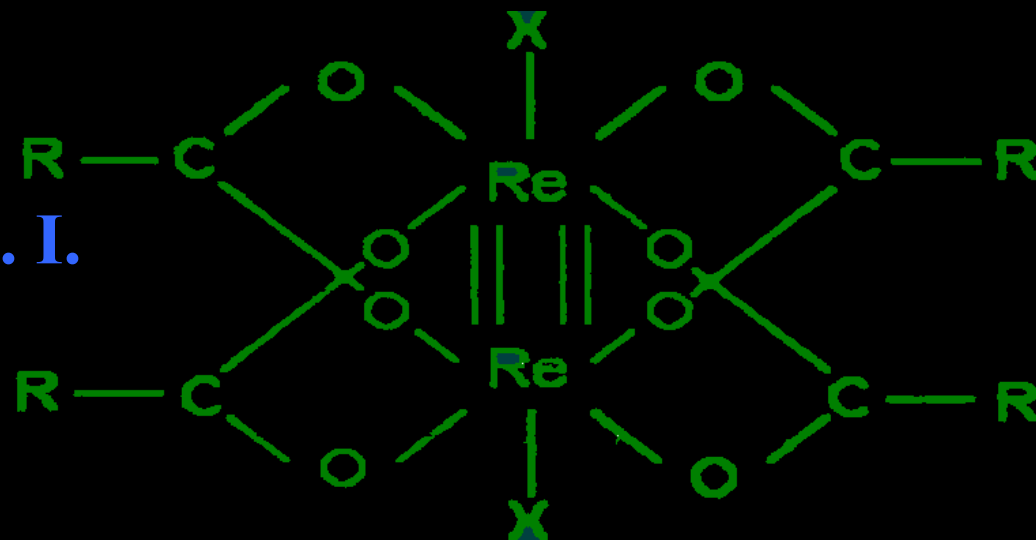


Інноваційний проект
дослідної групи,
проф. д.б.н. Штеменко Н. І.



Використання в медицині наноліпосом і наночасток навантажених протипухлинною системою Реній-Платина

*Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара,
Дніпропетровськ, Україна*

Інноваційний проект дослідної групи, проф. д.б.н. Штеменко Н. І.

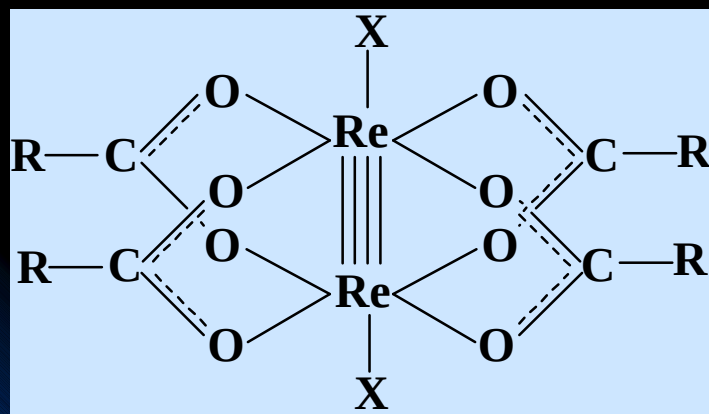
Основною метою проекту є впровадження в практику нової протипухлинної системи Реній-Платина у вигляді наноліпосом і твердих наночастинок, регуляція інтенсивності оксидативного стресу живих організмів та гальмування вільнорадикальних процесів у моделях канцерогенезу із застосуванням наночастинок, розробка нових лікарських препаратів та терапевтичних методів на основі металоорганічних сполук, виготовлення наноліпосом та наночастинок, що містять систему Реній-Платина із застосуванням природних ліпідів різного походження, дослідження біохімічних характеристик клітин печінки та нирок дослідних тварин тощо. Встановлено значні антигемолітичні властивості сполук Ренію: спостерігали підвищення рівня гемоглобіну (на 19%), кількості еритроцитів у вигляді дискоцитів (у 5,5 – 7 разів) в крові щурів-пухлиноносіїв під впливом сполук ренію порівняно з групою Т-8. **Розроблено нову протипухлинну систему Реній-Платина, яка включає введення пухлиноносіям одноразово цисплатину та кластерної сполуки Ренію за схемою антиоксидантної терапії, або у формі змішаних наноліпосом (твердих наночастинок), використання якої призводить до зникнення ракових пухлин у більшості щурів, зростання концентрації гемоглобіну (на 28-71 %), підвищення кількості дискоцитів (у 7,2-7,7 разів) в крові щурів-пухлиноносіїв.**

Інноваційний проект дослідної групи, проф. д.б.н. Штеменко Н. І.



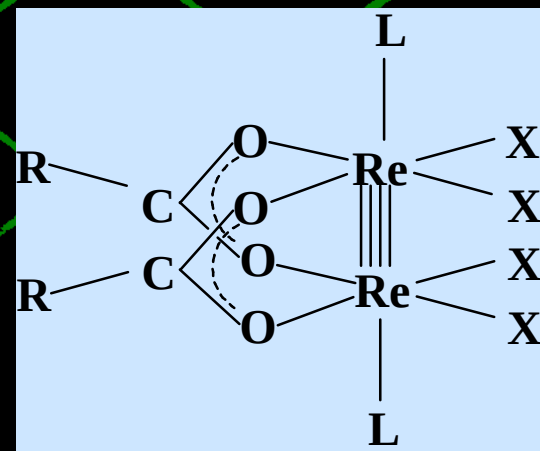
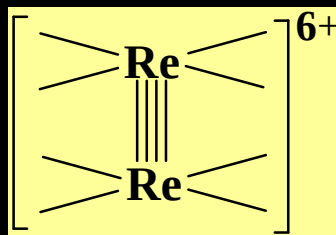
Виявлено, що застосування кластерних сполук Ренію у новій протипухлинній системі призводить до значного зниження кількості кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів (в 1,6-4,3 рази) та зростанню активності супероксиддисмутази плазми крові (на 6,8-257,7%) у порівнянні із контролем. Одержані дані щодо антиканцерогенних, антиоксидантних, антианемічних властивостей ліпосомних форм комплексних сполук ренію є підґрунтям для розробки засобів і схем корекції онкологічних захворювань та патологій, пов'язаних з низьким рівнем гемоглобіну та порушенням прооксидантно-антиоксидантної рівноваги та роблять актуальними подальші дослідження кластерних сполук ренію з органічними лігандами як перспективних лікарських препаратів. Експериментально обґрунтовано здатність кластерних сполук Ренію виявляти властивості біохімічної модуляції механізму дії цисплатину, корегувати стан печінки, що може бути застосовано у медичній практиці. Отже, необхідна фінансова підтримка цього наукового напрямку та подальші преклінічні і клінічні дослідження.

