**«НОВІ БАГАТОФУНКЦІОНАЛЬНІ НАНОМАТЕРІАЛИ**

**ДЛЯ БІОЛОГІЇ І МЕДИЦИНИ»**

|  |
| --- |
| 1. **СТОЙКА Ростислав Стефанович -** член-кореспондент НАН України, доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу регуляції проліферації клітин та апоптозу Інституту біології клітини НАН України 2. **ЗАІЧЕНКО Олександр Сергійович -** доктор хімічних наук, провідний науковий співробітник кафедри органічної хімії, доцент кафедри прикладної фізики та наноматеріалознавства Національного університету «Львівська Політехніка» 3. **ЛУК'ЯНОВА** **Наталія Юріївна** - доктор біологічних наук, завідувач лабораторії механізмів медикаментозної резистентності Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України 4. **МАТИШЕВСЬКА Ольга Павлівна -** доктор біологічних наук, професор, професор кафедри біохімії ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка 5. **ПРИЛУЦЬКИЙ Юрій Іванович -** доктор фізико-математичних наук, професор, професор кафедри біофізики та медичної інформатики ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка 6. **ПАНЧУК Ростислав Русланович -** доктор біологічних наук, старший науковий співробітник відділу регуляції проліферації клітин та апоптозу Інституту біології клітини НАН України 7. **АБРАМОВ Микола Віталійович -** кандидат фізико-математичних наук, старший науковий співробітник Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України 8. **ПІРКО  Ярослав Васильович -** кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, учений секретар Державної Установи «Інститут харчової біотехнології та геноміки НАН України» |
|  |
|  |
|  |
|  |
| **Київ - 2018** |

**Реферат циклу праць**

**«НОВІ БАГАТОФУНКЦІОНАЛЬНІ НАНОМАТЕРІАЛИ**

**ДЛЯ БІОЛОГІЇ І МЕДИЦИНИ»**

Потреба у нових багатофункціональних наноматеріалах визначається розвитком сучасних галузей промисловості і біотехнології та застосуванням нових підходів у медицині і сільському господарстві. У циклі наукових праць на здобуття Державної премії України в галузі науки і техніки проаналізовано й узагальнено результати експериментальних робіт, а також монографій і патентів, опублікованих за участю 8-ми провідних вчених України, що працюють у 4-х науково-дослідних інститутах НАН України (Київ, Львів) і 2-х національних університетах України (Київ, Львів).

**Мета циклу праць**: 1) представити основні принципи створення нових багатофункціональних наноматеріалів; 2) коротко описати шляхи синтезу цих матеріалів на полімерній (органічній) або мінеральній основі; 3) оцінити біо- та еко-безпечність їх використання; 4) продемонструвати ефективність їх застосування у біології та медицині.

**Актуальність** **представленого циклу праць.** 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: 1) засобам для **адресної доставки** **ліків**; 2) створенню лікарських форм, здатних долати біологічні бар’єри в організмі, зокрема **множинну медикаментозну резистентність**; 3) засобам для **генної терапії** (доставка ДНК і мiРНК в організмі); 4) створенню **водорозчинних форм** лікарських препаратів; 5) засобам для **візуалізації** шляхів доставки ліків, а також моніторингу їхньої дії і виведення з організму; 6) засобам для ефективного **виявлення** специфічних біомолекул-мішеней і клітин-мішеней в організмі (нові методи діагностики, особливо ранньої); 7) засобам для **одержання специфічних клітин** (особливо, стовбурових); 8) створенню нових **трансплантаційних матеріалів.**

Автори циклу праць мають успіхи у більшості з перелічених напрямків, що свідчить про актуальність їх досліджень. Найбільші досягнення авторів стосуються розробки, синтезу і використання нових багатофункціональних наноматеріалів для доставки протипухлинних препаратів і ДНК у клітини-мішені.

