УДК 616-006.04:616-08:537.622.4

В. С. Мосієнко[1], Н. Ф. Кущевська[2], А. П. Бурлака[1], В. О. Шляховенко[1], С. М. Лукін[1], Л. К. Куртсеїтов[3], О. В. Карнаушенко[1], А. В. Вербиненко[1]

Дослідження протипухлинних властивостей феромагнітних наночастинок оксиду заліза та їхніх композитів на перещеплених пухлинах у мишей

[1]Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України, м. Київ
[2]Міжнародний університет розвитку людини «Україна», м. Київ
[3]Головний військовий клінічний госпіталь, м. Київ

Ключові слова: протипухлинні властивості, феромагнітні наночастинки оксиду заліза, асцитний лімфолейкоз

У зв'язку з унікальними хімічними, фізичними, біологічними та фармакологічними властивостями наночастинок, багато вчених світу почали широко досліджувати наноматеріали різного походження та розробляти нові нанотехнології [1–4]. Науковий пошук спрямований на вивчення впливу наночастинок на біологічні об'єкти всіх рівнів живого від молекулярного до цілісного організму. Застосування сучасних нанотехнологій дає можливість отримати якісно нові лікарські препарати, підвищити ефективність лікування багатьох захворювань, у тому числі злоякісних пухлин [5–7]. Американський національний інститут здоров'я включив наномедицину в п'ятірку найпріоритетніших галузей медицини XXI століття. Учені Інституту вважають, що наночастинки та нанотехнології допоможуть успішно лікувати пацієнтів з різними формами онкологічних захворювань [8–10].

Бурхливий розвиток нанотехнологій у світі призвів до виникнення конвергентних технологій та синергетичних комбінацій головних галузей науки та техніки (N-nano-, B-bio-, I-info, C-cogno-) технології [11–14].

Металеві наночастинки та утворені ними нанокомпозити досліджені в медицині найбільше. Це наночастинки заліза, золота, міді, платини та інших металів. Новий клас органічних кластерних сполук, наночастинки на основі оксиду заліза, виявляють оригінальні фармакологічні властивості. Вони ефективно діють при лікуванні вірусних і пухлинних захворювань, анемії та імунодефіцитних станів організму.

Сьогодні існує нагальна потреба у вивченні фармакологічних та токсикологічних властивостей наночастинок заліза, дослідженні їхньої протипухлинної активності та побічних дій. Феромагнітні наночастинки заліза проникають крізь клітинні мембрани та гематоенцефалічний бар'єр і накопичуються в клітинах різних органів і тканин [15]. R. Elliott та співавт. [16] вважають, що головними проблемами досліджень в онкології XXI століття є вивчення обміну заліза в тканинах, порушення мітохондріального дихання в злоякісних клітинах та імуносупресивного стану хворих з пухлинною хворобою.

Феромагнітні наночастинки заліза викликають оксидативний стрес та запалення, що призводить до епігеномних і геномних змін у клітинах, які знаходяться в процесі поділу. Наночастинки заліза можуть блокувати реплікацію ДНК, викликати її метилювання, що призводить до зміни функціонування генів [17, 18]. Оксидативний стрес може змінювати шляхи внутрішньоклітинної передачі сигналів, включаючи фактор NF-kB. При пошкодженні ДНК наночастинками заліза можуть

© Колектив авторів, 2015

активуватись гени пухлинної супресії, як, наприклад, p-53, та запускатись механізми апоптозу, або навпаки, цей процес може зупинятись [19]. Феромагнітні наночастинки заліза утворюють пероксид водню, який є рушієм генерування високореактивних гідроксильних радикалів, продуктів перекисного окиснення ліпідів, ушкодження білків та нуклеїнових кислот. Збільшення концентрації заліза та метаболітів перекисного окиснення активують поліаміноксидазу, яка дезамінує (окислює) поліаміни та їхні прекурсори, що призводить до утворення високотоксичних альдегідів, які можуть пригнічувати ріст злоякісних клітин [20].

Таким чином, дослідження та впровадження в практику наночастинок та нанотехнологій зумовлюють швидку конвергенцію інших наук і технологій при вирішенні таких надскладних завдань, як діагностика, профілактика, лікування та реабілітація пухлинної хвороби.

Мета дослідження – вивчення впливу різних доз феромагнітних наночастинок оксиду заліза (ФНОЗ) та їхніх композитів у комбінації з інгібіторами синтезу поліамінів на ріст лімфолейкозу мишей L1210 та асцитної карциноми Ерліха.

Матеріали та методи. Експерименти проведені на 300 нелінійних і лінійних мишах CDF1 і BDF1 обох статей масою 17–23 г, розводки віварію Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України, яким після двотижневого карантину перещеплювали за стандартними методиками лімфолейкоз L1210 та асцитну карциному Ерліха. У черевну порожнину вводили по 300–500 тис. лейкозних клітин або клітин карциноми Ерліха в 0,2 мл стерильного фізіологічного розчину натрію хлориду. Пухлинні штами були отримані з клітинного банку ліній з тканин людини та тварин Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України.