Структурні типи кластерних сполук Ренію (III)



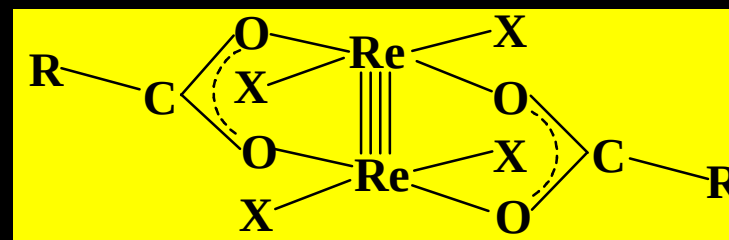
$R = CH_3, C_2H_5, C_3H_7 \dots$

$X = Cl^-, Br^-$



Реній(III):

- в основному стані $Re(0): s(2)d(5) 7$ валентних е;
- $4 \rightarrow Re-Re$ і $3 \rightarrow$ валентні зв'язки з переходом на Re, біядерний фрагмент якого має заряд $+6$;
- Координаційне число біядерного фрагменту $Re(2)(6+) - 14$: - 8 екваторіальних і 2 аксиальних зв'язків.

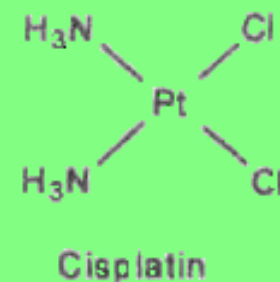


Shtemenko A.V., Bovykin B.A. // Rhenium and Rhenium Alloys.- Pennsylvania: TMS publication, 1997.- P.189-197.

Golichenko A.A., Shtemenko A.V. // Russian Journal of Coordination Chemistry. – 2006.– Vol. 32, No. 4.– P. 242–249

Діренієві кластерні сполуки можуть виступати у якості антиоксидантів, а також модуляторів механізму дії цисплатину

На сьогоднішній день відомо про можливі механізми і численні приклади модуляції дії цисплатин (Fuertes MA, Alonso C, Perez JM : *Biochemical modulation of cisplatin mechanisms of action : enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance. Chemical Reviews 17.2 : A-R, 2002.*). Ця **біохімічна модуляція** формулюється як така маніпуляція регуляторними біохімічними реакціями клітини, що призводить до вибіркового підвищення ефективності протипухлинного препарату. Біохімічна модуляція механізм дії платинідів розглядається як досить ефективна і перспективна стратегія в лікуванні раку, навіть у порівнянні зі створенням нових ліків на основі металів. Це визначення - біохімічна модуляція - включає в себе можливі механізми комплексного впливу різних речовин з різними механізмами впливу на ракові клітини.



Методи

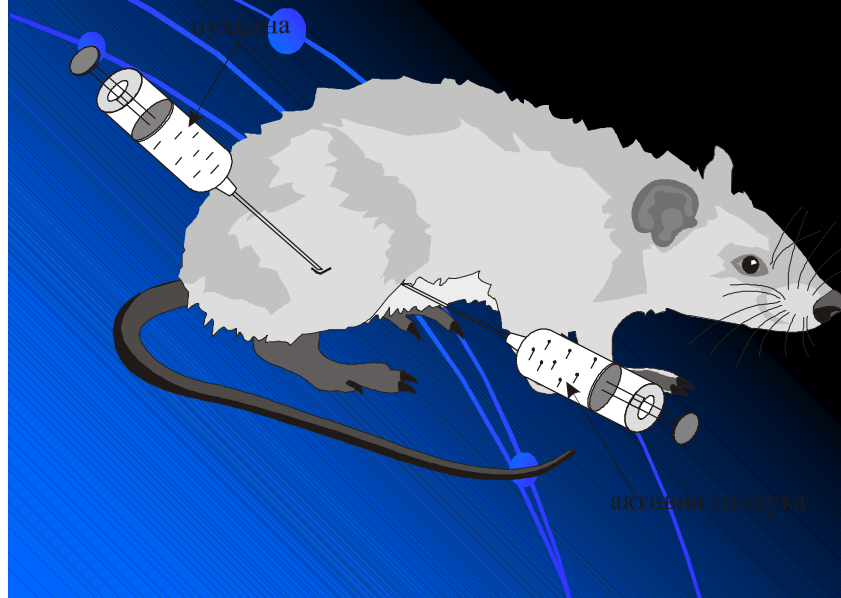
Тваринна модель. Щури лінії Wistar з карциномою Герена (T8). Трансплантацію пухлини проводили шляхом підшкірного введення в заднє стегно 20% суспензії клітин карциноми.

I. Система Re – Pt 4 : 1. Одноразове введення цисплатину у дозі 8 мг/кг проводилось впродовж 9 днів після інокуляції пухлини;
Внутрішньочеревинне введення ReX у формі наноліпосом в дозі 7 μ M/кг проводили згідно схеми антиоксидантної терапії (Meerson, 1983) починаючи з третього дня після інокуляції пухлинних клітин з наступним введенням через кожні два дні впродовж 21 доби.

