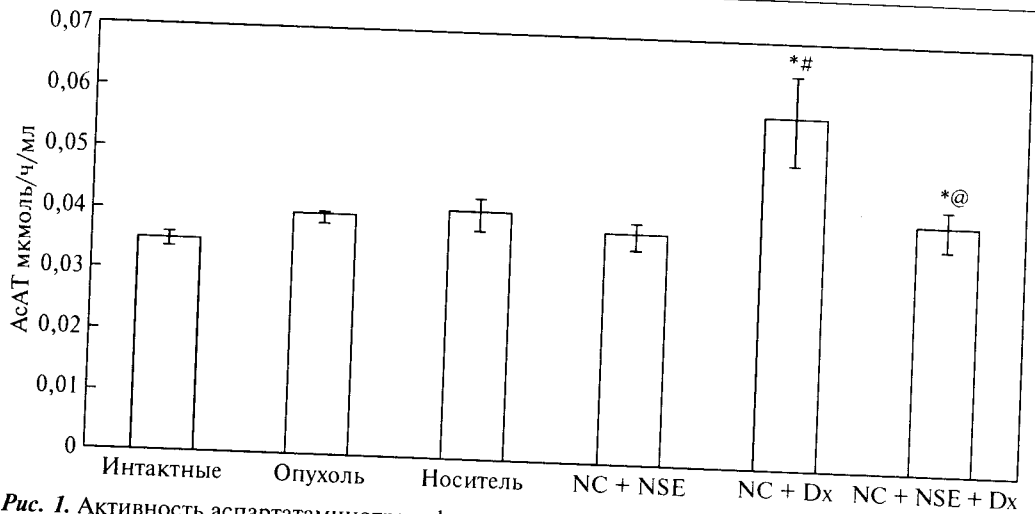


Рис. 1. Активность аспаратаминотрансферазы в плазме крови мышей: \* – изменения достоверны относительно группы "Интактные" ( $p < 0,05$ ,  $n = 4-8$ ); @ – изменения вероятны относительно группы "Носитель + Dx" ( $p < 0,05$ ,  $n = 4-8$ ); NC – нанокompозит (носитель)

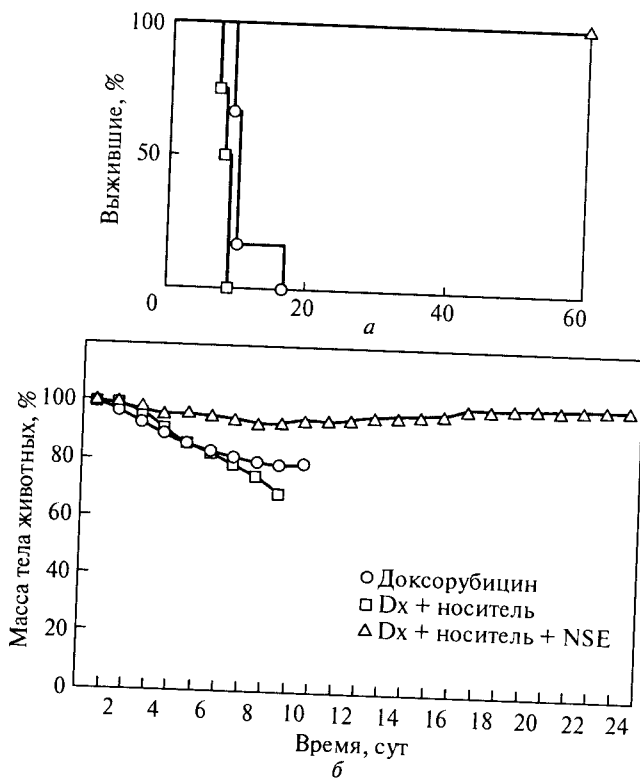


Рис. 2. Влияние свободного доксорубина, доксорубина, связанного с полимерным носителем A24PEG, и комплекса доксорубин NSE-полимерный носитель A24PEG на выживании мышей линии Balb/c (а) и их массу тела (б) при введении летальной дозы, содержащей 20 мг/кг доксорубина (X – гибель животного)