Дослідження проводили відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [21].

Феромагнітні наночастинки оксиду заліза були отримані Н. Ф. Кущевською за оригінальною методикою в співвідношенні 40 % Fe_2O_3 + 60 % Fe_3O_4 [8, 15]. Протилейкозну дію ФНОЗ оцінювали за динамікою росту лімфолейкозних клітин в асцитній суспензії, за її об'ємом, динамікою росту ваги тварин та середньою тривалістю життя мишей. Основні результати досліджень аналізували з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. З даних літератури відомо [17, 18], що більшість дослідників мало уваги звертають на дію самих феромагнітних наночастинок заліза й вивчають їх, в основному, як носії для конструювання нових лікарських засобів на базі вже відомих препаратів, з метою їхнього швидкого цільового транспортування та глибокого проникнення в патологічне вогнище чи пролонгування їхньої дії для підвищення протипухлинного або протизапального ефекту та зменшення побічних ускладнень.

При вивченні протипухлинної активності ФНОЗ ми застосовували десяту та соту дози від LD_{50} (8,41 г/кг маси тіла мишей), які вводили 3-разово перорально в об'ємі 0,3 мл дистильованої води кожного дня в профілактичному варіанті за три доби до перещеплення асцитної форми карциноми Ерліха.

Результатами профілактичного досліду виявлено, що темп росту асцитних ракових клітин протягом перших двох тижнів був найменшим у групі мишей, які отримували ФНОЗ у дозі 16 та 160 мг/мишу, і за перший тиждень він складав у середньому (0,10 ± 0,04) г, за другий – (1,20 ± 0,80) г. У контрольній групі мишей за цей період маса тварин збільшувалася в середньому на (1,9 ± 0,6) г та на (2,1 ± 0,6) г відповідно. У другій групі приріст ваги мишей мав тенденцію до збільшення, але він був нижчий, ніж у контрольній групі. Щодо середньої тривалості життя (СТЖ), то виявилося, що найбільшою вона була в мишей, які отримували ФНОЗ у дозі 16 мг/мишу і складала (27,8 ± 2,4) доби, порівняно з контрольною групою мишей, де СТЖ була (24,1 ± 2,7) доби. СТЖ в іншій піддослідній групі мишей мала тільки тенденцію до подовження. Слід зауважи-

ти, що жодна з таких великих доз, уведених мишам у профілактичному режимі, не призводила до стимуляції росту асцитної карциноми Ерліха.

У зв'язку з труднощами приготування розчину ФНОЗ у низьких дозах, оскільки частинки заліза не розчиняються у воді та спирті й збиваються в кластерні скопичення, для отримання рівномірної суспензії використовували наночастинки кремнію (препарат Силард, розроблений Інститутом хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України за нашої участі). В інших дослідах для отримання рівномірної суспензії додавали сахарозу, бентоніт, фулерен C_{60} («Вода життя») у певних пропорціях. У дослідах застосовували також інгібітори синтезу поліамінів дифторметилорнітин (ДФМО) та метилгліоксаль-біс-гуанідилгідразон (МГБГ), які блокують синтез поліамінів на різних етапах метаболізму.

ФНОЗ та їх композити вводили перорально в об'ємі 0,3 мл водної суспензії щоденно в кількості 10–12 уведень на курс, починаючи з наступної доби після перещеплення лімфолейкозних клітин L1210.

У дослід взято 50 мишей-самиць лінії CDF1. Їм перещеплювали лімфолейкозні клітини L1210, після чого розподіляли на 5 груп по 10 мишей у кожній. I група – контрольна, II група – тварини, яким щоденно вводили перорально композит ФНОЗ (5 мкг + 250 мкг SiO_2) на одну мишу в об'ємі 0,2 мл дистильованої води в кількості 10 уведень; III група – тварини, яким вводили композит ФНОЗ 50 мкг на одну мишу за вище описаною схемою; IV група – тварини, яким вводили композит ФНОЗ 500 мкг на одну мишу за такою самою схемою; V група – тварини, яким вводили ФНОЗ 50 мкг на одну мишу без оксиду кремнію.

Найефективнішим виявився композит ФНОЗ (50 мкг на одну мишу) з оксидом кремнію та один ФНОЗ (50 мкг), середня тривалість життя мишей складала (18,5 ± 0,3) доби та (18,3 ± 0,5) доби відповідно. У другій і четвертій групі тварин середня тривалість життя мало відрізнялася від мишей контрольної групи, яка складала (17,0 ± 0,5) доби (рис. 1).

При подальшому вивченні впливу ФНОЗ у дозі 50 мкг + 250 мкг бентоніту на одну мишу та ФНОЗ у такій самій дозі плюс 500 мкг сахарози виявилось, що композити з ФНОЗ по-різному впливали на середню тривалість життя порівняно з групою мишей, які отримували один ФНОЗ і складала відповідно (18,3 ± 0,6) доби, (18,0 ± 0,5) доби та (17,4 ± 0,4) доби, у контрольній групі вона складала (17,1 ± 0,5) доби (рис. 2).

