

ІММОБІЛІЗАЦІЯ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ НА НАНОЧАСТИНКАХ

Ю. І. Прилуцький¹
М. А. Заболотний¹
Г. І. Соляник²
Л. М. Кіркільєвська³

¹Київський національний університет
імені Тараса Шевченка, Україна

²Інститут експериментальної патології, онкології
і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ

³Національний медичний університет УАНМ, Київ, Україна

E-mail: prylut@ukr.net

Отримано 04.03.2015

Проаналізовано дані літератури та результати власних досліджень авторів стосовно іммобілізації традиційних протипухлинних препаратів на наночастинках (наприклад, шляхом нековалентного зв'язування, фізичної адсорбції) з метою скерованого доставлення цих протипухлинних агентів та підвищення ефективності їхньої терапевтичної дії. Розглянуто фізичні аспекти цих частинок (зокрема, ефект розміру, питома поверхнева енергія), які мають бути враховані для досягнення їх біосумісності з клітинами і тканинами організму. Встановлено, що опромінення різної природи (наприклад, світлове, низькоенергетичне електронне) може бути також використано для переведення молекул медичних препаратів у метастабільний стан з наступною їх конверсією у стан з підвищеною фармакологічною активністю за умов іммобілізації на наночастинках.

Ключові слова: протипухлинні препарати, наночастинки, іммобілізація.

Незважаючи на те, що за останні роки лікування раку суттєво поліпшилось (більше половини онкологічних хворих після виявлення пухлинного процесу живуть понад п'ять років), єдиної і надійної методики його лікування досі не існує. У клінічній практиці використовують три основних методи лікування онкохворих: хірургічне втручання, променеви та медикаментозну терапію. «Наймолодшим» серед зазначених методів є медикаментозна терапія, яку зазвичай називають протипухлинною хіміотерапією (ПХТ). Водночас, застосування ПХТ виявило обмеженість її можливостей і відносно низьку ефективність під час лікування місцево-поширених та дисемінованих форм злоякісних новоутворень, що зумовлено:

- низькою специфічністю протипухлинної дії препаратів;
- високою їх токсичністю стосовно нормальних органів і тканин організму;
- прогресивним зниженням чутливості злоякісних пухлин до протипухлинної

дії ПХТ (формування лікарської резистентності пухлинних клітин).

З огляду на це з метою підвищення ефективності ПХТ здійснюють комплексні наукові дослідження, що спрямовані на розроблення:

- базових молекулярних основ індивідуалізації ПХТ;
- ефективних методів подолання лікарської резистентності злоякісних пухлин;
- нових ефективних протипухлинних препаратів;
- методів модифікації існуючих протипухлинних препаратів і схем ПХТ за моно- та комбінованої терапії.

Вирішення проблем ранньої діагностики злоякісних новоутворень з визначенням їх локалізації, адресного доставлення лікарських препаратів у пухлину, підвищення ефективності селективної терапії неможливе без новітніх нанобіотехнологій. Саме тому визначення нових біологічно активних матеріалів, включаючи нанорозмірні [1–4], дослідження їхніх фізико-хімічних

і терапевтичних властивостей та створення на їх основі високоефективних протипухлинних препаратів є одним з найбільш актуальних завдань сучасної онкофармакології. Його важливою складовою є встановлення взаємозв'язку між фізичними і фармакологічними властивостями протипухлинних субстанцій та модифікація фармакологічних властивостей вже відомих протипухлинних агентів, що спрямована на підвищення їхньої лікувальної, водночас, зниження побічної дії.

Відсутність селективності дії відомих лікарських препаратів, а також значна токсичність зумовлює необхідність їх удосконалення з метою підвищення ефективності та безпечності. Сучасні методи радіаційної медицини і нанofізики дають змогу не лише вирішити ці проблеми, але й використати синергетичні механізми протипухлинної дії таких медикаментів. У більшості випадків у процесі створення подібних наноконструкцій використовують складові, які є вже відомими засобами онкофармакотерапії з прямою цитотоксичною дією [5–9].

Модифікація молекул лікарських препаратів поверхнево-активними нанорозмірними частинками (наприклад, шляхом нековалентного зв'язування, фізичної адсорбції тощо) має важливе фундаментальне і практичне значення, оскільки уможливорює одержання активних препаратів з молекулами фіксованих розмірів і досягнення біосумісності з клітинами організму, а також специфічної взаємодії з тканинами [5, 8, 10, 11] (рис. 1–3).