**Наукова новизна циклу праць.** Авторами створені й охарактеризовані нові вітчизняні багатофункціональні наноматеріали різної природи: 1) **функціональні поверхнево-активні олігомери та полімери** і надмолекулярні наноструктури на їх основі, функціоналізовані поліетиленгліколем, фосфоліпідом, а також протипухлинними препаратами чи ДНК; 2) **нанокомплекси C60 фулерену** з іммобілізованими лікарськими препаратами; 3) **феромагнітні наночастинки** з іммобілізованими протипухлинними препаратами і феромагнітні мікрочастинки з іммобілізованими антитілами для фракціонування суспензії пухлинних клітин чи специфічних білкових молекул за їхньою спорідненістю до антитіл; 4) **металеві наночастинки** срібла, золота, а також біметалічні (Ag/Au) наночастинки.

Експериментально доведено, що створені матеріали покращують **адресність дії** протипухлинних препаратів, сприяючи зменшенню **негативних побічних наслідків**, зокрема токсичності щодо нормальних тканин і органів. Встановлено, що лікарські препарати, іммобілізовані на створених наноносіях, швидше проникають у клітини і довше зберігають свої фізико-хімічні та біологічні властивості. Доведено, що протипухлинні препарати у складі таких нанокомплексів ефективніше, ніж у вільному стані, знижують життєздатність пухлинних клітини із множинною медикаментозною резистентністю. Доставка ліків за допомогою синтезованих нанорозмірних носіїв дозволяє застосовувати лікарські субстанції з **низькою**  **розчинністю у водних середовищах**

**Практична цінність циклу праць.** Комплексування протипухлинних ліків зі створеними поліфункціональними полімерами та з органічними і неорганічними наночастинками з утворенням надмолекулярних наноструктур (полімерних міцел, везикул, міжмолекулярних, у тому числі, інтерполіелектролітних комплексів) дозволяє: 1) суттєво **підвищити ефективність дії ліків**, які ними доставляються, і 10-кратно знизити їх діючу дозу зі збереженням терапевтичного ефекту; 2) значно **прискорити адресну доставку ліків** у клітини-мішені та ініціювати їх апоптичну загибель; 3) **подолати біологічні бар’єри**, пов’язані з **множинною медикаментозною резистентністю** пухлинних клітин; 4) **знизити негативні побічні ефекти протипухлинних ліків** в організмі (кардіо-, гепато- і нефротоксичність); 5) **пролонгувати дію протипухлинних чинників** в організмі.

**Перспективи й ефективність впровадження наноносіїв протипухлинних ліків.** Всесвітня організація охорони здоров’я вважає, що у найближчі 20 років число випадків захворювання на рак зросте на 70%. Кількість онкохворих в Україні становить 800000 чоловік із щорічним приростом 150000 чоловік і смертністю 90000 чоловік за рік (<http://www.unn.com.ua/uk/news/1652701>). 30% нових випадків онкологічних захворювань діагностується на пізніх стадіях хвороби і тому обов’язково потребують хіміотерапевтичного  лікування. Ціна курсу лікування в Україні 1-го онкохворого лише найбільш вживаним протипухлинним препаратом доксорубіцином (наприклад, фірми Teva, Ізраїль) становить 13 $/20 мг (325 $/річний курс), а повний  курс хіміотерапії під час лікування раку молочної залози  в середньому коштує  50 тис. грн. в рік.

Ціна протипухлинного препарату Doxil (наприклад, фірми Janssen) на основі доксорубіцину зі зниженою кардіотоксичністю і більшою тривалістю дії становить 705 $/ 20 мг (14000 $/річний курс). Нанокомплекс доксорубіцину із синтетичним полімерним носієм, створений авторами циклу праць, суттєво підвищує ефективність протипухлинної дії доксорубіцину, одночасно забезпечуючи нижчу кардіо-, гепато- і нефротоксичність у лабораторних тварин з експериментальними пухлинами. Такий же висновок дійсний щодо ефективності лікувальної дії і біобезпечності стосується феромагнітного нанокомпозиту, що містить цисплатин.