II. [Re – Pt System 4 : 1]nl.

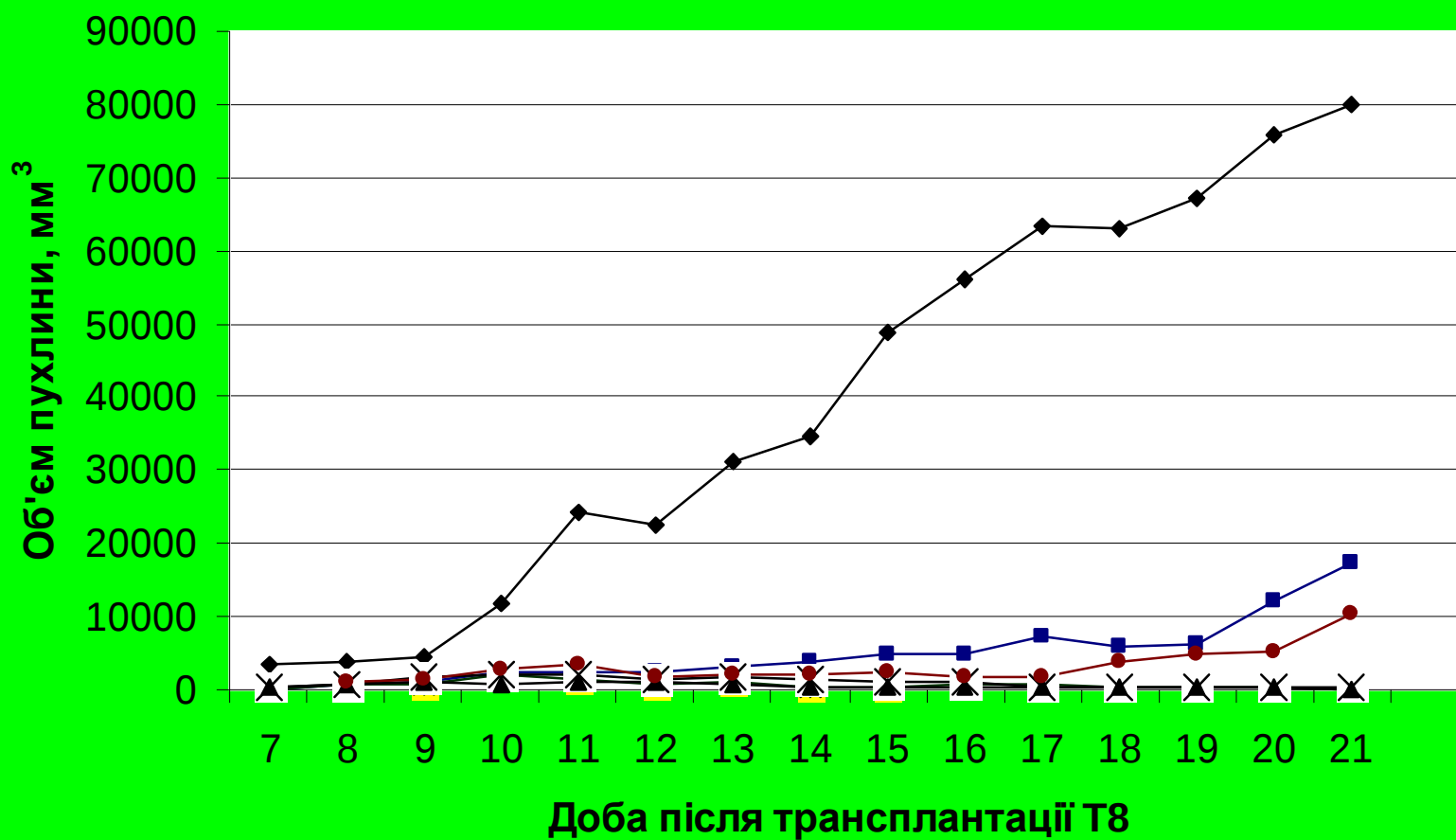
III. [Re – Pt System 4 : 1]np.

IV. [Re – Pt System X:Y]nl, np.

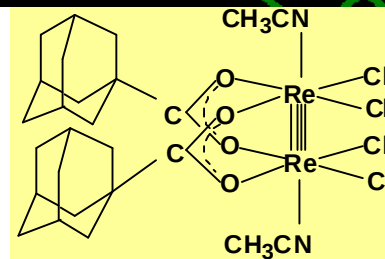
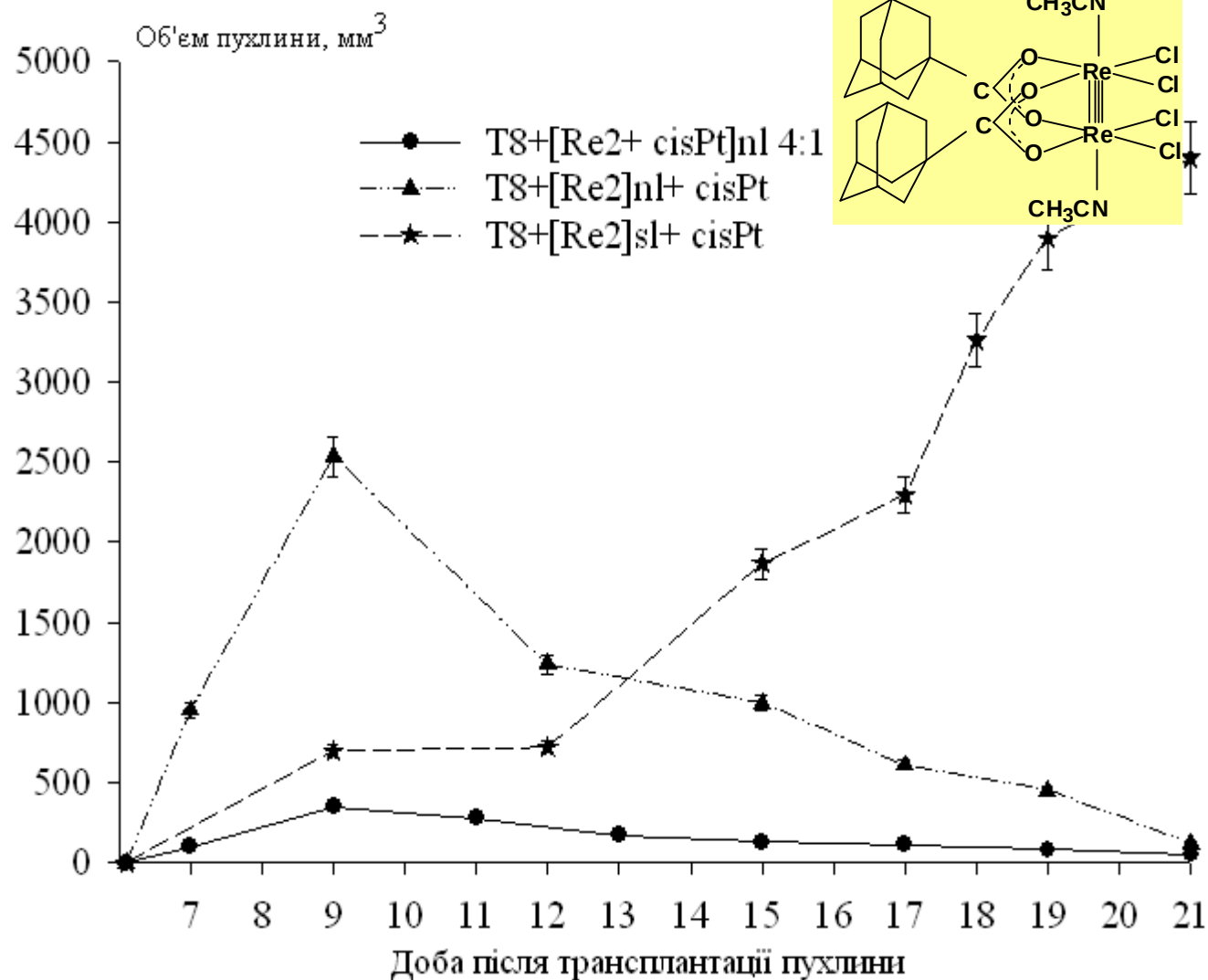