Вибір наноструктур для іммобілізації лікарських препаратів суттєво залежить від того, яким чином відбувається зміна (поліпшення) їхньої лікувальної дії. Наприклад, це: 1) переведення молекул ліків у конформаційний стан із підвищеною активністю; 2) утворення стабільного комплексу «молекула(и) ліків+наночастинка (нанокластер) або її складової»; 3) підвищення чутливості уражених тканин хворого до ліків за дії наноструктури.

В останньому разі фактично створюються бінарні лікарські препарати таргентної дії. Найбільш перспективними на сучасному етапі є перші два шляхи, оскільки їх реалізація можлива без деталізації механізмів дії лікарських препаратів. У всіх зазначених вище випадках час життя молекул лікарських препаратів у новоутворених станах має перевищувати час їх терапевтичної дії.

Під час *вибору частинок* для іммобілізації ліків мають бути враховані такі фізичні аспекти:

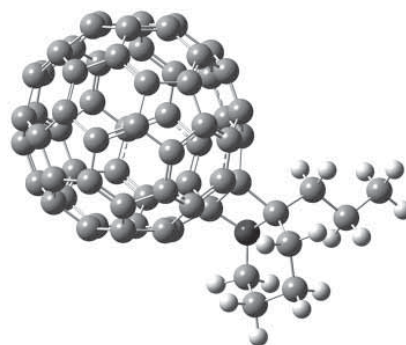


Рис. 1. Розрахована оптимальна структура наноконструкції на основі алкалоїду γ -коніциїну та C_{60} -фулерену [9]

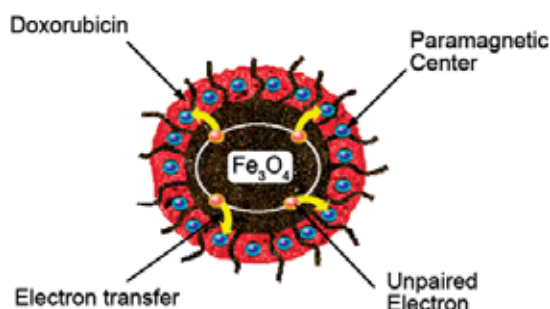


Рис. 2. Магнітно-чутливий комплекс, що включає наночастинки Fe_3O_4 і доксорубіцин [11]

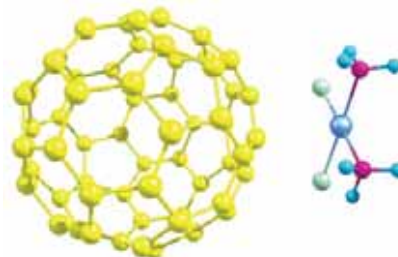


Рис. 3. Розрахована оптимальна структура наноконструкції C_{60} -фулерену із цисплатиною

1. Ефект розміру як залежність медико-біологічної дії частинок від їхніх розмірів. Так, зі зменшенням розмірів (об'єму, V) частинки зростає частка поверхневих атомів

від їх загальної кількості ($\frac{N_S}{N_{Tot}}$), а частка

об'ємно розташованих атомів ($\frac{N_V}{N_{Tot}}$), навпаки,

зменшується. Ці положення ілюструє рис. 4, де криві 1_a і 2_a визначають частку поверхневих

атомів частинки $\frac{N_S}{N_{Tot}}(V)$, що має відповідно

форму куба і паралелепіпеда у разі гранецентрованої кубічної ґратки. Частку об'ємно

розташованих $\frac{N_V}{N_{Tot}}(V)$ атомів ілюструють

криві 1_σ і 2_σ , відповідно. Слід зауважити, що зміна типу кристалічної ґратки частинки впливає на числові значення функцій

$\frac{N_S}{N_{Tot}}(V)$ і $\frac{N_V}{N_{Tot}}(V)$, не змінюючи при цьому

топологію їхньої поведінки. Останню властивість ілюструють криві 3_a і 3_σ , що показують

залежності $\frac{N_S}{N_{Tot}}(V)$ і $\frac{N_V}{N_{Tot}}(V)$ для частинки

кубічної форми у випадку гексагональної щільнопакованої ґратки. Чисельна оцінка свідчить, що ці залежності чутливі до просторової конфігурації частинки і типу її ґратки лише за лінійних нанорозмірів частинки/кластера, тобто до 100 нм.

Зміна відношення кількості поверхневих і об'ємних атомів наночастинки за перебудови її кристалічної структури чи об'єму призводить до зміни вихідних фізико-хімічних, біологічних і фармакологічних властивостей цієї наночастинки [1, 12].