Розрахункова ціна створених нанокомплексів доксорубіцину і цисплатину суттєво нижча за вартість імпортних нанокомплексів цих лікувальних засобів, які є найбільш вживаними у сучасній протипухлинній хіміотерапії. Тому використання створених нанокомплексів, що містять доксорубіцин чи цисплатин, для лікування онкохворих дозволить підвищити ефективність їх лікування, суттєво здешевить його і, що особливо важливо, зменшить негативні побічні ефекти, характерні для дії вільного доксорубіцину чи цисплатину, тому це впровадження матиме суттєве медико-соціальне значення.

**Практичне впровадження нових наноматеріалів для потреб медицини**. У Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького випробувано нові гібридні полімер-неорганічні композиції для прискорення регенерації кісткових дефектів у стоматології (Патент 100354 України на винахід «Спосіб експериментального дослідження регенерації кісткового дефекту в умовах системного остеопорозу», опубл. 10.12.2012). Ринкова вартість імпортних матеріалів для кісткової пластики становить 2-5 тис грн. за 1 грам і значно перевищує вартість створеної композиції.

Співавтором циклу опубліковано «Тимчасовий технологічний регламент на виробництво речовини «Магнетит У» (ТТР 03291669.012:2012, Свідоцтво № 46056), запропонованої як засіб для адресної доставки протипухлинних ліків.

**Виробництво протезів-кінцівок на основі нових синтетичних нано- і мікророзмірних матеріалів**. Використовуючи розробку, запатентовану співавтором циклу (Патент 66511А України на винахід «Композиція для армованих матеріалів», Опубл. 17.05.2004), ТОВ «Спецконтракт» (Київ) налагодило на Дніпропетровському казенному експериментальному протезно-ортопедичному підприємстві (Дніпро) і заводі «Армопласт» (Северодонецьк) виробництво протезів-кінцівок. Розробка базується на синтезованих нано- і мікророзмірних полімерах з додатками для колоризації композитів.

Виробництво протезів на основі цієї розробки розпочато у 2003 році і воно продовжується й зараз, що особливо важливо для ефективного забезпечення протезами військових, що постраждали під час АТО.

Запропонована технологія є конкурентоздатною як за ціною, безпечністю, екологічними показниками, так і якістю кінцевих виробів у порівнянні з аналогічною продукцією фірми “Otto Bock” (Німеччина). Виробництво повністю базується на сировині, що виробляється в Україні, і обладнанні, що наявне на підприємстві.

**КОРОТКИЙ ЗМІСТ ЦИКЛУ ПРАЦЬ**

1. **Нові багатофунціональні полімерні наноматеріали для доставки протипухлинних ліків і нуклеїнових кислот**

Молекулярний дизайн і синтез нових поверхнево-активних поліфункціональних полімерів і надмолекулярних наноструктур на їх основі був здійснений колективом дослідників із Національного університету «Львівська Політехніка» (керівник - д.х.н. Заіченко О.С.). 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. Ця робота виконується упродовж останніх 25 років. Однією з її головних цілей є синтез нових функціональних поверхнево-активних олігомерів і полімерів складної архітектури (Рис. 1). На їх основі здійснено е конструювання 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.



**Рис. 1.** Загальна структура полімерного носія та хімічних груп і блоків, використаних для його модифікації.

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) (Рис. 1). Останні є зручними для подальшої функціоналізації створених матеріалів, у т.ч. пептидами чи білками.

Перспективність використання нових полімерних нано- та мікрокомпозитів у біології і медицині була підтверджена у дослідженнях, проведених в Інституті біології клітини НАН України (керівник - член-кор. НАН України Стойка Р.С.), а також в Інституті молекулярної біології і генетики НАН України (у співпраці з д.б.н. Філоненком В.В.).

**1.1. 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(ВЕП-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 препарата 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.