Isolated tumors Guepink Carcinoma T8.

Динаміка пухлинного росту при використанні системи *Re – Pt 4 : 1* з використанням ліпосом з різними кластерними сполуками Ренію

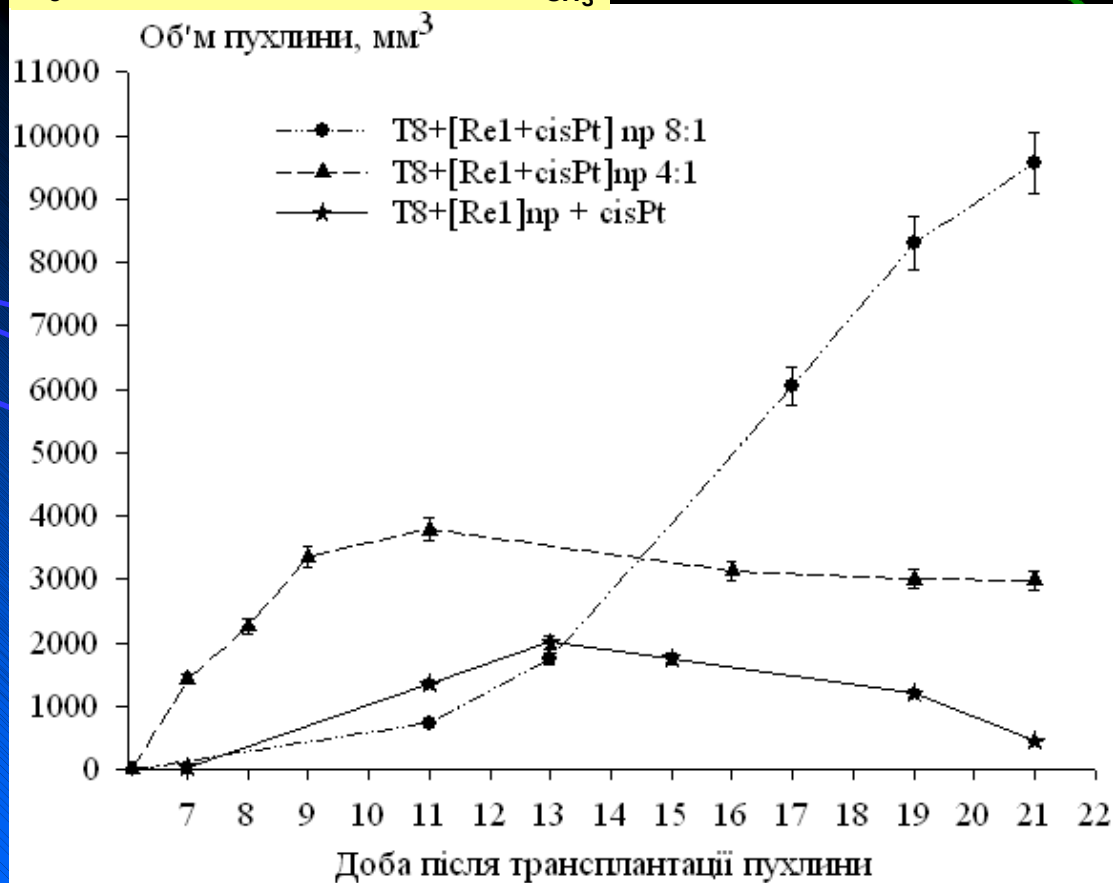
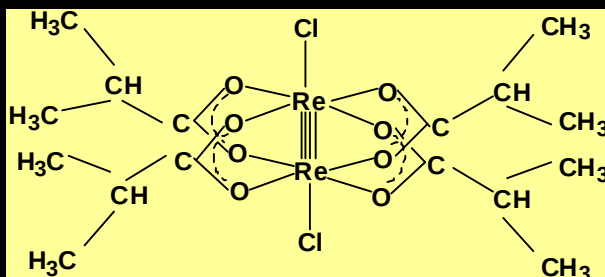


Динаміка росту пухлини з використанням $Re\ 2 - Pt\ 4 : 1$ у вигляді розчину, наноліпосом і змішаних наноліпосом