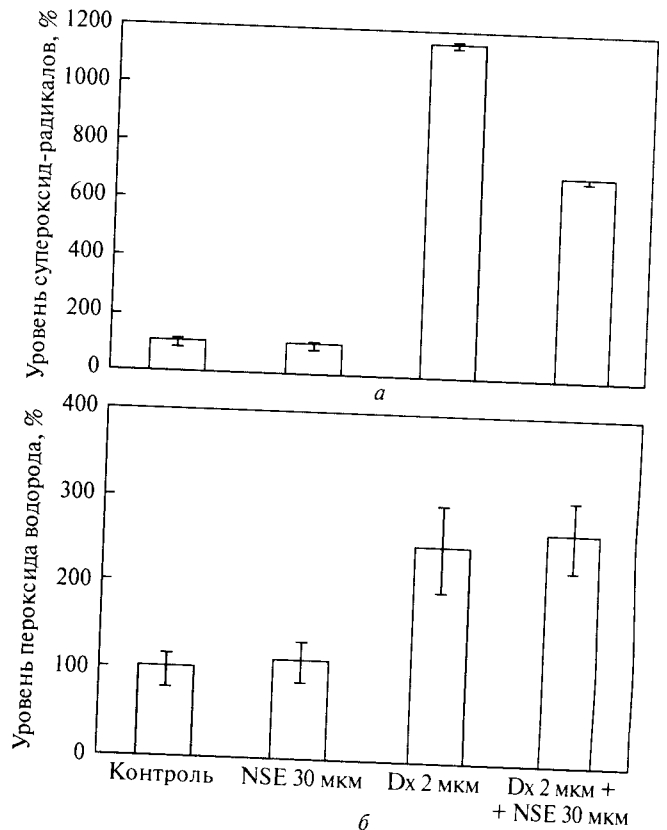


Рис. 3. Влияние N-стеарилэтаноламина на продукцию супероксид-радикалов (а) и пероксида водорода (б) в клетках линии Jurkat Т-лейкоза человека при действии доксорубина (12 ч)

пшет продолжительность жизни мышей с карциномой Льюиса.

Известно, что повышение продукции супероксид-радикалов под действием доксорубицина обуславливает его цитодеструктивное действие на условно здоровые ткани сердца, печени и почек [13], являясь причиной выраженного побочного действия препарата. Для изучения возможных механизмов протекторного действия NSE определено влияние последнего на продукцию высокомолекулярных супероксид-радикалов и пероксида водорода в клетках-мишенях. Как видно из рис. 3, NSE значительно снижает индукцию ванного действия доксорубицина высокой дозы. Вень супероксид-радикалов, не влияя при этом на содержание менее токсичного пероксида водорода.

Снижение продукции супероксид-аниона под действием NSE, продемонстрированное в экспериментах *in vitro* (рис. 3), может быть причиной снижения общей токсичности доксорубицина в составе функционализированного NSE комплекса на организм, свидетельством чего является увеличение выживаемости животных (исследованная *in vivo*, см. рис. 2). Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения доксорубин-NSE-полимерных комплексов в клинической практике.

Таким образом, функционализация N-стеарилглатаноламином доксорубин-содержащей миецеллярной системы на основе полимерного носителя A24PEG позволяет снизить токсичные эффекты доксорубицина, что может быть использовано в онкологической лечебной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kitzel P.E. Anticancer drug-induced kidney disorders // Drug Saf. - 2001. - 24. - P. 19-38.
2. Henninger C., Huelshbeck J., Huelshbeck S., et al. The lipid lowering drug lovastatin protects against doxorubicin-induced hepatotoxicity // Toxicol. Appl. Pharmacol. - 2012. - 261, N 1. - P. 66-73.
3. Wang W.C., Yen Y.H., Chang M.L., et al. Protective effect of guggulsterone against cardiomyocyte injury induced by doxorubicin *in vitro* // BMC Complement Altern. Med. 2012 Aug 27;12:138. doi: 10.1186/1472-6882-12-138.
4. Ruiz M.E., Gantner M.E., Talevi A. Applications of nanosystems to anticancer drug therapy (Part II. Dendrimers).

тозом клеток аденокарциномы молочной железы и глиобластомы человека [6].

Ранее было показано, что N-стеарилглатанол-амин (NSE) обладает мембранопротекторными, мембраностабилизирующими, антиоксидантными-ми и противовоспалительными свойствами. При экспериментальной ожоговой болезни у крыс обнаружено гепатопротекторное действие NSE [7]. Получены данные, которые указывают на нейротекторные свойства этого липида [8, 9]. Пролемострировано, что NSE тормозит рост и метастазирование карциномы Льюис у мышей [10] и препятствует токсическому действию доксорубицина [11, 12].