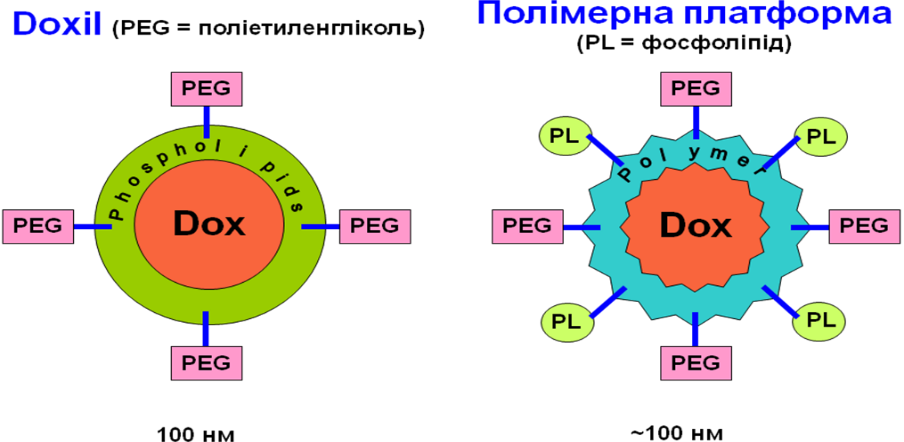
Висновок щодо підвищення ефективності дії доксорубіцину за його доставки у клітини у складі нанорозмірних міцелярних комплексів з розробленим новим функціональним полімером повністю справдився й для ~~доставки~~ нового металовмісного протипухлинного препарату – КР-1019. Крім того, встановлено, що такий 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 розроблених авторами 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 лімфомою 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 зниженням ваги тварин, характерного для дії вільного доксорубіцину. Доксорубіцин у складі міцелярного комплексу з полі(ВЕП-ко-ГМА)-графт-ПЕГ ефективно діяв і під час хіміотерапевтичного лікування мишей з іншою пухлиною - лейкозом L1210.

**1.2. Ефективність захисту від негативної побічної дії при цільовій доставці ліків міцелярними комплексами з гребенеподібними полімерами**

Внаслідок недостатньої адресності дії протипухлинних ліків в організмі виникають негативні побічні ефекти, зокрема кардіо-, гепато-, нефро- і нейротоксичність, що особливо притаманні такому вживаному препарату як доксорубіцин. Щоб уникнути цього, створено препарат Doxil (виробляється Ben Venue Laboratories для компанії Johnson & Johnson), що представляє собою дoксoрубіцин, інкапсульований у PEG-іловані ліпосоми. На Рис. 2 порівняно структуру препарату Doxil і нанокомплексу, синтезованого авторами циклу праць. Як і Doxil, так і створений нанокомплекс, володіє нижчою кардіотоксичністю, ніж вільний доксорубіцин.



**Рис. 2.** Схематичне зображення структури протипухлинного препарату Doxil у порівнянні з комплексом доксорубіцину на полімерній наноплатформі, створеній авторами циклу праць. Dox – доксорубіцин, PEG - поліетиленгліколь, PL – фосфоліпід, Polymer - полімерна платформа.

**Суттєвою перевагою створеного авторами полімерного наноносія** є можливість його біо-функціоналізації антитілами, лектинами, фолієвою кислотою (ці векторні молекули покращують адресність дії комплексу на клітини-мішені) та іншими біо-елементами, що складно зробити у випадку ліпосомних наноносіїв. Функціоналізація фосфатидилхоліном міцелярних систем доставки на основі нових полімерів також покращує їхню біосумісність.

Встановлено, що доставка доксорубіцину чи експериментальних протипухлинних речовин (похідні 4-тіазолідинонів) синтезованим авторами гібридним гребенеподібним нанополімером призводить до нормалізації біохімічних показників, що характеризують кардіо-, гепато- і нефротоксичність. Про це свідчать результати визначення ензиматичної активності аспартат- і аланінамінотрансферази, креатинфосфокінази, лактатдегідрогенази гама-глутамілтрансферази і лужної фосфатази у сироватці крові піддослідних щурів, а також зміни рівня загального білка, глюкози і певних іонів.