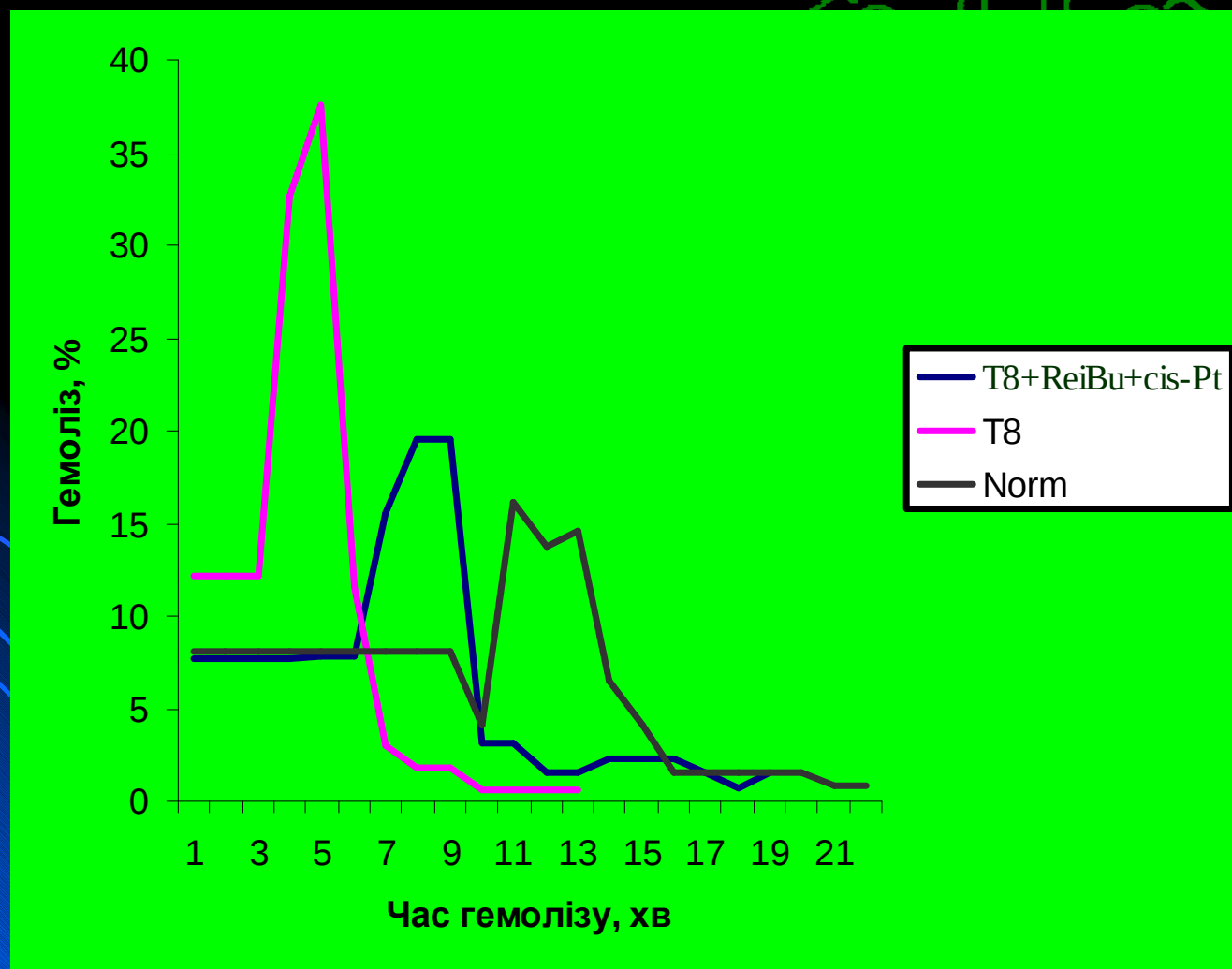
Капсуляція Re_2 в наноліпосоми і використання розчину цисплатину (група $T8+[Re_2]+cisPt$) мало найкращий результат наприкінці експерименту. Ми спостерігали зменшення пухлини. Ці результати були передбачувани, оскільки продемонстрована стабілізація Re_2 ліпідним шаром при презентації протипухлинної системи $Re-Pt$. Співставлення результатів, що спостерігались під час дослідження цих двох груп, безумовно, підтримує ідею здатності почверного зв'язку здійснювати його антиоксидантну дію і можливо мати збільшений біохімічний потенціал в умовах захисту від гідролізу. Застосування змішаних наноліпосом, що всередині містили систему Re_2-Pt всередині частинки (група $T8+[Re_2+cPt]\ 4:1\ nl$), показали особливо хороші результати, що призвело до призупинення росту пухлини в перші дні після трансплантації. Ці результати демонструють можливість інкапсуляції у ліпідну оболонку системи $Re-Pt$ та підвищення протипухлинних властивостей системи завдяки проведенню цієї процедури.

Динаміка росту пухлини при використанні системи *Re1* – *Pt* у вигляді твердих наночасток змішаного вмісту

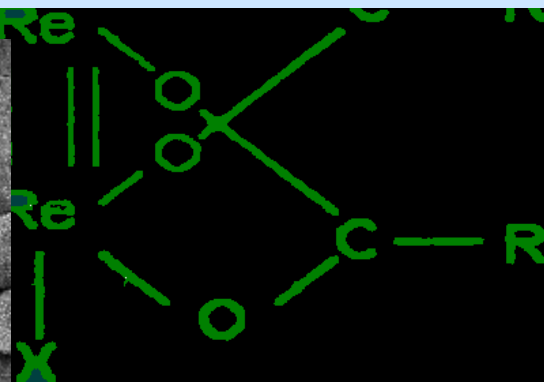
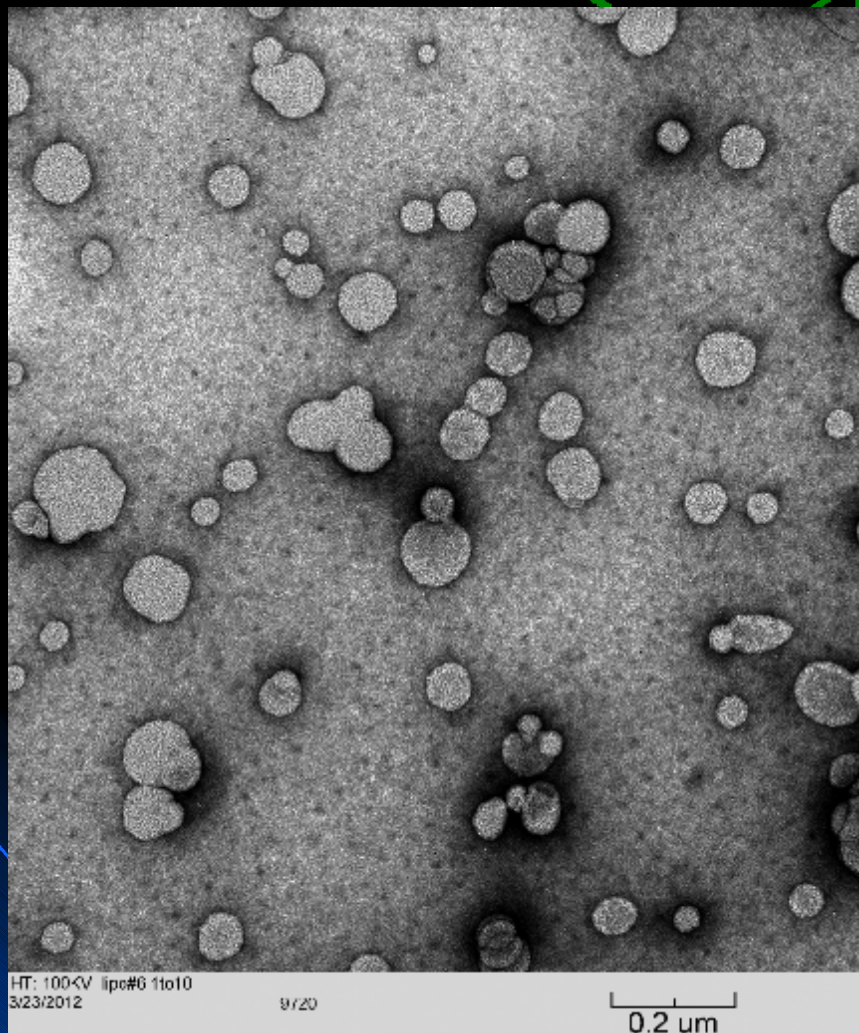


