

УДК 616-006.03

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ МЕТАЛЛОВ В ТЕРАПИИ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ

Бахтиярова К.И., Загртдинова А.Г., Загитов Р.Р., Сагиров Т.Т.

ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ,

Уфа, e-mail: bakhtiyarova.kamilla@mail.ru

На сегодняшний день проблема онкологии и ее терапии в сфере здравоохранения ищет пути более продуктивного и интенсивного, а главное – наиболее безопасного лечения. Ежегодно сотни научных сообществ по всему миру исследуют различные области физики, химии, биохимии для достижения общей цели. Использование наночастиц (НЧ) различных металлов уже приносит заветные плоды. Так, научно доказано положительное действие последних на ингибирование пролиферации злокачественных клеток, нашими соотечественниками из РНИОИ проведены многочисленные эксперименты влияния НЧ цинка, железа и меди в различных концентрациях на привитых асцитной саркомой крысах. Препараты с содержанием НЧ платины уже активно внедрены в терапию и находят успешное применение. Влияние меди и др. металлов еще предстоит досконально изучить.

Ключевые слова: металлы, онкология, терапия

THE USE OF NANOPARTICLES OF METALS IN THERAPY OF CANCER

Bakhtiyarova K.I., Zagrtdinova A.G., Zagitov R.R., Sagirov T.T.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: bakhtiyarova.kamilla@mail.ru

Today the problem of cancer and its treatment in the health sector looking for ways to be more productive and intensive, and most importantly – the most secure treatment. Every year hundreds of scientific communities around the world are exploring the various fields of physics, chemistry, and biochemistry to achieve a common goal. The use of nanoparticles (NPS) of various metals is already producing the coveted results. So, scientifically proven positive effect on the inhibition of proliferation of malignant cells, our compatriots from RNI conducted numerous experiments of the effects of low zinc, iron and copper in different concentrations on inoculated ascitic sarcoma in rats. Products containing the low platinum is already heavily embedded in the therapy and find successful application. The effect of copper and other metals have yet to thoroughly examine.

Keywords: metals, oncology, therapy

Онкологические заболевания считаются одной из самых распространенных патологий. С каждым годом количество пациентов онкологических отделений неуклонно растет, в связи с этим становится актуальной проблема своевременной терапии, а также профилактики новообразований. Исследования показывают, что одним из прогрессивных и эффективных методов терапии данного класса заболеваний является металлотерапия. Известна роль металлов в различных биохимических реакциях, протекающих в организме человека, но в настоящее время имеются только единичные сведения о влиянии на биологические процессы металлов в виде наночастиц [1].

На сегодняшний день ученые провели множество экспериментов для определения влияния наночастиц металлов, таких как цинк (Zn), медь (Cu), железо (Fe), и их сплавов на рост раковых опухолей. Было установлено антипролиферативное действие данных наночастиц на опухолевые клетки, а также на рост ткани рака легкого человека [2].

Сотрудниками Ростовского научно-исследовательского онкологического института было проведено экспериментальное ис-

следование на моделях двух перевиваемых опухолей мышей: быстрорастущей асцитной саркоме 37 и медленно растущей солидной саркоме 180. На моделях изучали влияние наночастиц металлов на дальнейшее развитие опухоли; кроме того, на первой оценивали состояние опухолевых клеток, а на второй – выживаемость и продолжительность жизни опухоленосителей.

Опытам подверглись 40 белых беспородных мышей – самцов массой 18-20 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Саркома 37 перевивалась 20 мышам внутривентральной инъекцией по 0,1 мл асцитической жидкости опухоленосителя, разведенной в 0,2 мл среды 199, после перевивки опухоль росла в течение четырех дней. После того, как отмечалось видимое увеличение живота у мышей, приступали к ежедневному внутривентральному введению взвеси наночастиц металлов (Zn, Cu или Fe) в концентрации 10 мкг/мл по 0,5 мл. Мышам контрольной группы аналогичным образом вводили по 0,5 мл физиологического раствора. Введение наночастиц продолжалось в течение 4 дней, суммарная доза составила 20 мкг/мышь. Затем введе-

ние взвеси прекращали и занимались наблюдением в течение еще 4 дней для оценки стойкости получаемого эффекта препарата наночастиц.

