

МОДИФИКАЦИЯ ДАУНОМИЦИНА НА НАНОЧАСТИЦАХ АЛЬФА-КРАСНОГО АМОРФНОГО СЕЛЕНА

Создание противоопухолевых препаратов с улучшенными терапевтическими свойствами является одной из важнейших задач современной медицины. Выяснение исключительно важной роли селена (Se) для здоровья человека послужило толчком для разработки профилактических и лечебных средств на основе неорганических и органических соединений селена. Давно известно, что токсичность селена снижается при переходе от его ионных форм к органическим соединениям, и особенно к селену в нулевой степени окисления (Se⁰). Наночастицы селена (НЧ-Se) в настоящее время приобрели большую перспективу в области медицины из-за особенностей их свойств по сравнению с другими соединениями, включающими селен. Показано, что НЧ-Se могут как предотвращать раковые заболевания, так и замедлять развитие опухолей [1,2].

Кроме того, можно предположить синергизм действия при модификации поверхности НЧ-Se лекарственными препаратами, например, повышение противоопухолевой активности антибиотиков или биологических молекул [3,4]. Также наночастицы селена способны постепенно выпускать адсорбированные на его поверхности соединения после их введения в организм человека. В медицине НЧ-Se считаются терапевтическим агентом без значительных побочных эффектов. В настоящее время они находят применение в лечении рака путём функционализации их поверхности - адсорбированию лекарственных препаратов на поверхности частицы с использованием химически связанных полимеров.

Помимо ранее отмеченного противоопухолевого эффекта селен играет важную роль в антиоксидантной защите организма, входит в состав некоторых ферментов, усиливает действие витаминов – экзогенных антиоксидантов, ослабляет негативное действие свободных радикалов и многих тяжелых металлов, активизирует иммунную защиту, влияет на образование антител.

Цель работы - исследование возможности модификации альфа-красного аморфного селена с использованием противоопухолевого антибиотика дауномицина (ДМ) и биосовместимого полимера

поливинилпирролидона (ПВП), с сохранением и усилением совместных биологических эффектов.

Были разработаны два метода синтеза тройных нанокомпозитов: способ 1 - предварительная стабилизация наночастиц Se полимером с последующим введением ДМ; способ 2 - образование предварительного комплекса между ДМ и полимером с последующим проведением реакции получения наночастиц. Концентрации веществ: $C_{Se} = 0,005 \text{ мг/мл}$, $C_{ПВП} = 1 \text{ мг/мл}$, $C_{ДМ} = 0,025 \text{ мг/мл}$.

Первый способ заключался в проведении реакции восстановления H_2SeO_3 в присутствии ПВП с последующим введением ДМ. В реакционную колбу объемом 20 мл помещали 5 мл раствора ПВП с $C = 2 \text{ мг/мл}$. Затем добавляли 3,75 мл дистиллированной воды и 0,5 мл раствора H_2SeO_3 с $C = 1,64 \text{ мг/мл}$. После перемешивания на магнитной мешалке в течении 10 мин. в реакционную колбу добавляли 0,5 мл $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ с $C = 4,47 \text{ мг/мл}$. Через сутки в полученный водный раствор наночастиц Se стабилизированных ПВП добавляли 0,25 мл ДМ с $C = 1 \text{ мг/мл}$. Процесс синтеза композитов по способу 1 представлен на рис. 1а и обозначены: ($\{\text{Se} + \text{ПВП}\} + \text{ДМ}$).

Синтез композитов способом 2 реализовывался путем предварительного образования комплекса между ДМ и ПВП с последующим восстановлением Se в присутствии комплекса. (величины конечных концентраций компонентов те же, что и в способе 1).

Для приготовления композита по способу 2 в реакционную колбу объемом 20 мл помещали 5 мл раствор ПВП с $C = 2 \text{ мг/мл}$ добавляли 3,75 мл дистиллированной воды и 0,25 мл раствора ДМ с $C = 1 \text{ мг/мл}$. Смесь выдерживалась не менее 8 часов. За это время между ПВП и ДМ образовывался комплекс за счет гидрофобных и ион-ионных взаимодействий. Затем в смесь ДМ и ПВП добавляли 0,5 мл раствора H_2SeO_3 с $C = 1,64 \text{ мг/мл}$. После перемешивания на магнитной мешалке в течении 10 мин в реакционную колбу добавляли 0,5 мл $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ с $C = 4,47 \text{ мг/мл}$. Второй способ синтеза композитов представлен на рисунке 1б и обозначены – ($\{\text{ДМ} + \text{ПВП}\} + \text{Se}$).

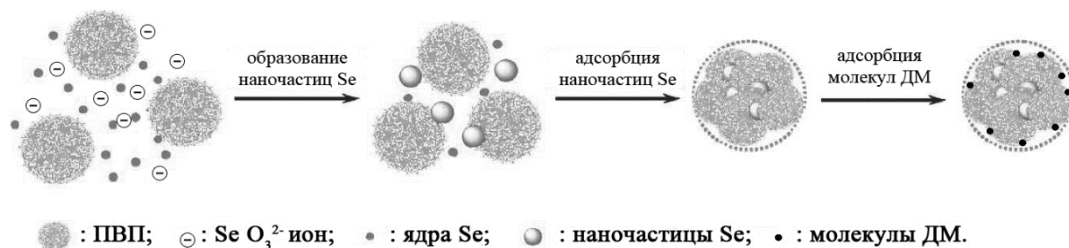


Рис. 1а. Схематическое представление образования композита первым способом ($\{\text{Se} + \text{ПВП}\} + \text{ДМ}$).