При аналізі динаміки маси тіла тварин було показано, що вона змінюється хвилеподібно з найменшими змінами в групі, яка отримувала ФНОЗ з бентонітом.

У наступному досліді вивчали вплив ФНОЗ у дозі 50 мкг/мишу на лімфолейкоз L1210 разом із фулереном C_{60} («Вода життя»), який був запропонований Г. В. Андрієвським як БАД [22]. Розчин фулерену C_{60}, за даними автора, структурує воду, яка становиться подібною до структури води нормальних тканин організму людини. Цей розчин нормалізує обмінні процеси в клітинах організму, особливо при різних патологічних станах, має антиоксидантні, протиза-

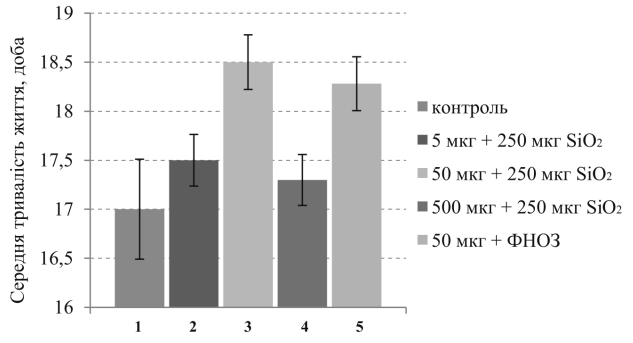


Рис. 1. Середня тривалість життя мишей з перещепленим лімфолейкозом L1210 при лікуванні феромагнітними наночастинками оксиду заліза та його композитом з SiO_2 у різних дозах

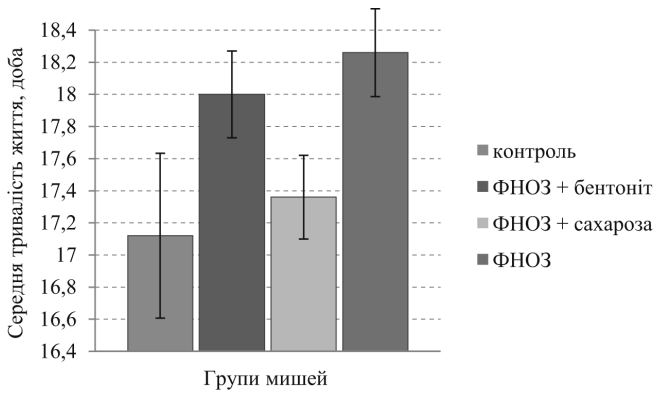


Рис. 2. Середня тривалість життя мишей з перещепленим лімфолейкозом L1210 при лікуванні феромагнітними наночастинками оксиду заліза в дозі 50 мкг на одну мишу та їхніх композитів з бентонітом і сахарозою

пальні та протипухлинні властивості. Гідратований розчин фулерену C_{60} запатентований у Російській Федерації як харчова добавка. Фулерен C_{60} вводили мишам перорально вранці й наприкінці робочого дня щоденно в об'ємі 0,7 мл у кількості 10 уведень через 30 хв після введення ФНОЗ. Іншим групам мишей з перещепленим лімфолейкозом вводили ДФМО через один день у черевну порожнину в дозі 16 мг/мишу в кількості 6 ін'єкцій або МГБГ у дозі 0,2 мл/мишу за такою самою схемою. На 9 добу після перещеплення лімфолейкозу в 3 мишей з 10 у кожній групі забирали всю асцитну рідину з черевної порожнини, печінку, нирки, кров, лімфолейкозні клітини для досліджень на спектрометрі ЕПР, а також тонкий і товстий кишківник для визначення мітотичного індексу клітин епітелію цих органів.

При аналізі досліду виявилось, що об'єм асцитної рідини у мишей з лімфолейкозом був найбільшим у групі тварин, які отримували фулерен C_{60}, і складав у середньому 9,3 мл порівняно з 8,3 мл у контрольній групі мишей. В інших групах мишей об'єм асцитної рідини був меншим ніж у контрольній групі. Кількість лімфолейкозних клітин найбільшою була в контрольній групі мишей та в групі тварин, які отримували фулерен C_{60} і складала в середньому $1385 \cdot 10^6$ та $1431 \cdot 10^6$, а найменша – у групах мишей, які отримували ДФМО, ФНОЗ, МГБГ, і складала в середньому відповідно $550 \cdot 10^6$, $977 \cdot 10^6$, $977 \cdot 10^6$ клітин. У групі мишей, які отримували ФНОЗ і фулерен C_{60}, кількість лейкозних клітин мало чим відрізнялася від показників у контрольній групі.

Маса тіла мишей у динаміці змінювалася по-різному. Різниця між вихідною та кінцевою масою тіла мишей при лікуванні тільки ФНОЗ складала 0,38 г, найбільший приріст маси тіла мишей був у групі, яка отримувала один ДФМО та фулерен C_{60}, і складав 1,10 г та 0,62 г відповідно. Найменший приріст ваги був у групі мишей, які отримували МГБГ, і в тварин контрольної групи був негативним відповідно –0,88 г і –0,2 г (рис. 3).