**1.3. Особливості дії катіонів важких металів у нанорозмірних координаційних комплексах із поверхнево-активними полімерами на основі вінілпіролідону**

У співпраці з ученими Тернопільського педагогічного університету імені В. Гнатюка (д.б.н. Столяр О.Б. і д.б.н. Фальфушинська Г.І.) здійснено мультимаркерний аналіз функціонального стану 3-х видів водних організмів - двостулкового молюска *Anodonta cygnea,* карася сріблястого *Carassius auratus gibelio* і жаби озерної *Rana ridibunda.* Визначено роль метал-депонувальних білків металотіонеїнів (МТ) під час реакції цих організмів на дію кобальт- і цинк-вмісних наноматеріалів (НМ) та їх складових - катіонів кобальту (Со), цинку (Zn) і полімерного носія (ПН, похідне вінілпіролідону).

Вперше встановлено, що здатність вилучати катіони металів із полімер-неорганічних нанокомпозитів є різною у кожного виду водних організмів, що обумовлює різні прояви токсичності металів та їхніх нанокомпозитів. У молюска кобальт у вигляді нанорозмірних комплексів з полімером сприяє його утилізації тканиною травної залози і зростанню рівня МТ, що зменшує його токсичність порівняно з дією вільних катіонів кобальту.

Вперше виявлено здатність МТ амфібій акумулювати цинк і кобальт з нанорозмірних координаційних комплексів. Вплив катіонів металів у вільному стані та у складі НМ в амфібій відрізняється від такого впливу у молюсків і риб. Ці результати є новим зручним методичним підходом для молекулярної індикації еко-токсичності НМ, що потрапляють у водне середовище.

**1.4. Підвищення ефективності транспортування плазмідної ДНК у клітини-мішені новими синтетичними полімерами і вуглецевими нанотрубками**

Більшість існуючих на сьогодні методів генетичної трансформації клітин різних видів організмів мають суттєві недоліки: 1) фізичні методи вимагають дорогих приладів і кваліфікованого персоналу; 2) хімічні методи часто не достатньо ефективні; 3) біологічні (вірусні) методи є високоефективними, але їх використання несе потенційну небезпеку утворення пухлинних клітин.

У Національному Університеті «Львівська Політехніка» синтезовані нові поверхнево-активні блок-кополімери з катіонними блоками і гребенеподібні поліамфоліти (керівник – д.х.н. Заіченко О.С.). Вони утворюють надмолекулярні структури з плазмідною ДНК (має від’ємний заряд), надаючи таким інтерполіелектролітним комплексам сумарного додатного заряду. Це важливо для взаємодії цих поліплексів з клітинами, поверхня яких має від’ємний заряд.

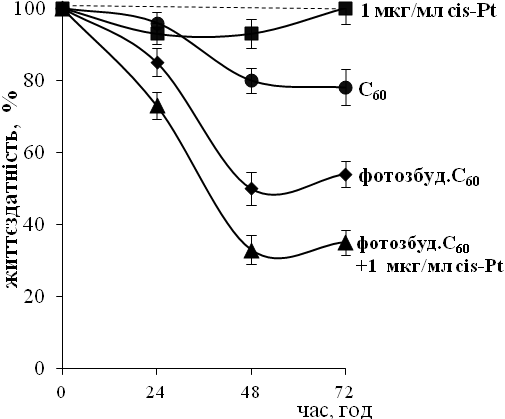
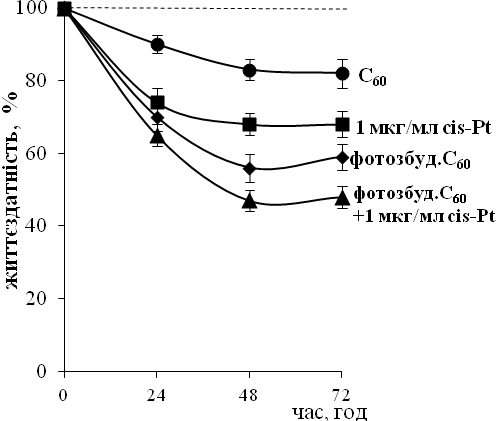
Результати, одержані в Інституті біології клітини НАН України (керівник - член-кор. НАН України Стойка Р.С.), свідчать про значне зростання ефективності генетичної трансформації клітин за доставки ДНК за допомогою поліамфоліту типу БГ-2. Такий ефект був відзначений у клітинах організмів різного таксономічного походження – бактерій, дріжджів, рослин і ссавців. Генетична трансформація бактерійних і дріжджових клітин має важливе значення для біотехнології, тоді як трансформація рослинних клітин важлива у сільському господарстві, а трансформація клітин тварин і людини важлива для генної інженерії і терапії. Створені полімерні наноносії були ефективними також під час доставки олігодезоксинуклеотидів у клітини-мішені.

