



УДК 615.272:616-006

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ БІОПРЕПАРАТІВ У МЕДИЦИНІ

Студ. І.С. Лещенко, гр. ББТ-16¹
Студ. Д.О. Талащенко, гр. ББТ-16¹
Науковий керівник І.О. Скороход²

¹Київський національний університет технологій та дизайну

²Інститут мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України

Мета і завдання. Представити основні принципи створення нових багатофункціональних наноматеріалів; коротко описати шляхи синтезу цих матеріалів на полімерній (органічній) або мінеральній основі; оцінити біо- та екобезпечність їх використання; продемонструвати ефективність їх застосування у біології та медицині.

Об'єкт та предмет дослідження. Об'єктом дослідження є багатофункціональні наноматеріали. Предмет дослідження – закономірності, біологічні властивості, принципи створення, перспективи використання багатофункціональних наноматеріалів.

Методи та засоби дослідження. В роботі були використані методи порівняння, аналізу, синтезу, узагальнення, абстрагування. Використані методи дозволили в повній мірі забезпечити виконання роботи на високому науковому рівні.

Наукова новизна та / або практичне значення отриманих результатів. Встановлено, що комплексування протипухлинних ліків зі створеними поліфункціональними полімерами, а також органічними і неорганічними наночастинками з утворенням надмолекулярних наноструктур (полімерних міцел, везикул, міжмолекулярних, у тому числі, інтерполіелектролітних комплексів) дозволяє: суттєво підвищити ефективність дії ліків, які ними доставляються, і 10-кратно знизити їх діючу дозу зі збереженням терапевтичного ефекту; значно прискорити адресну доставку ліків у клітини-мішені та ініціювати їх апоптичну загибель; забезпечити долання біологічних бар'єрів, пов'язаних із множинною медикаментозною резистентністю пухлинних клітин; знизити негативні побічні ефекти протипухлинних ліків в організмі (кардіо-, гепато- і нефротоксичність); пролонгувати дію протипухлинних чинників в організмі.

Про практичну значимість представлених досліджень свідчать патенти на винаходи і корисні моделі, виконані міжнародні та українські гранти, а також результати випробування створених матеріалів у науково-дослідних і медичних установах.

Результати дослідження. Створення багатофункціональних наноматеріалів, які ще часто називають «розумними» (smart) матеріалами, без сумніву, є головним пріоритетом у розвитку сучасного фармацевтичного ринку. Серед цих матеріалів найбільшу увагу приділяють: засобам для адресної доставки ліків; створенню лікарських форм, здатних долати біологічні бар'єри в організмі, зокрема множинну медикаментозну резистентність; засобам для генної терапії (доставка ДНК і міРНК в організмі); створенню водорозчинних форм лікарських препаратів; засобам для візуалізації шляхів доставки ліків, а також моніторингу їхньої дії і виведення з організму; засобам для ефективного виявлення специфічних біомолекул-мішеней і клітин-мішеней в організмі (нові методи діагностики, особливо ранньої); засобам для одержання специфічних клітин (особливо, стовбурових); створенню нових трансплантаційних матеріалів.

Першим етапом роботи було проаналізувати можливість використання нових багатофункціональних полімерних наноматеріалів для доставки протипухлинних ліків і нуклеїнових кислот. Запропоновано нові підходи у хімії високомолекулярних сполук, зокрема, синтезовано і поверхнево-активні телехелатні олігомери з кінцевими пероксидними та іншими функціональними фрагментами (ТОП), а також олігопероксиди і олігопероксидні металокомплекси (ОМК) з бічними пероксидними групами та групами аніонного, катіонного і неіонного типів. Однією з її головних цілей є синтез нових функціональних поверхнево-активних олігомерів і полімерів складної архітектури. На їх основі здійснено



реконструювання надмолекулярних структур, міцел, везикул, наночастинок, придатних для адресної доставки ліків і нуклеїнових кислот, реагентів для імунізації, магнітних і люмінесцентних маркерів для мічення клітин ссавців і мікроорганізмів.