Цей експеримент не мав значних відмінностей між нанопрепаратами з різними видами ліпідної складової. Повна інкапсуляція системи у наночасточки була не така ефективна, що вказує на більшу ефективність введення ліпосом. Нами було здійснено спробу зменшити кількість *cisPt* в системі. Ця спроба не була успішною, оскільки призвела до значного росту пухлини. Ми вважаємо, що процедура створення квазікристалічного стану всередині наночастки можуть призводити до взаємодії між *Re1* і *cisPt* з можливою наступною інактивацією одного або двох компонентів системи.

Гемолітичні криві крові експериментальних тварин з карциномою T8

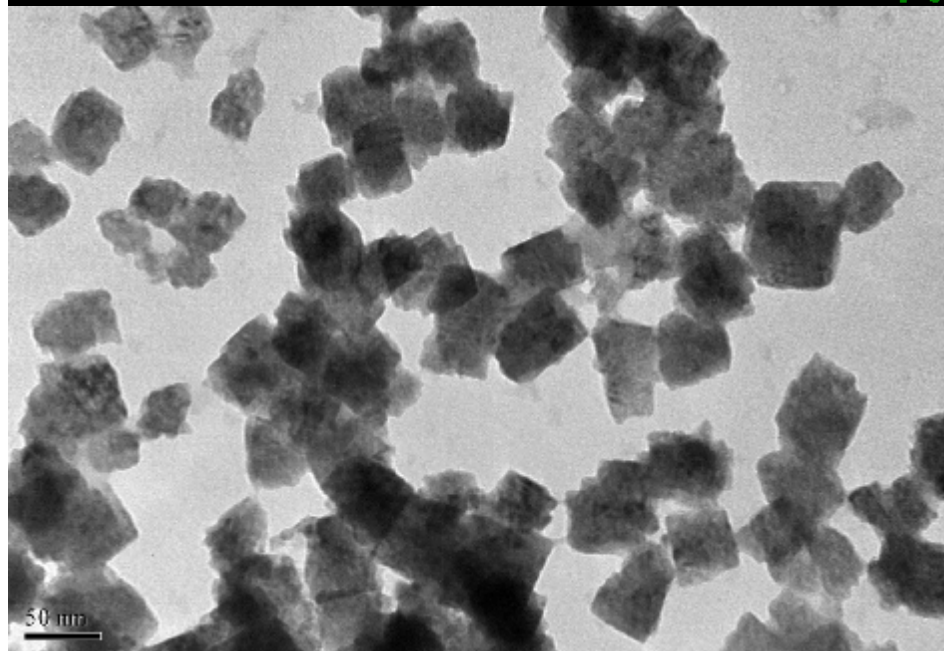
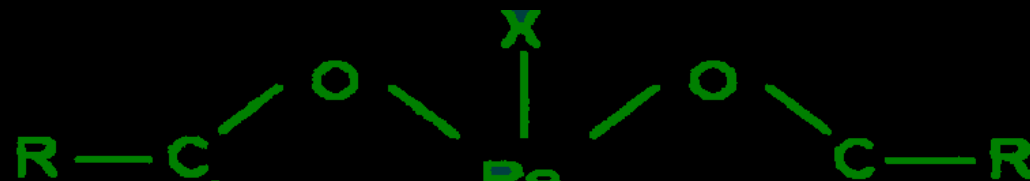


Ми розробили метод приготування наноліпосом (100 нм) сполук ренію, що ліквідує такі недоліки, як низька стійкість і розчинність, що дозволяє використовувати їх у біохімічних дослідженнях.. Вони можуть мати змішаний склад з цисплатиною.

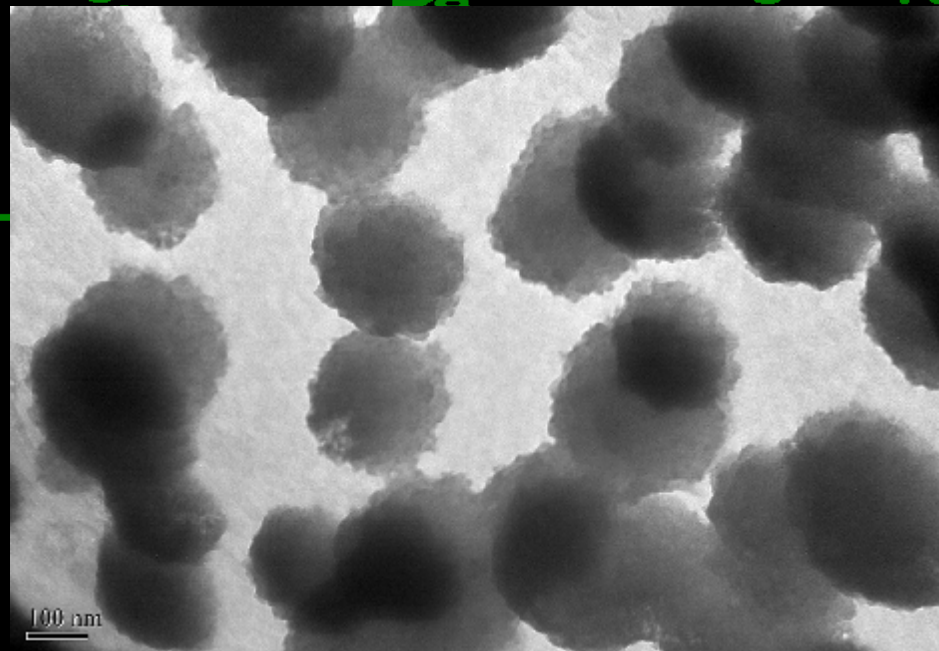
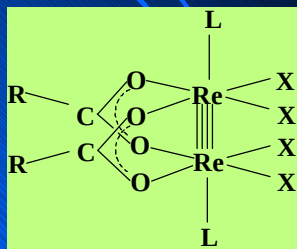