2. Поверхневий натяг і питома поверхнева енергія наночастинок, які істотно впливають на їхній фазовий стан і умови його зміни. Так, у наночастинках можуть реалізовуватися фази, що не існують у макророзмірних частинках. Зі зменшенням розміру наночастинок їхня питома поверхнева енергія зростає [12].

3. Зміна меж функції розподілу частот фононів наночастинок [12], що пов'язано

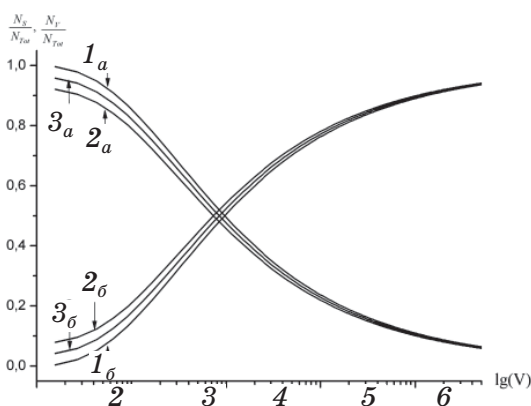


Рис. 4. Залежність відношення кількості поверхневих (N_S) і об'ємно розташованих (N_V) атомів до їх загальної кількості (N_{Tot}) від об'єму (V) наночастинки (об'єм подано в логарифмічному масштабі) за різного типу кристалічної ґратки (пояснення щодо відповідних кривих 1, 2, 3 наведено в тексті)

з довгохвильовим обмеженням фононних хвиль (збуджуються лише ті хвилі, довжина яких не перевищує максимальних розмірів наночастинки). Ця властивість зумовлює зміщення фононних спектрів у ділянку високих частот. Атоми на поверхні нанокластера слабкіше зв'язані з кристалічною ґраткою порівняно з об'ємними атомами і тому значення частот їх коливань менші, ніж значення частот коливань об'ємно розташованих атомів.

На рис. 5 схематично наведено середньоквадратичні зміщення поверхневих (Δa_S^2) і об'ємно розташованих (Δa_V^2) атомів (відносно рівноважного положення) наночастинки залежно від температури. Як видно, на ділянці 1 ($T \leq T_S$) наночастинка знаходиться у твердому стані, на ділянці 3 ($T \geq T_V$) — у рідкому і, нарешті, в діапазоні температур ($T_S \leq T \leq T_V$) (ділянка 2) поверхнева частина наночастинки є розплавленою, а об'ємна — твердою. Поява рідиноподібного поверхневого стану в наночастинці пришвидшує в ній дифузійні процеси, а отже і збільшує її активність.

Особливості розподілу коливальних частот впливають передусім на теплоємність зразка. Це призводить до того, що питома теплоємність наночастинок може в 10–15 разів перевищувати цей параметр у макророзмірних частинках.

4. Нанорозмір частинок також зумовлює їхні специфічні оптичні властивості, зокрема суттєву залежність коефіцієнтів поглинання або відбиття світла від властивостей середовища (температури, фазового ста-

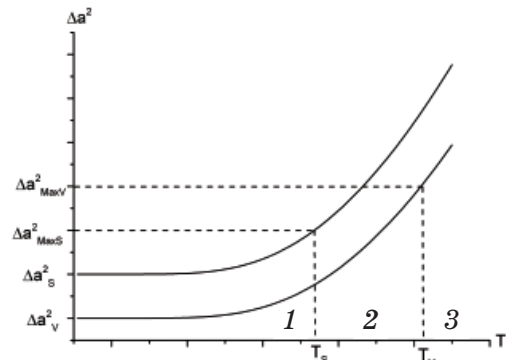


Рис. 5. Залежність середньоквадратичних зміщень поверхневих (Δa_S^2) і об'ємно розташованих (Δa_V^2) атомів нанокластера від температури згідно з моделлю Ейнштейна: T_S і T_V — значення температур, за яких зміщення поверхневих і об'ємно розташованих атомів, відповідно, задовольняють критерію Ліндемана [11] (умова переходу системи у рідкий стан). Пояснення щодо відповідних ділянок 1, 2, 3 наведено в тексті

ну, коефіцієнта поляризації тощо), де вона міститься. У разі багатьох наночастинок, що взаємодіють між собою, розповсюдження світла може набути анізотропного, зонного характеру [12, 13] (світло поширюється лише у деяких напрямках, залежних від характеру впорядкованості наночастинок, і не за довільних значень частот). Така поведінка аналогічна закономірностям транспортування електрона в кристалічній ґратці.