Різниця між вихідною та кінцевою масою тіла мишей корелювала з об'ємом асцитної рідини лімфолейкозу L1210 в окремих групах мишей. Щодо різниці маси тіла тварин, які отримували МГБГ, і в контрольній групі, то вона виявилась від'ємною, хоча об'єм асцитної рідини в мишей цих груп був набагато більшим, ніж в інших піддослідних групах. Це говорить про те, що токсичний вплив лімфолейкозних клітин та модулятора поліамінів МГБГ на організм мишей був значно більшим, ніж у групах тварин, які отримували наночастинки оксиду заліза та фулерен C_{60}, і що ці наночастинки зменшують або нейтралізують цей негативний вплив, і таким чином підвищують протипухлинну резистентність організму.

Середня тривалість життя мишей з лімфолейкозом L1210 виявилася найбільшою в групі тварин, які отримували лише ФНОЗ, і складала (19,9 ± 1,3) доби (10,5 %) та в групі мишей, які отримували ФНОЗ + ДФМО, де вона

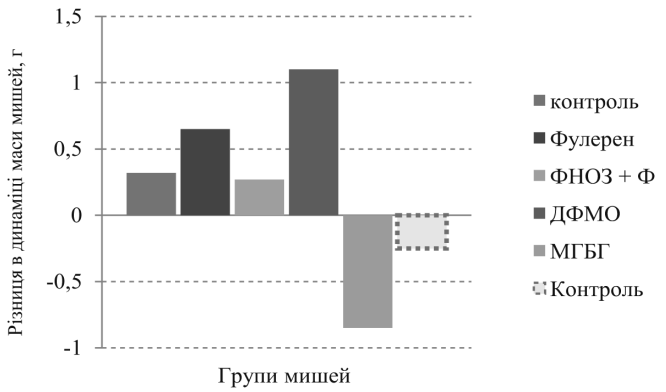


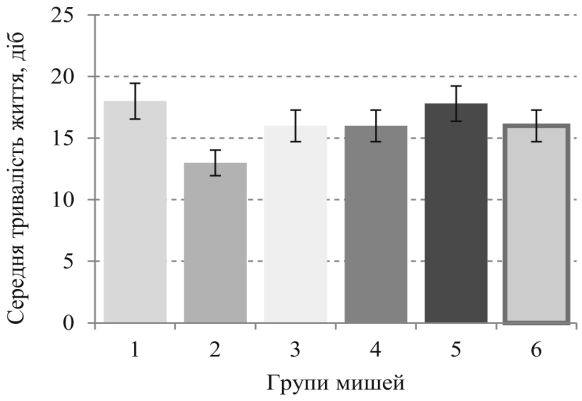
Рис. 3. Різниця ваги тіла мишей з лімфолейкозом L1210 між вихідними та кінцевими даними маси тіла мишей при лікуванні феромагнітними наночастинками оксиду заліза, фулереном С60, їхнім композитом, а також модуляторами обміну поліамінів

була (18,6 ± 1,6) доби, порівняно з середньою тривалістю життя контрольних мишей – (17,0 ± 1,4) доби, а найменша тривалість життя виявилася в групі мишей, які отримували тільки фулерен C_{60} і самостійно МГБГ, і складала в середньому (13,6 ± 1,2) доби та (17,1 ± 1,4) доби відповідно (рис. 4).

Методом ЕПР вивчали вплив різних доз ФНОЗ на активність FeS- білків – N-2 мітохондрій, активність цитохрому Р-450, генерування супероксидних та NO-радикалів у нирках, печінці, нейтрофілах периферичної крові та лімфолейкозних клітинах L1210 *in vivo*, використовуючи технологію спінового уловлювача за допомогою комп'ютеризованого радіоспектрометра ЕПР РЕ 1307. Як відомо [23], значне зростання рівнів генерування радикалів кисню в лейкозних клітинах призводить до підвищення рівня їхньої загибелі.

При курсовому лікуванні ФНОЗ виявилося, що наночастинки оксиду заліза нормалізують транспорт електронів у мітохондріях, активують mNOS, покращують окисне фосфорилювання та знижують рівень супероксидних радикалів. Показано, що ФНОЗ також знижують рівень NO-радикалів у лейкозних клітинах, а це призводить до зменшення темпу їхнього росту та нормалізує активність у печінці цитохрому Р-450.