Використання біосумісних полімерних наноносіїв для доставки генетичного матеріалу у клітини-мішені знімає проблему потенційної небезпеки генетично модифікованих клітин, що виникає за введення нуклеїнових кислот за допомогою спеціальних вірусних конструкцій. Автори показали, що доставка чужорідної ДНК створеними полімерними носіями не викликає генотоксичної (мутагенної) дії (за результатами тесту Еймса й ана-телофазного аналізу).

К.б.н. Пірком Я.В. (Державна Установа «Інститут харчової біотехнології та геноміки НАН України») розроблені оригінальні методи нековалентної біологічно сумісної функціоналізації одностінних (ОВНТ) і багатостінних вуглецевих нанотрубок (БВНТ) для їх подальшого стабільного диспергування у водних середовищах та адаптації до застосування у молекулярній біотехнології. Продемонстровано здатність цих нанокомплексів, отриманих на основі ВНТ, проникати через клітинну стінку і плазматичну мембрану та переносити цільові біомолекули всередину рослинних клітин. На основі функціоналізованих ВНТ розроблено систему генетичної трансформації одно- і дводольних рослин (ячмінь (*Hordeum vulgare* L.) і тютюн (*Nicotiana tabacum* L.)). Найвищої ефективності генетичної трансформації було досягнуто за використання ОВНТ.

**2. Підвищення ефективності дії протипухлинних ліків за доставки у клітини-мішені С60 фулереном. Застосування фотозбуджених С60 фулерену і вуглецевих нанотрубок у протипухлинній та антигіпертензивній терапії**

Автори циклу праць з Київського національного університету імені Тараса Шевченка - д.б.н. Матишевська О.П. і д.ф.-м.н. Прилуцький Ю.І. - вперше показали, що С60 фулерену концентраціях до 10-5 М не спричиняє токсичного впливу на нормальні клітини і тканини організму й ефективно поглинається лейкозними клітинами. Під час опромінення у видимому діапазоні світла він виявляє фототоксичний ефект, біохімічним механізмом якого є інтенсивне продукування активних форм кисню (АФК) й активація апоптозу. За спільної дії фотозбудженого С60 фулерену і цисплатину вдається подолати резистентність лейкозних клітин до цього протипухлинного препарату (Рис. 3). Це свідчить про перспективність використання С60 фулерену, як фотосенсибілізатора, у протипухлинній терапії.



**Рис. 3.** Пригнічення життєздaтності (за результатами МТТ-тесту) лейкозних клітин лінії L1210 дикого типу (зліва) і цих клітин, резистентних до цисплатину (справа), за комбінованої дії фотозбудженого С60 фулерену і цисплатину.

Автори циклу праць проаналізували природу взаємодії у біологічних середовищах С60 фулеренів (та їх кластерів) з молекулами протипухлинних препаратів - доксорубіцину і цисплатину. Вперше виявлено самоорганізацію водних сумішей С60 фулерен - протипухлинний препарат. Показано, що наявність у структурі С60 фулерену ароматичної поверхні, що складається з кон'югованих вуглецевих кілець, зумовлює його ефективну π-стекінгову взаємодію з ароматичними групами у складі білків та основ нуклеїнових кислот, а також ароматичних вітамінів, антибіотиків та інших біологічно активних сполук.