Таким образом, опухоль развивалась 12 дней: 8 дней (первые и последние 4 дня) наночастицы не вводились, 4 дня мыши получали курс препарата металлов. Доза подбиралась исходя из средних значений дозировок современных металлосодержащих цитостатиков, которые применяются в клинической практике, и составила 1 мг/кг массы. На 13 сутки асцитическая жидкость (АЖ) удалялась шприцом, после чего измерялся ее объем. В камере Горяева производили подсчет опухолевых клеток, высчитывая процент погибших, окрашивающихся трипановым синим, рассчитывали абсолютное количество живых опухолевых клеток на каждое животное по формуле:

$$N = V_{\text{АЖ}} \times n \times \%_{\text{ЖК}}$$

где N – абсолютное количество живых опухолевых клеток на каждую мышшь;

V – объем АЖ;

n – количество опухолевых клеток в 1 мл АЖ;

ЖК – живые опухолевые клетки.

Солидный компонент опухоли, развивающийся в брюшной полости, измеряли, фиксировали формалином, окрашивали гематоксилином Карачи и изучали с помощью световой микроскопии. Саркома 180 была перевита 20 мышам под кожу спины, где разрасталась на протяжении 3-х недель до размеров 20-40 мм³. По истечении этого срока начиналось введение препарата наночастиц по 0,2 мл в концентрации 10 мкг/мл Zn, Cu и сплава (Zn+Cu+Fe). Контрольным животным вводили физиологический раствор. Препарат наночастиц вводился в течение 5 недель 1 раз в 3-4 дня (10 инъекций), суммарная доза составила 20 мкг/мышшь. Объем опухолей еженедельно измерялся и выражался в мм³. Также отмечалось общее состояние и падеж экспериментальных животных. Мыши наблюдались в течение 15 недель после начала введения препарата, в том числе, 10 недель после завершения введения. Статистическую обработку показателей исследования проводили с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

В результате, у всех экспериментальных животных с перевитой саркомой 37 в брюшной полости обнаружена АЖ. Минимальный объем асцитической жидкости отмечался у мышшей, получавших препарат цинка, максимальный же был отмечен у животных, получавших препарат железа. При этом ста-

тистической достоверностью обладают отличия показателей от контрольной группы животных показатели мышшей, получавших цинк – объем асцитической жидкости, выделенной у этих мышшей, был статистически значительно ниже показателей контрольной группы. У животных этой же опытной группы объем АЖ был меньше, чем у мышшей, которым вводили наночастицы железа и меди. Показатели количества опухолевых клеток в объеме асцитической жидкости были аналогичны показателям объема АЖ. Минимум количества живых опухолевых клеток устанавливался по значениям количества живых клеток саркомы 37 в АЖ мышшей, получавших цинк, максимум же – у животных контрольной группы. Введение препарата наночастиц цинка приводит к статистически значимому снижению абсолютного количества живых клеток саркомы 37 не только по сравнению с контрольной группой (их уровень составлял всего 2,6% от контроля), но и по сравнению с мышшами, которым вводили железо и медь. Количество живых опухолевых клеток у мышшей, получавших НЧ Cu и НЧ Fe, рассчитанное на 1 мл АЖ, было статистически достоверно ниже, чем у контрольных животных. Однако в пересчете на каждую мышшь указанные различия были статистически недостоверны из-за вариабельности индивидуальных данных. Показатели, характеризующие количество опухолевых клеток в АЖ мышшей, которым вводили НЧ Cu и Fe, не имели статистически достоверных различий между собой. Солидный компонент саркомы 37 был также наименьшим у мышшей, получавших НЧ Zn. В опухолях мышшей, получавших НЧ Zn, капсула была значительно толще, чем у контрольных. При действии НЧ Zn между очагами опухолевых клеток наблюдались обширные поля некроза и жировой дистрофии, тогда как у контрольных животных отмечались крупные очаги с плотным или разреженным расположением опухолевых клеток [3].

Также изучено противоопухолевое действие платины ее соединений. Микробиологические исследования цисплатина показали высокую способность данного препарата останавливать рост клеток у эукариот, оказывая цитотоксическое действие. Особенно сильным оказалось воздействие на клетки опухолей (в некоторых случаях длительная терапия цисплатином полностью излечивала мышинный рак).