Отже, узагальнюючи отримані результати досліджень за ЕПР-спектрограмами, зроблено висновок, що ФНОЗ діють на енергетичний потенціал мітохондрій та кисневий обмін



1 – феромагнітні наночастинки оксиду заліза; 2 – фулерен C_{60}; 3 – феромагнітні наночастинки оксиду заліза + фулерен C_{60}; 4 – контроль; 5 – дифторметилорнітин + феромагнітні наночастинки оксиду заліза; 6 –метилгліоксаль-біс-гуаніділгідразон

Рис. 4. Середня тривалість життя мишей з перещепленим асцитним лімфолейкозом L1210 при лікуванні феромагнітними наночастинками оксиду заліза в дозі 50 мкг на мишу та композитом фулереном C_{60}, у комбінації з дифторметилорнітином і метилгліоксаль-біс-гуаніділгідразоном

лейкозних і нормальних клітин та нейтрофілів периферичної крові організму, підвищують детоксикуючу активність паренхіматозних органів (у першу чергу, печінки), змінюють рівень NO і, таким чином, зменшують імуносупресивність і в цілому підвищують протипухлинну резистентність організму.

У зв'язку з тим, що організм з пухлиною знаходиться в імуносупресивному стані [24, 25], нами було досліджено вплив ФНОЗ на імунні механізми мишей з лімфолейкозом L1210. Відомо, що майже 70 % імунних клітин знаходиться в тонкому та товстому кишківниках, а ФНОЗ вводили саме через шлунково-кишковий тракт.

Нами було проведено дослідження мітотичної активності епітелію тонкого кишківника та печінки в мишей під дією курсової дози ФНОЗ та їхніх композитів. Мітотичний індекс (МІ, %) розраховували за формулою:

$$\text{МІ} = \frac{\text{контроль} - \text{дослід}}{\text{контроль}} \cdot 100$$

Отримані результати свідчать, що МІ у тонкому кишківнику мишей з лімфолейкозом L1210 підвищувався в досліджуваних групах по-різному: найбільшим він виявився в групі мишей, які отримували ФНОЗ + фулерен C_{60}, нижчий рівень цього показника порівняно з контрольними тваринами виявився в групі мишей, яким вводили один фулерен C_{60} чи ФНОЗ (рис. 5, таблиця).

Приведені вище дані свідчать про наявність впливу на мітотичну активність епітелію тонкого кишківника досліджуваних сполук, особливо при

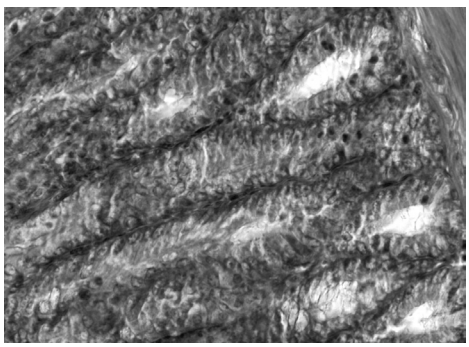


Рис. 5 Підвищення мітотичної активності в криптах тонкого кишківника при застосуванні феромагнітних наночастинок оксиду заліза + фулерен C_{60}. Гематоксилін- еозин. Зб. × 200.

застосуванні ФНОЗ + фулерен C_{60}, а це значить, що імунні механізми активуються під дією ФНОЗ та їхнього композиту. Тим більше, що проведені гістологічні дослідження печінки мишей у вищеназваних групах виявили активацію клітин ретикулоендотеліальної системи та екстрамедулярного кровотворення, що свідчить про наявність імунних перебудов в органах і системах піддослідних тварин. Найбільший ступінь вираженості цього показника був у печінці групи мишей, яким вводили тільки ФНОЗ.

У наступному досліді при дослідженні впливу малих доз ФНОЗ, 4 та 20 мкг/мишу (11 введень), уведених перорально мишам з лімфолейкозом L1210 на наступну добу після перещеплення, були отримані найкращі терапевтичні результати. Найбільша СТЖ виявилася в групі мишей, які отримували 4 мкг/мишу ФНОЗ, і складала (19,0 ± 2,1) доби порівняно з контрольною

Таблиця

Мітотичний індекс епітелію тонкого кишківника мишей після курсового лікування феромагнітними наночастинками оксиду заліза, фулереном C_{60} та їхнім композитом

Показник	Група тварин			
	Вода дистильована (контроль)	Фулерен C_{60}	Феромагнітні наночастинки оксиду заліза + фулерен C_{60}	Феромагнітні наночастинки оксиду заліза
МІ, ‰	27,80 ± 4,25	46,30 ± 5,54*	57,40 ± 5,72*	39,20 ± 1,66
Збільшення мітотичної активності, %	-	66,6	106,5	14

*Примітка. *$p \le 0,05$ – вірогідно відносно контролю.*

групою мишей, де СТЖ була (14,8 ± 1,4) доби. Така доза виявилася найефективнішою й статистично значимо ($P < 0,05$) подовжувала середню тривалість життя мишей з лімфолейкозом L1012.