ТЕМ наноліпосом з $\text{cis-Re}_2(\text{AdCOO})_2\text{Cl}_4$ і фосфатидилхоліном

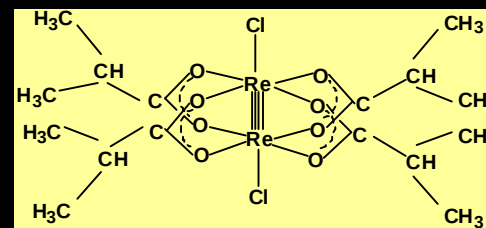
Наночастки



ТЕМ твердих ліпідних наночастинок з $\text{cis-Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMSO}$ і наночастинок з Каланхоє

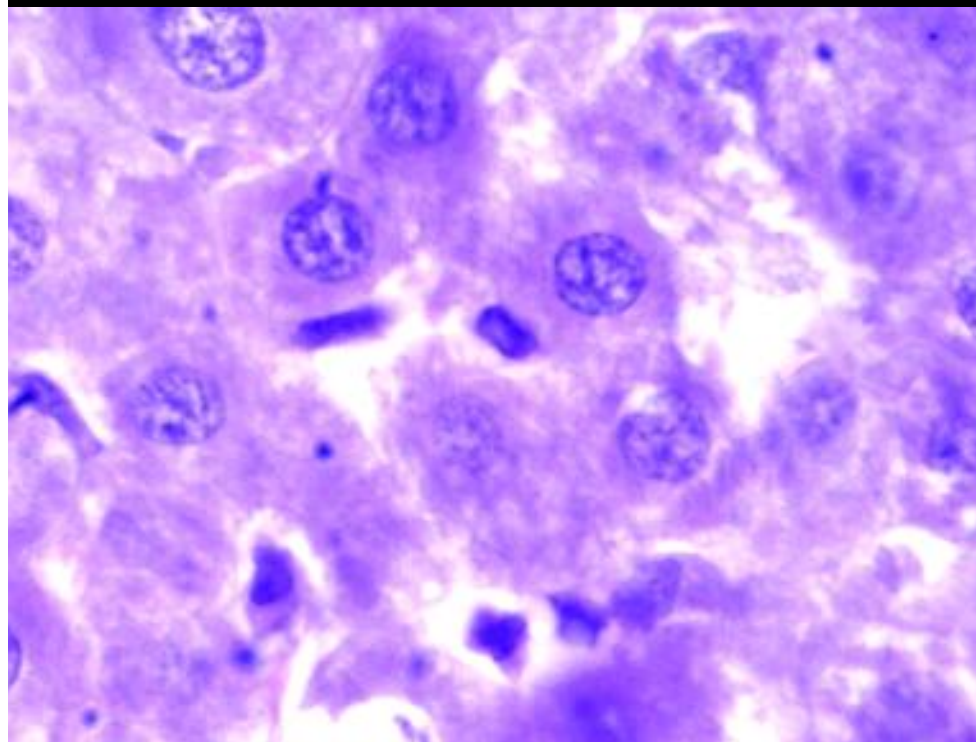
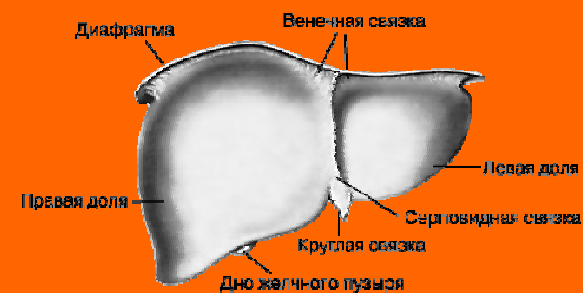
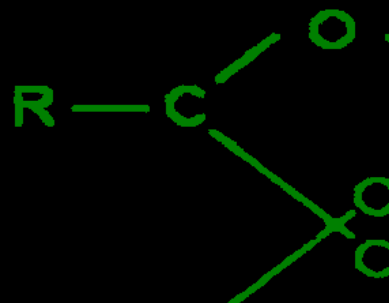


ТЕМ твердих ліпідних наночастинок з $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2$ і наночастинок з *Chelidonia mayus L.*