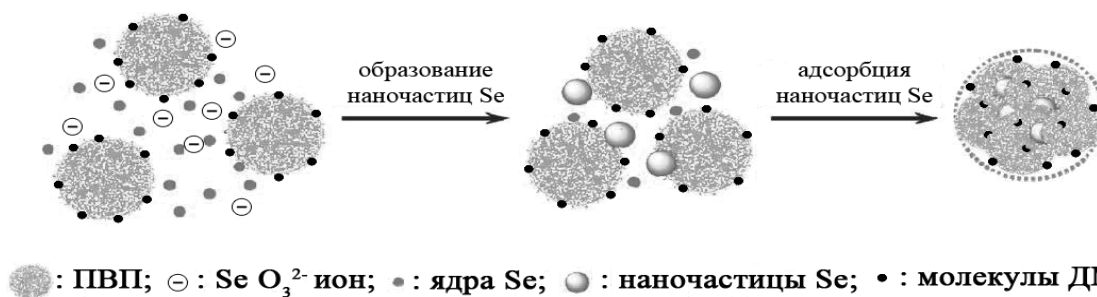


Рис. 16. Схематическое представление образование композита вторым способом ($\{\text{ДМ}+\text{ПВП}\} + \text{Se}$).

Синтезированные наноконплексы были исследованы методом спектрофотометрии. На рис. 2 приведены спектры поглощения синтезированных наноконплексов. Сравнение величин оптической плотности в точках максимумов оптического поглощения ДМ, как в ультрафиолетовой области (234 нм, 252 нм и 290 нм), так и в видимой областях (480 нм, 495 нм и 532 нм) и композитов для обоих способов синтеза свидетельствует о том, что во всем изученном диапазоне длин волн не наблюдалось батохромного или гипсохромного сдвига полос поглощения ДМ.

Вместе с тем, способ получения композитов оказывал влияние на увеличение абсолютного значения оптического поглощения (гиперхромный эффект) для каждой из характеристических полос поглощения ДМ. Это свидетельствовало о комплексобразовании за счет нековалентных связей, при этом для каждой из характеристических полос поглощения ДМ гиперхромный эффект проявлялся различным образом. По величине гиперхромного эффекта в каждой из характеристических полос поглощения можно делать заключения о взаимодействии отдельных функциональных групп молекулы ДМ с другими молекулами, введенными в раствор [5]. Гиперхромный эффект в ультрафиолетовой области отражает процессы взаимодействия функциональных групп гидрофобного фрагмента ДМ и его величина связана со способом синтеза наноконпозита и в конечном счете с последовательностью введения ДМ. Величина гиперхромного эффекта в композитах, полученных по способу 1 больше чем в композитах, полученных по способу 2. По-видимому, это обусловлено постепенным «встраиванием» молекулы ДМ в уже стабилизированный комплекс Se-ПВП (способ 1).

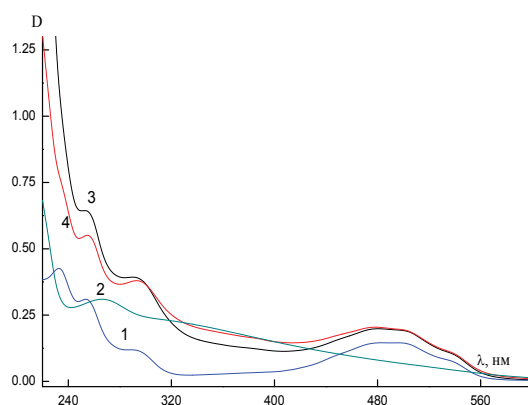


Рис. 2. Спектры оптического поглощения:
 1 – ДМ; 2 - Se + ПВП; 3 - {Se+ПВП} + ДМ; 4 - {ПВП+ ДМ} + Se.

В видимой области спектра гиперхромный эффект определяется электростатическими взаимодействиями, поскольку отражает электронные переходы встроенного в кольцо атома кислорода и аминогруппы, которая способна к ионизации. Величина гиперхромного эффекта в этой области для обоих типов композитов меньше, чем в УФ области, и не зависит от способа синтеза.

Таким образом показано, что модификацию ДМ на НЧ - Se можно осуществить двумя способами, в результате чего образуется наноконкомплекс за счет нековалентных взаимодействий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fakih M., Gao S., Durrani F. // Clin. Colorectal Cancer 2005.V.5. P. 132-135.
2. Li Y., Lin Z., Zhao M., Xu T. // Intern. Journ. of Nanomedicine 2016. V. 11. P. 3065—3076.
3. Li Y., Lin Z., Zhao M., Xu T. // Intern. Journ. of Nanomedicine 2016. V. 11. P. 3065—3076.
4. Wang Y., Hang H., Yan L. // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2016. V. 140. P. 297–306.
5. Браун Д., Флойд А., Сейнзбери М. Спектроскопия органических веществ. М.: Мир. 1992. 215с.