Таким чином, було встановлено, що феромагнітні наночастинки оксиду заліза при пероральному введенні в малих дозах (2–50 мкг/мишу) затримують ріст асцитних лейкозних клітин L1210, зменшують об'єм асцитної рідини та подовжують середню тривалість життя мишей на 7–28,0 % залежно від отриманої дози. Для одержання рівномірної суспензії ФНОЗ були створені наступні композити на основі: SiO_2 (препарат Силлард), бентоніт, сахароза, фулерен C_{60}, які по-різному впливали на протилейкозну дію ФНОЗ. У терапевтичних дослідах показано, що фулерен C_{60} стимулює ріст лейкозних клітин, наночастинки SiO_2 і бентоніт суттєво не впливають на ріст лейкозних клітин і суттєво не подовжують життя мишей порівняно з контрольними тваринами. Зроблено висновок, що використання наночастинок заліза як транспортного, цільового засобу, мабуть, не завжди може тільки підсилювати протипухлинну активність, але може виявляти й зворотний негативний ефект. Лікування ФНОЗ у комбінації з інгібіторами поліамінів ДФМО і МГБГ мишей з лімфолейкозом L1210 також суттєво не збільшувало тривалість їхнього життя порівняно з одним ФНОЗ.

При вивченні механізмів дії методом ЕПР-спектроскопії було встановлено, що ФНОЗ підсилює транспорт електронів у мітохондріях лейкозних і нормальних клітин, причому більше виражена дія ФНОЗ була в злоякісних клітинах, що сприяло зниженню рівня супероксидних радикалів. При цьому в мітохондріях клітин знижується рівень NO-радикалів. Наночастинки заліза підвищують майже в два рази активність цитохрому Р-450 печінки, що збільшує протипухлинну резистентність організму.

Оскільки значна кількість імунних клітин знаходиться в тонкому кишківнику, нами досліджено мітотичний індекс епітелію тонкого кишківника. Показано, що під дією ФНОЗ та його композитів статистично значимо підвищується мітотичний індекс, а це говорить, що ФНОЗ впливає не тільки на кисневий обмін, а й підвищує захисні імунні механізми організму з пухлиною.

Отримані позитивні дані в терапевтичних дослідах на перещепленому лімфолейкозі L1210 дають підстави стверджувати про перспективність подальших досліджень, які, вірогідно, пов'язані з циторегулюючими механізмами впливу ФНОЗ на злоякісні клітини.

Висновки

1. При курсовому пероральному введенні ФНОЗ мишам з лімфолейкозом L1210 найбільший протипухлинний ефект спостерігали при застосуванні доз від 2 до 50 мкг/тварину. Високі дози не викликали достовірно значимої протилейкозної дії в мишей з перещепленим лімфолейкозом L1210.

2. При лікуванні ФНОЗ та їхніми композитами в комбінації з інгібіторами синтезу поліамінів спостерігали як позитивний, так і негативний протипухлинний ефект. Усі використані в дослідах композити, за виключенням Силарду, не підвищували протилейкозну дію ФНОЗ відносно штаму L1210.

3. При дії феромагнітних наночастинок оксиду заліза підвищуються енергетичні та імунологічні показники організму з пухлиною, які призводять до затримки росту перещеплених лейкозних клітин у мишей.

1. *Гусев А. Й.* Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. 2-е изд. исправ. / А. Й. Гусев.– М.:Физматмет, 2007.– 416 с.
2. Наноматериалы и нанокомпозиты в медицине, биологии, экологии. Под ред. А. Я. Шпак, В. Ф. Чехун, составители: П. П. Горбин, В. В. Туров. – К. : Наукова думка, 2011.– 444 с.
3. *Шимановский Н. Я.* Нанотехнологии в современной фармакологии / Шимановский Н. Я. // Межд. мед. журнал. – 2009. – № 1. – С. 131–135.
4. *Sahoo S.* The presrnt and future of nanotechnology in human health care / Sahoo S. K., Parveen S., Panda Z. Z. // Nanomedicine. – 2007. – V. 3, №1, – P. 20–31.
5. *Рыбалкина М.* Нанотехнология для всех / Рыбалкина М. – М. : Nanotechnology News Network, 2005. – 444 с.