5. Залежність характеристик наночастинок від параметрів навколишнього середовища (типу та наявності сталої ґратки, значення мультиполів, енергії іонізації та ін.), що головним чином зумовлено відносною кількістю поверхневих атомів, які перебувають під впливом зовнішнього середовища.

Альтернативною можливістю щодо фізико-хімічної модифікації молекул медичних препаратів (або їх розчинів) наночастинами є опромінення за різної природи (наприклад, світлове, низькоенергетичне електронне тощо) для переведення їх у метастабільний стан з наступною конверсією в стан з підвищеною фармакологічною активністю [14–16].

Імобілізація протипухлинних препаратів і модифікація наночастинок, що їх утримують, за використання опромінення потребують вирішення таких завдань:

1. Визначення зв'язку між фізичними і фармакологічними характеристиками препаратів, розроблення методів фізичної ідентифікації їхньої лікувальної активності.

2. Встановлення механізмів радіаційної та допоміжної модифікації електронних і оптичних властивостей біомолекул, нано-

структур та їхніх композитів для створення лікарських препаратів з високою ефективністю щодо резистентних пухлин.

3. Визначення шляхів утворення, властивостей і закономірностей кластеризації радіаційних дефектів з тривалим часом життя у біологічно-сумісних середовищах.

4. Встановлення впливу електричного оточення наночастинок на їхні термодинамічні характеристики та умови стійкості утворених за їх участю нанокомпозитів; визначення шляхів перебудови конформаційного стану молекул протипухлинних препаратів під дією радіаційно-індукованих дефектів у середовищі розчинника.

5. Створення матриць (платформ) на основі впорядкованих наноструктур для підвищення ефективності та сенсифікації протипухлинних препаратів. За використання підсилювальних кооперативних ефектів плазмонних полів упорядкованих наночастинок можна очікувати суттєвого зменшення необхідної дози ліків для досягнення вираженого терапевтичного ефекту.

Таким чином, проаналізовані вище дані літератури та результати власних досліджень авторів свідчать про перспективність проведення цілеспрямованих комплексних досліджень зі структурної модифікації молекул традиційних протипухлинних препаратів за участю біосумісних низькотоксичних [2–4] наночастинок з метою підвищення їх скерованого доставлення у місця локалізації пухлинного процесу та терапевтичної ефективності.

REFERENCES

1. Gonsalves K. E., Halberstadt C. R., Lauren-cin C. T., Nair L. S. *Biomedical Nanostructures*. New Jersey: John Wiley and Sons. 2007, 541 p.
2. Prylutska S. V., Remeniak O. V., Burlaka A. P., Prylutsky Yu. I. Perspective of carbon nanotubes application in cancer therapy. *Onkologhiia*. 2010, V. 12, P. 5–9. (In Ukrainian).
3. Prylutska S. V., Kichmarenko Yu. M., Bogut-ska K. I., Prylutsky Yu. I. Fullerene C₆₀ and its derivatives as anticancer agents: Problems and prospects. *Biotehknologhiia*. 2012, V. 5, P. 9–17. (In Ukrainian).
4. Prylutska S. V. Using of C₆₀ fullerene complexes with antitumor drugs in chemotherapy. *Biotechnol. acta*. 2014, V. 7, P. 9–20. (In Ukrainian).
5. Liu J. H., Cao L., Luo P. G., Yang S. T., Lu F., Wang H., Meziani M. J., Haque S. A., Liu Y., Lacher S., Sun Y. P. Fullerene-conjugated doxorubicin in cells. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2010, V. 2, P. 1384–1389.
6. Evstigneev M. P., Buchelnikov A. S., Voronin D. P., Rubin Yu. V., Belous L. F., Prylutsky Yu. I., Ritter U. Complexation of C₆₀ fullerene with aromatic drugs. *Chem. Phys. Chem.* 2013, V. 14, P. 568–578.
7. Buchelnikov A. S., Voronin D. P., Kostjukov V. V., Deryabina T. A., Khrapatii S. V., Prylutsky Yu. I., Ritter U., Evstigneev M. P. Complexation of aromatic drugs with single-walled carbon nanotubes. *J. Nanopart. Res.* 2014, V. 16, P. 2472–14.
8. Panchuk R. R., Prylutska S. V., Chumak V. V., Skorokhyd N. R., Lehka L. V., Evstigneev M. P., Prylutsky Yu. I., Berger W., Heffeter P., Scharff P., Ritter U., Stoika R. S. Application of C₆₀ fullerene–doxorubicin complex for tumor cell treatment *in vitro* and *in vivo*. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2015, V. 11, P. 1139–1152.