Автори циклу праць з Інституту біології клітини НАН України (член-кор. НАН України Стойка Р.С. і д.б.н. Панчук Р.Р.) показали, що цисплатин у нанокомплексі із С60 фулереном є у 1,5-2 рази більш токсичним щодо різних ліній пухлинних клітин людини порівняно з вільним цисплатином. Дія такого нанокомплексу у пухлинних клітинах реалізується через індукцію апоптозу. Сильніший цитотоксичний ефект нанокомплексу С60 фулерен+цисплатин корелює із виявленим авторами його швидшим накопиченням в ядрі пухлинних клітин. Це відбувається завдяки встановленій мембранотропній дії С60 фулерену (д.б.н. Матишевська О.П. і д.ф.-м.н. Прилуцький Ю.І.). Застосування створеного нанокомплексу дозволяє також частково долати множинну медикаментозну резистентність до цисплатину у пухлинних клітинах людини. Такий нанокомплекс володіє удвічі сильнішою терапевтичною дією, ніж вільний цисплатин, суттєвіше зменшує кількість та об’єм метастатичних вузлів пухлини у мишей, а також, що дуже важливо, зменшує у них кахексію (втрата ваги тіла), викликану ростом пухлини.

Д.ф.-м.н. Прилуцьким Ю.І. обґрунтовано й експериментально (спільно з колегами з Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України) доведено, що короткотривале опромінення суспензії злоякісних клітин ліній АКЕ і L1210 ближнім ІЧ-світлом за присутності водорозчинних БВНТ призводить до значного (на 95%) зниження кількості життєздатних клітин. Отже, біосумісні фотозбуджені БВНТ можна застосувати для деструкції злоякісних новоутворень (наприклад, раку шкіри) внаслідок гіпертермічного ефекту.

Д.ф.-м.н. Прилуцьким Ю.І. спільно з колегами з Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України вивчено вплив *in vivo* біосумісних нетоксичних водорозчинних ОВНТ на медулярний серцево-судинний контроль. Виявлено їхню антигіпертензивну дію внаслідок активації генерування газоподібних біорегуляторів (NO і H2S) нейронами довгастого мозку. Оцінено гемодинамічні ефекти ОВНТ у нормотензивних і спонтанно гіпертензивних щурів. Вплив тут відбувається через систему кровообігу шляхом модуляції контролю над нею з боку нервової системи.

**3. Створення феромагнітних наночастинок** **з іммобілізованими протипухлинними препаратами та їх використання для підвищення ефективності дії цих препаратів на злоякісні клітини**

К.ф.-м.н. Абрамов М.В. (Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України) створив нанорозмірний магнетит із характеристиками, оптимальними для таргетної доставки протипухлинних препаратів. Показано, що зміна температури під час синтезу цього матеріалу призводить до зміни середніх значень намагніченості наночастинок і впливає на їхній розподіл за розмірами. Досліджені магнітні властивості нових багатооболонкових нанокомпозитів та магнітні і реологічні параметри нових водних магнітних рідин на їх основі.

Перспективність застосування створених магнітних рідин експериментально доведена в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (керівник - д.б.н. Лук’янова Н.Ю.). Доксорубіцин і цисплатин були іммобілізовані на синтезованих наночастинках, що забезпечило магнітокерованість їхньої доставки у пухлинні клітини. Розраховано розподіл коефіцієнтів дифузії частинок у магнітних рідинах, а також гіпсометричні висоти магнітних рідин, середні значення густини, питомої намагніченості насичення і площі питомої поверхні ансамблів багатооболонкових наночастинок залежно від параметрів їхнього розподілу за розмірами і товщини компонентів оболонок.