6. *Чекман І. С.* Нанотехнологія: вплив наночастинок на клітину / Чекман І. С., Говоруха М. О., Дорогинская А. М. // Укр. Мед. часопис. – 2011. – № 1. – С. 30–35.
7. *Ferrari M*. Cancer nanotechnology opportunities and challenges / Ferrari M. // Nat.Rev.Cancer. – 2005. – № 3. – P. 161–171.
8. *Кущевская Н.* Наноразмерные порошки ферромагнетиков, полученных термическим способом и возможные пути биомедицинского назначения / Кущевская Н. // Порошк. метал. – 2006. – № 7/8. – С. 116–121.
9. Nanoparticles human health hazard and regulation / Seaton A., Tran L., Aitken R. [et al] // J. R. Soc. Interface – 2000. – № 7. – P. 119–129.
10. *Zlatnic E. Y.* Antitumor effect of metallic nanoparticles / Zlatnic E. Y., Peredrava L. V., Zakora Y. I. // Exp. Oncol. – 2010. – № 32 (Suppl.) – P. 85.
11. *Прайда В.* Феномен NBIC – конвергенции. Реальность и ожидание / Прайда В., Медведева Д. А. // Философские науки. – 2008. – № 1. – С. 97–117.
12. *Roco M. C*. Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine / Roco M. C. // Curr. Drin. Biotechnol. – 2003. – № 14.– P. 337–346.
13. *Чекман І. С.* Конвергентні технології – нанобіомедичний аспект / І. С. Чекман, Т. Ю. Небесна, А. М. Дорошенко // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 3/4. – С. 25–27.
14. Converging tehnologics, shifting bounclaries. / Swierstra T., Boenink M., Wolhout B., van Est R.// Nanothics. – 2009. – № 3 – P. 213–216.
15. Фізико-хімічні, фармако-токсикологічні та протипухлинні властивості феромагнітних наночастинок заліза (Експериментальні дослідження) / В. С. Мосієнко, Н. Ф. Кущевська, А. П. Бурлака [та ін.] // Онкологія. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 13–18.
16. Cancer: Tumor Iron Metabolism, Mitochondrial Dysfunction and Tumor Immunosuppression; «A Tight Partnership – Was Warburg Correct?» / Robert I. Elliott, Jonathan F. // Head.Journal of Cancer Therapy. – 2012. –№ 3. – С. 278–311.
17. Free radicals metalls and antioxidants in oxidative strees induced cancer / Valco M., Rhodes C. J., Moncol J. [et al.] // Chem. Biol. Interact. – 2006. – № 1. – P. 1–40.
18. Inflammatory properties of iron-containing carbon nanoparticles / Waldman W. J., Kristovich R., Knigt D. [et al.] // Chem. Res. Tocsicol. – 2007. – № 8. – P. 1149–1154.
19. Cancer p53 guardian of the genome / Lane D. P. // Nature. – 1992. – № 638. – P. 15–16.
20. *Tipnis U. R*. Diferential induction of poliamine oxidase activity in liver and heart of iron – overloaded rats. J. tocsic. environment / U. R. Tipnis, J. Y. He, M .F. Khan // Health. – 1997. – V. 51, № 3. – P. 235–244.
21. *Добреля Н. В*. Розвиток європейського законодавства в сфері використання тварин у наукових експериментах / Н. В. Добреля, Є. В. Стрелков, Т. А. Бухтіарова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014.– № 2. – С. 88–90.
22. Изучение противоопухолевого действия коллоидных растворов фуллеренов / И. С. Буренин, Н. И. Полянская, Иалуева, Г. В. Андриевский // Рос. биотерап. журнал. – 2003. – № 1. – С. 16–18.
23. *Бурлака А. П.* Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі / Бурлака А. П., Сидорик Є. П. – К. : Наукова думка, 2006. – 228 с.
24. Биологические методы лечения онкологических заболеваний. Под ред. Т. Де Вито [и др.]. – М. : Медицина, 2002. – 918 с.
25. Биотерапия опухолевой болезни / В. С. Мосиенко, В. А. Шляховенко, Ю. В. Яниш [и др.] // Лучевая диаг. Лучевая терапия. – 2013. – № 2–3. – С. 76–87.

В. С. Мосієнко, Н. Ф.Кущевська, А. П. Бурлака, В. О. Шляховенко, С. М. Лукін, Л. К. Куртсеїтов, О. В. Карнаушенко, А. В. Вербиненко

Дослідження протипухлинних властивостей феромагнітних наночастинок оксиду заліза та їхніх композитів на перещеплених пухлинах у мишей

Феромагнітні наночастинки оксиду заліза (ФНОЗ) у зв'язку з унікальними фармакологічними властивостями широко вивчаються для отримання якісно нових лікарських препаратів, у тому числі для лікування злоякісних пухлин.

Мета дослідження – вивчення впливу різних доз ФНОЗ та їхніх композитів у комбінації з інгібіторами синтезу поліамінів на ріст лімфоїдної лейкемії L1210 та асцитної карциноми Ерліха в мишей.

У терапевтичних і профілактичних дослідах вивчено вплив різних доз ФНОЗ, їхніх композитів та інгібіторів синтезу поліамінів дифторметилорнітину та метилгліоксаль-біс-гуанідилгідразону на ріст асцитного перещепленого лімфолейкозу L1210 та асцитної карциноми Ерліха в мишей.

Показано, що ФНОЗ у терапевтичних дозах 2–50 мкг/мишу (LD_{50} – 8,41 г/кг маси) при пероральному введенні виявилися найефективнішими для цих штамів. Середня тривалість життя мишей, які отримували ФНОЗ та їхні композити залежала від дози, схеми та комбінації лікування й була більшою на 7–28 % порівняно з контрольними тваринами. ФНОЗ у комбінації з інгібіторами поліамінів суттєво не збільшували середню тривалість життя мишей з перещепленим лімфолейкозом L1210.

Показано, що ФНОЗ здатні змінювати прооксидантні та оксидантні системи, знижувати окисний фенотип мітохондрій лейкозних клітин і паренхіматозних органів, рівень активних форм цитохрому Р-450 та зменшувати продукування NO-радикалів у мітохондріях клітин. Під дією ФНОЗ та їхніх композитів підвищується мітотичний індекс клітин епітелію тонкого кишківника та печінки, що говорить про зростання протипухлинної резистентності організму.