Цисплатин последовательно прошел все стадии клинических испытаний и в настоящее время является одним из наиболее дей-

ственных и широко применяемых препаратов в терапии рака у человека. Против некоторых опухолей процент излечения полный лизис опухоли и метастаз достигает 80 [4].

Изучено действие цинка на раковую опухоль. Добавление данного металла может быть эффективным средством лечения рака в соответствии с иммунотерапевтической теорией и с результатами ряда последних и старых исследований [5]. Сейчас ученые успешно работают над созданием на основе цинка новых препаратов для профилактики и лечения аденомы предстательной железы, ишемической болезни сердца и других болезней, которым в большей степени подвержены люди старшего возраста [6].

Также немалозначимым металлом является медь – микроэлемент, жизненно необходимый для организма человека. Согласно рекомендациям ВОЗ, ежедневная потребность меди составляет примерно 900 мкг. Исследования показывают, что только 25% населения получают достаточное количество меди с пищей. При дефиците меди снижается фагоцитарная активность гранулоцитов, синтез иммуноглобулинов, возникает иммунодефицит. Важной биологической ролью меди является участие в процессах пролиферации и дифференциации клеток. Экспериментально доказано, что глюконаты меди (Cu^{2+}) при иммунодефиците способствуют повышению уровня IgG и комплексов C1q-IgG [7], предупреждают появление злокачественных клеток, усиливают действие противораковой защиты. И, напротив, дефицит меди увеличивает вероятность появления новообразований. Во время течения патологических процессов, организм накапливает информацию для банка иммунологической памяти. В результате появляются специфические антитела, в синтезе которых принимает участие медь. В случае повторного проникновения в организм уже известного антигена используется приобретенный иммунитет, поэтому иммунная реакция протекает быстрее и более выражено, т.е. медь обладает иммуномодулирующими свойствами [8].

Американские ученые экспериментально доказали, что медьсодержащие комплексы могут способствовать дифференцированию

опухолевых клеток в нормальные, и предложили возможность осуществления лечения раковых опухолей с их помощью [9].

Таким образом, использование наночастиц различных металлов уже сейчас активно используется в терапии онкологии. Для современной науки и медицины ключевой задачей для увеличения эффективности лечения данных заболеваний является поиск более действенных, но в то же время наиболее безопасных методов лечения. Многочисленные опыты и годы исследования помогли уже сейчас значительно снизить процент смертности от онкологических заболеваний, улучшить качество препаратов и уменьшить токсические побочные эффекты. Активное внедрение препаратов и содержащих ионы активных и тяжелых металлов, таких как платина, цинк, медь, возможно, в будущем будет играть ведущую роль не только для лечения, но и для профилактики опухолевых заболеваний. Это прекрасная возможность для изучения еще неизвестных механизмов и явлений огромного количества комбинаций терапии, которые смогут не просто перевести заболевание в стадию ремиссии, а полностью излечить организм пациента.

Список литературы

1. Кудрин, А.В. Микроэлементы в иммунологии и онкологии / А.В. Кудрин, О.М. Громова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 544 с.
2. Златник Е.Ю. Иммунотропное и противоопухолевое действие наночастиц металлов. / Е.Ю. Златник, Г.И. Загора, В.Б. Бородулин, Л.В. Передреева // Росс. аллергол. журнал. – 2009. – Вып. 1, №3. – С. 201.
3. Известия Самарского научного центра Российской академии наук, т. 11, №5(2), 2009
4. Reedijk The mechanism of action of platinum antitumor drugs. Pure Applied Chemistry, 1987, vol. 59, 2, pp.
5. Gelbard, Amos. «Zinc in Cancer Therapy.» American Journal of Food and Nutrition 4.4 (2016): 112-114.
6. Prasad AS1, Beck FW, Snell DC, Kucuk O. 'Zinc in cancer prevention'. 2009
7. Князева О.А., Усачев С.А., Уразаева С.И. Роль соединений глюконовой кислоты с 3d-металлами в коррекции индуцированного иммунодефицита у мышей. // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – 18 (4). – С. 88-93.
8. Князева О.А., Камилов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. Германия: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. – 284 с.
9. Bland, J. Copper Salicylates and Complexes in Molecular Medicine //Article ID 594529, P.13.