Установлено, что биофункционализация с помощью N-стеарилглатанолamina доксорубин-содержащей миецеллярной системы на основе полимерного носителя A24PEG снижает индукцию ванного этим препаратом повышение уровня активности аспартатаминотрансферазы в плазме крови мышей с карциномой Льюис (рис. 1).

Показано, что введение не связанного на носители доксорубицина мышам с карциномой Льюис приводило к незначительному повышению уровня противовоспалительного цитокина IL-10 в сыворотке крови на 21-й день после перепрививки опухоли. В то же время применение комбинации ванной терапии, в которой, кроме не связанного с носителем доксорубицина, присутствовал не связанный с носителем NSE, сопровождалось существенным повышением уровня цитокина IL-10 по сравнению с таковым при действии свободного доксорубицина. Этот результат указывает, что одновременное введение NSE и доксорубицина на оказывает противовоспалительное действие. Инъекция мышам летальной дозы доксорубицина (20 мг/кг) в составе NSE-содержащей смешанной миецеллярной системы не вызывала у животных заметных морфологических отклонений от нормы. В этой группе не зафиксировано ни одного летального случая, тогда как животные, получавшие аналогичную дозу свободного доксорубицина, погибали уже на 10-11-й день после его введения.

Кроме того, также установлено, что введение NSE на фоне доксорубицина существенно повы-

- micelles, lipid-based nanosystems) // *Recent Pat. Anticancer. Drug. Discov.* – 2014. – 9, N 1. – P. 99–128.
5. *Jabr-Milane L.S., van Vlerken L.E., Yadav S., Amiji M.M.* Multi-functional nanocarriers to overcome tumor drug resistance // *Cancer. Treat. Rev.* – 2008. – 34, N 7. – P. 592–602.
  6. *Nair K.L., Jagadeeshan S., Nair S.A., Kumar G.S.* Evaluation of triblock copolymeric micelles of devalerolactone and poly (ethylene glycol) as a competent vector for doxorubicin delivery against cancer // *J. Nanobiotechnology.* – 2011. – 25, N 9. – P. 42.
  7. *Berdyshev A.G., Gulaya N.M., Chumak A.A., Kindruk N.L.* Effect of N-stearoylethanolamine on free amino acid levels in rat plasma and liver with burn // *Biochem. Suppl. Ser. B Biomed. Chem.* – 2011. – 5, № 1. – P. 44–50.
  8. *Schmid H.H., Berdyshev E.V.* Cannabinoid receptor-inactive N-acylethanolamines and other fatty acid amides: metabolism and function // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* – 2002. – 66, N 2–3. – P. 363–76.
  9. *Hansen H.H., Ikonomidou C., Bittigau P., Hansen S.H., Hansen H.S.* Accumulation of the anandamide precursor and other N-acylethanolamine phospholipids in infant rat models of in vivo necrotic and apoptotic neuronal death // *J. Neurochem.* – 2001. – 76, N 1. – P. 39–46.
  10. *Гула Н.М., Хмель Т.О., Клімашевський В.М., Кулік Г.І., Тодор І.М.* N-стеароїлетаноламін гальмує ріст і метастазування карциноми Льюїс та модулює ліпідний склад легенів у мишей за туморогенезу // *Укр. біохім. журн.* – 2006. – 78, № 1. – С. 135–142.
  11. *Гудзь Є.А., Гула Н.М., Хмель Т.О., Горідько Т.М., Бердешев А.Г.* Антиоксидантні ефекти N-стеароїлетаноламіну у тканині серця та плазмі крові шурів за умов введення доксорубіцину // *Там само.* – 2011. – 83, № 6. – С. 59–64.
  12. *Гудзь Є.А., Гула Н.М., Хмель Т.О., Горідько Т.М., Панчук Р.Р., Стойка Р.С., Рябцева А., Заїченко О.С.* Антитоксичні ефекти N-стеароїлетаноламіну в суспензії та у складі нанокомпозитного комплексу в органах мишей з карциномою Льюїс за введення доксорубіцину // *Там само.* – 2012. – 84, № 4. – С. 44–52.
  13. *Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G., Gianni L.* Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – 56, N 2. – P. 185–229.