9. Zabolotnyi M. A., Momot A. I., Dovbeshko G. I., Gnatyuk E. P., Solyanyk G. I., Dmytrenko O. P., Kulish N. P., Fedina K. V. Modification of alkaloid structure in the conium drug with fullerenes C₆₀. *Ukr. J. Phys.* 2012, V. 57, P. 739–745.
10. Zakharian T. Y., Sereshev A. A fullerene paclitaxel chemotherapeutic: Synthesis, characterization and study of biological activity in tissue culture. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, V. 127, P. 12508–12509.
11. Orel V., Shevchenko A., Romanov A., Tselepi M., Mitrelias T., Barnes C. H. W., Burlaka A., Lukin S., Shchepotin I. Magnetic properties and antitumor effect of nanocomplexes of iron oxide and doxorubicin. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 2015, V. 11, P. 47–55.
12. Suzdalev I. P. Nanotechnology: Physics and chemistry of nanoclusters, nanostructures and nanomaterials. *Moskva: KomKniga.* 2006, 592 p. (In Russian).
13. Vlaikov G. G., Barabash M. Yu., Zabolotnyi M. A., Gryn'ko D. O., Barabash Yu. M., Kunytska L. Yu. Formation of nanostructures by template synthesis. *Kyiv: TC NASU.* 2010, 230 p.
14. Scharff P., Ritter U., Matyshevska O. P., Prylutskyy Yu. I., Grynyuk I. I., Golub A. A., Prylutskyy Yu. I., Burlaka A. P. Therapeutic reactive oxygen generation. *Tumori.* 2008, V. 94, P. 278–283.
15. Li Xu Li, Liu C., Xiang W., Chen Hu, Qin X., Huang X. Advances in the study of oxyresveratrol. *Int. J. Pharmacol.* 2014, V. 10, P. 44–54.
16. Babii O., Afonin S., Berditsch M., Reifßer S., Mykhailiuk P. K., Kubyshkin V. S., Steinbrecher T., Ulrich A. S., Komarov I. V. Controlling biological activity with light: diarylethene-containing cyclic peptidomimetics. *Angewandte Chem.* 2014, V. 53, P. 3392–3395.

ИММОБИЛИЗАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА НАНОЧАСТИЦАХ

Ю. И. Прилуцкий¹, М. А. Заболотный¹,
Г. И. Соляник², Л. М. Киркилевская³

¹Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Украина

²Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, Киев

³Национальный медицинский университет НАМНУ, Киев, Украина

E-mail: prylut@ukr.net

Проанализированы данные литературы и результаты собственных исследований авторов, касающиеся иммобилизации традиционных противоопухолевых препаратов на наночастицах (например, путем нековалентного связывания, физической адсорбции) с целью направленной доставки этих противоопухолевых агентов и повышения эффективности их терапевтического действия. Рассмотрены физические аспекты этих частиц (например, эффект размера, удельная поверхностная энергия), которые должны быть учтены для достижения их биосовместимости с клетками и тканями организма. Установлено, что облучение различной природы (например, световое, низкоэнергетическое электронное) может быть также использовано для перевода молекул лекарственных препаратов в метастабильное состояние с последующей их конверсией в состояние с повышенной фармакологической активностью в условиях иммобилизации на наночастицах.

Ключевые слова: противоопухолевые препараты, наночастицы, иммобилизация.

IMMOBILIZATION OF ANTITUMOR DRUGS ON NANOPARTICLES

Yu. I. Prylutskyy¹, M. A. Zabolotnyy¹,
G. I. Solyanyk², L. M. Kirkilevskaya³

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine

²Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

³National Medical University of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

E-mail: prylut@ukr.net

Literature data and the results of the authors regarding the immobilization of traditional anticancer drugs on nanoparticles (e.g., by use of non-covalent binding, physical adsorption) with the aim of the targeted delivery of these anticancer agents and enhance their therapeutic actions have been analyzed. The physical aspects of these particles (e.g., size effect, specific surface energy), which should be taken into account for achieving their biocompatibility with the cells and tissues of the body have been discussed. It was indicated that irradiation of different nature (e.g., light, low energy electrons) can also be used to transfer molecules of medicinals into a metastable state with their subsequent conversion into a state with increased pharmacological activity in immobilization on nanoparticles.

Key words: anticancer drugs, nanoparticles, immobilization.