Досліджені механізми дії металовмісних наночастинок на нормальні та пухлинні клітин. Визначено біологічну активність феромагнетиків, магнітних рідин і колоїдного золота на моделях злоякісних клітин різного гістогенезу. Встановлено, що феромагнетик спричиняє більш виражений цитотоксичний ефект, ніж магнітна рідина (Рис. 4)*.* Така дія на злоякісно трансформовані клітини посилює генерацію ними АФК й активацію вільнорадикальних процесів, що викликає загибель пухлинних клітин шляхом апоптозу.



**Рис. 4.** Індукція некрозу та апоптозу клітин лінії MCF-7 карциноми молочної залози людини за дії нанокомпозиту цисплатину і його складових.

Розроблено алгоритм тестування нановекторних систем, що дає можливість проводити скринінг залізовмісних наноматеріалів із урахуванням особливостей їх взаємодії з мембранами та органелами нормальних і пухлинних клітин. Цей алгоритм корисний для медиків, біологів, а також фахівців у галузі фармакології, що працюють передусім для потреб онкології.

**4. Наночастинки** **срібла, золота і біметалічні (Ag/Au) наночастинки**

К.б.н. Пірко Я.В. (Державна Установа «Інститут харчової біотехнології та геноміки НАН України») запропонував оригінальні підходи для одержання і стабілізації наночастинок срібла і золота у водному середовищі, а також біметалічних (Ag-Au) наночастинок  з їхніх солей (AgNO3 та NaAuCl4) із використанням фітохімічних ємностей (екстракти з рослин). За допомогою УФ та КРС (комбінаційне розсіяння світла) спектроскопії, а також

атомно-силової і трансмісійної електронної мікроскопії встановлено, що саме умови синтезу визначають форму (сферична, трикутна, нанострижнева) наночастинок та їхні розміри - від 20 нм (сферичні і трикутні наночастинки) до 100 нм (нанострижні). Створені наночастинки металів були використані для візуалізації субклітинних структур, а також як протимікробні чинники та для діагностичних цілей у медицині.

**Матеріали циклу праць висвітлені** у колективній монографії за редакцією співавтора циклу праць, **22**-х розділах **15**-ти монографій, у т.ч. **13**-ти виданих за кордоном, а також у **264-**х наукових статтях, у т.ч. **201**-й статті у журналах бази SCOPUS. Сумарний імпакт-фактор статей - **300,26** (Thompson Reuters), кількість цитувань – **2112**. Сумарний індекс Гірша авторів циклу - **69**.

Матеріали циклу праць також містяться у **38**-ми Патентах України, у т.ч. у **20**-ти патентах на винахід. За цими матеріалами опублікований «Тимчасовий технологічний регламент на виробництво речовини», затверджено **3** Акти впровадження, у т.ч. **2** – на підприємcтвах України та **1** методичні рекомендації.

За результатами циклу праць виконано **47** науково-дослідних проектів, у т.ч. **13** проектів з міжнародним фінансуванням, **21** проект НАН України, **8** проектів МОН України і **5** госпдоговорів з підприємствами України, а також захищено **5** докторських і **17** кандидатських дисертаційних робіт.

Результати досліджень за темою циклу праць включені у навчальні курси для студентів університетів, де викладають автори: Стойка Р.С. – Львівський національний університет імені Івана Франка і Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Заіченко О.С. – Національний Університет «Львівська Політехніка», Матишевська О.П. і Прилуцький Ю.І. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка.

Таким чином, у циклі праць «Нові багатофункціональні наноматеріали для біології і медицини», що подається на здобуття Державної премії України в галузі науки і техніки, обгрунтовані засади для розробки і впровадження нових вітчизняних лікарських препаратів з підвищеною ефективністю дії, що базуються на використанні нових біосумісних наноматеріалів. Вони здатні замінити відповідні імпортні препарати, малодоступні населенню України через їх високу ціну. Це свідчить про соціально-економічний ефект представленого циклу праць.

**Автори**:

Стойка Р.С.

Заіченко О.С.

Лук'янова Н.Ю.

Матишевська О.П.

Прилуцький Ю.І.

ПанчукР.Р.

АбрамовМ.В.

Пірко Я.В.