Встановлено, що при курсовому лікуванні мишей з асцитним лімфолейкозом L1210 ФНОЗ та їхніми композитами можна отримати значний протипухлинний ефект без застосування цитотоксичних протипухлинних препаратів.

Ключові слова: протипухлинні властивості, феромагнітні наночастинки оксиду заліза, асцитний лімфолейкоз

В. С. Мосиенко, Н. Ф. Кущевская, А. П. Бурлака, В. А. Шляховенко, С. Н. Лукин, Л. К. Куртсеитов, Е. В. Карнаушенко, А. В. Вербиненко

Исследования противоопухолевых свойств ферромагнитных наночастиц оксида железа и их композитов на перевивных опухолях у мышей

Ферромагнитные наночастицы оксида железа (ФНОЖ) в связи с уникальными фармакологическими свойствами интенсивно исследуются с целью получения качественно новых лекарственных средств, в том числе противоопухолевых препаратов.

Цель исследования – изучить влияние разных доз ФНОЗ и их композитов в комбинации с ингибиторами синтеза полиаминов на рост лимфоидной лейкемии L1210 и асцитной карциномы Эрлиха у мышей.

Показано, что при пероральном введении наиболее эффективными оказались дозы ФНОЖ от 2 до 50 мкг/мышь (при LD_{50} – 8,41 г/кг). Средняя продолжительность жизни мышей, которых лечили ФНОЖ, зависела от дозы, состава композита, схемы лечения и оказалась на 7–28 % больше по сравнению с контрольными животными. ФНОЖ в комбинации с ингибиторами синтеза полиаминов ДФМО и МГБГ достоверно не увеличивали среднюю продолжительность жизни мышей по сравнению с контрольными животными. Показано, что ФНОЖ влияют на прооксидантные и оксидантные системы, уровень радикалов кислорода, кислородный фенотип митохондрий лейкозных клеток и клеток паренхиматозных органов, повышают уровень активных форм цитохрома Р-450 в печени, снижают продуцирование NO-радикалов в митохондриях клеток. Под действием ФНОЖ и их композитов повышается митотический индекс эпителия тонкого кишечника и печени. В опытах на перевивных асцитных штаммах L1210 и карциноме Эрлиха показано, что при пероральном курсовом введении ФНОЖ и их композитов в низких дозах удалось добиться значительного противоопухолевого эффекта без применения цитотоксических противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: противоопухолевые свойства, ферромагнитные наночастицы оксида железа, асцитный лимфолейкоз

V. S. Mosiyenko, N. F. Kushchevskaya, A. P. Burlaka, V. A. Shlyakhovenko, S. M. Lukin, L. K. Kurtseitov, O. V. Karnaushenko, A. V. Verbynenko

Investigation of anticancer properties of ferromagnetic iron oxide nanoparticles and their composites on transplantable tumors in mice

Ferromagnetic iron oxide nanoparticles (IONP) are widely studied to obtain qualitatively new drugs, and for the treatment of malignant tumors due to the unique pharmacological properties. The aim of the study was to investigate the effect of different doses of ferromagnetic iron oxide nanoparticles and their composites in combination with inhibitors of the polyamine synthesis on the growth of lymphoid leukemia L1210 and ascitic Ehrlich carcinoma in mice.

In therapeutic and prophylactic experiments the effect of different doses of ferromagnetic iron oxide nanoparticles and their composites and inhibitors of polyamine synthesis (DFMO, MGBH) has been studied on the growth of transplanted lymphocytic leukemia L1210 and Ehrlich ascite carcinoma in mice.

It was shown that IONP in doses of 2 to 50 μg/mouse after oral administration were the most effective. The average life span of mice treated with IONP or their composites, depends on dose and treatment regimen and was greater at 7–29 % compared to control animals. IONP in combination with inhibitors of polyamine synthesis does not significantly increased the life expectancy of mice with ascites transplanted lymphocytic leukemia L1210.

The IONP are able to change prooxidative and oxidant system, the level of singlet oxygen, oxidative mitochondrial phenotype of leukemia cells and parenchymal organs, the level of active forms of cytochrome P-450 and reduce NO production in the mitochondria of cells. Under the influence of IONP and their composites mitotic index of epithelial cells of the small intestine and liver increased , indicating the increase in antitumor resistance of the organism.

We prove that the iron nanoparticles and their composites can achieve significant antitumor effect on lymphocytic leukemia L1210 ascites without using of cytotoxic anticancer drugs.

Key words: anticancer properties, ferromagnetic iron oxide nanoparticles, ascite lympholeukemia

Надійшла: 29.12.2014 р.

Контактна особа: Мосієнко Володимир Сергійович, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України, буд. 45, вул. Васильківська, м. Київ, 03022. Тел.: + 38 0 44 259 91 95.