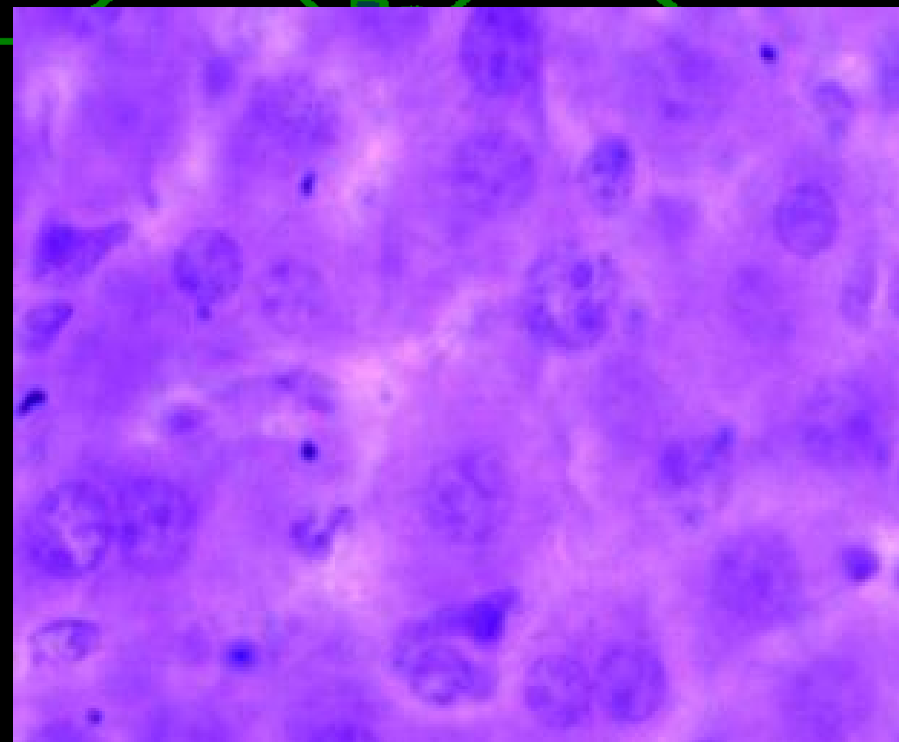


Стан печінки

Гістологія клітин печінки



a

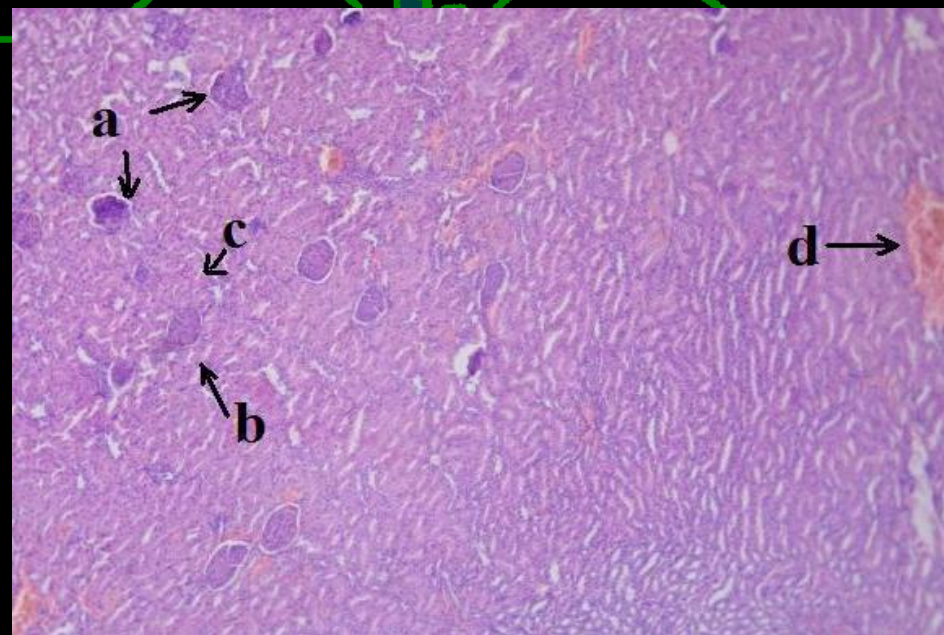
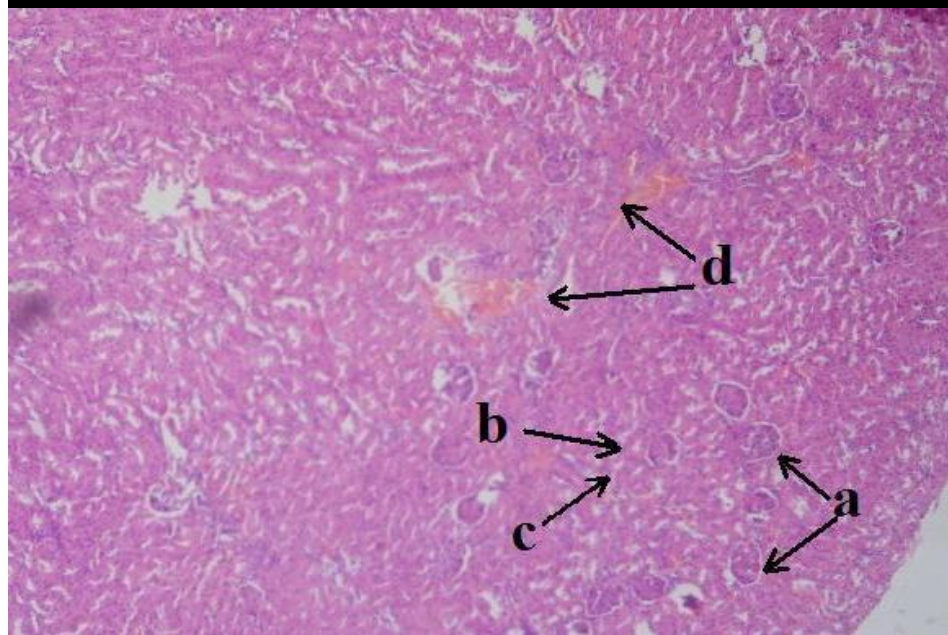
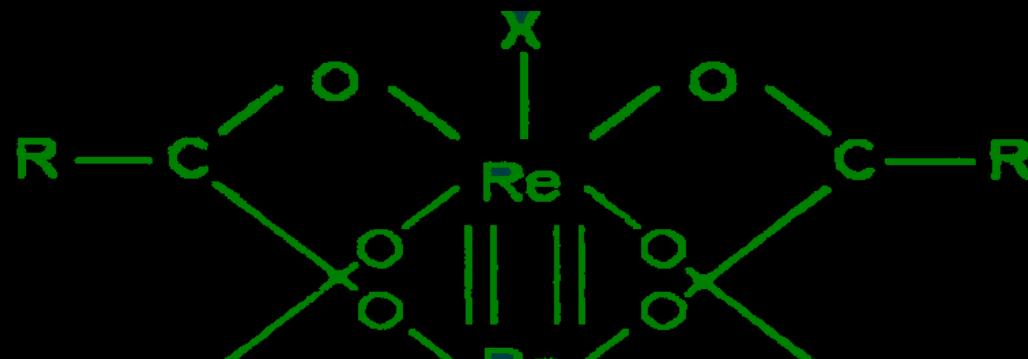


b

Гістологічні препарати тканин печінки під впливом цисплатини (a) та [Re + cis-Pt] nl (4:1) (б) (x100; гематоксилином-еозином).

Стан нирок

Гістологія клітин нирок



a

b

Гістологічні препарати тканин нирок під впливом цисплатини (а) та [Re + cis-Pt] nl (4:1) (б) (x100; гематоксилином-еозином): а – клубочок, б – проксимальні канальця. с – дистальні канальця. г – судина.