Вперше розроблено шляхи керованого синтезу блок-кополімерів із заданою кількістю функціональних полімерних блоків контрольованих довжин та архітектури, що містять кінцеві реакційні фрагменти (пероксидні, епоксидні, карбоксильні, сіланольні та інші).

Другим етапом дослідження було встановлення підвищення ефективності дії протипухлинних ліків на злоякісні клітини, у т.ч. на клітини із множинною медикаментозною резистентністю. Встановлено, що протипухлинний препарат доксорубіцин у комплексі із синтезованим гребенеподібним полімером полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ, функціоналізованим поліетиленгліколем і фосфатидилхоліном, утворює міцели, які забезпечують значно швидшу (10 хв) адресну доставку доксорубіцину в ядро пухлинних клітин-мішеней порівняно з потраплянням туди препарату у вільному стані (1-2 год).

У випадку такої доставки доксорубіцину спостерігається значне зменшення відносного приросту кількості злоякісних клітин ссавців за дози препарату, що у 10 разів нижча за дозу, в якій такий ефект досягається за дії вільного доксорубіцину. Доксорубіцин у складі нанорозмірного міцелярного комплексу швидше та у суттєво нижчій концентрації викликає загибель пухлинних клітин шляхом апоптозу. Це підтверджено результатами цитологічних, електрофоретичних і біохімічних досліджень.

Висновок щодо підвищення ефективності дії доксорубіцину за його доставки у клітини у складі нанорозмірних міцелярних комплексів з розробленим новим функціональним полімером повністю справдився й для доставки нового металовмісного протипухлинного препарату – КР-1019. Крім того, встановлено, що такий міцелярний комплекс запобігає втраті КР-1019 його біологічної активності внаслідок зміни валентності Рутенію у молекулі цієї протипухлинної субстанції. Активна форма КР-1019 зберігається у комплексі навіть після перебування упродовж 24-х годин у середовищі із сироваткою крові.

Про універсальність гребенеподібних полімерів і нанорозмірних міцелярних комплексів свідчить їхня здатність адресно доставляти інші протипухлинні субстанції, зокрема синтетичні похідні 4-тіазолідинонів, ефективно долаючи при цьому різні молекулярні механізми множинної медикаментозної резистентності злоякісних клітин тварин і людини. Показано, що введення мишам із прищепленою лімфою NK/Ly доксорубіцину у складі нанорозмірного міцелярного комплексу у дозі 0,1 мг/кг ваги має ефект, який співмірний з ефектом дії вільного доксорубіцину у дозі 1 мг/кг ваги. При цьому ріст пухлини повністю припиняється і миші залишаються живими. Слід відзначити, що таке лікування не призводило до зниження ваги тварин, характерного для дії вільного доксорубіцину. Доксорубіцин у складі міцелярного комплексу з полі(ВЕР-ко-ГМА)-графт-ПЕГ ефективно діяв і під час хімотерапевтичного лікування мишей з іншою пухлиною - лейкозом L1210.

Висновки. В роботі представлено сучасні принципи створення нових багатофункціональних наноматеріалів, розглянуто шляхи їх синтезу на полімерній (органічній) або мінеральній основі. Нові багатофункціональні матеріали є біо- та екобезпечними та можуть використовуватися для ефективної доставки протипухлинних ліків та нуклеїнових кислот, а також здатні підвищувати ефективність таких препаратів.

Ключові слова. Багатофункціональні наноматеріали, доставка лікарських засобів, злоякісні пухлини.

ЛІТЕРАТУРА

1. http://globalnauka.com/naukova_ukraina/280.html.
2. <http://www.imbg.org.ua/uk/sci/biotech/>.
3. Тодосійчук Т. С. Поліваріантна біотехнологія препаратів-антисептиків на основі мікробних бактеріолізинів : автореф. дис. ... канд. біол. наук : 03.00.20. Київ, 2016. 47 с.
4. <https://pidruchniki.com/68197/meditsina/biopreparati>.
5. http://potatoday.com.ua/news/2016/ukr/article_29