

УДК 539.211:544.723.23

СИНТЕЗ МАГНІТОКЕРОВАНИХ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ НАНОКОМПОЗИТІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХНЬОЇ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

А.Л. Петрановська¹, М.П. Турелик¹, П.П. Горбик¹, Н.Ю. Лук'янова², В.Ф. Чехун²

¹Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України
вул. Генерала Наумова 17, Київ 03164, Україна

²Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України
вул. Васильківська 45, Київ 03022, Україна

Розроблено методику одержання магніточутливих наноконструкцій комбінованої (хіміотерапевтичної та імунотерапевтичної) дії на основі магнетиту, модифікованого гідроксоапатитом із іммобілізованим цисплатином, кон'югованого моноклональним антитілом CD 95. Досліджено цитотоксичний вплив одержаних моделей на клітинну лінію карциноми молочної залози людини MCF-7. Показано, що використання магнітокерованого наноконструктиву, до складу якого входить протипухлинний препарат та моноклональне антитіло CD 95, перевищує спільну цитотоксичну дію контрольних доз препаратів в середньому на 50 %.

ВСТУП

Розробка нових магнітокерованих біоактивних наноконструктивів з біосумісними і мінералізованими компонентами, наприклад, на основі однодоменного магнетиту, модифікованого гідроксоапатитом для цілеспрямованого впливу на процеси метаболізму мікробіологічних об'єктів, відкриває широкі можливості для створення лікарських препаратів нового покоління. Сьогодні активно проводяться дослідження з метою синтезу нових засобів керованої доставки і депонування біологічно активних речовин в клітинах і органах-мішенях, розпізнавання специфічних мікробіологічних об'єктів, можливості ранньої діагностики і терапії захворювань на клітинному рівні тощо [1–3]. Стан сучасних нанотехнологій дозволяє поєднати вказані функції в багаторівневій наноструктурі з ієрархічною архітектурою [4]. Цей підхід дає можливість створювати багатокомпонентні наноконструктиви, які здатні направлено впливати на життєздатність клітин.

Використання моноклональних антитіл належить до методів пасивної імунотерапії злоякісних пухлин. Клінічні дані свідчать, що використання моноклональних антитіл порівнюється з ефектом хіміотерапії, при цьому рівень її токсичності істотно нижчий [3]. Поєднання цих методів вважається найбільш перспективним, оскільки значно розширює можливості лікування сучасними препаратами і сприяє підвищенню їхньої ефективності.

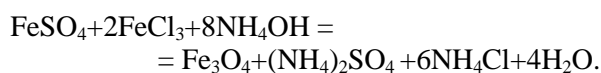
Використання магніточутливих наноконструктивів, до складу яких входить цитотоксичний препарат та моноклональне антитіло, дозволяє здійснити цільову доставку лікарського засобу до пухлини та досягти терапевтичного ефекту препарату за більш низьких його концентрацій, запобігаючи при цьому токсичному впливу цитостатика на організм в цілому.

Ідея цієї роботи полягає в цілеспрямованому хімічному конструюванні біосумісних поліфункціональних наноконструктивів, вивченні процесів іммобілізації на їх поверхні біологічно активних молекул з цитотоксичними властивостями та моноклональних антитіл CD 95 з сенсорними та імунотерапевтичними властивостями.

Мета дослідження – синтез магнітокерованого наноконструктиву, до складу якого входять протипухлинний хіміотерапевтичний препарат цисплатин та моноклональне антитіло CD 95, встановлення рівня його біологічної активності на клітинних лініях *in vitro*.

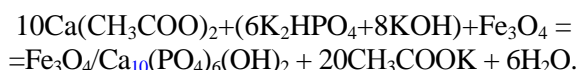
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Дослідження проводили на наноконструктиві магнетит/гідроксоапатит (Fe₃O₄/ГА). Синтез магнетиту детально описаний в [5]. Для його одержання використовували реакцію співосадження розчинів солей дво- і тривалентного заліза



Для дослідів використовували фракцію, яка відповідає однодоменному стану з питомою поверхнею $S = 90\text{--}180 \text{ м}^2/\text{г}$ (визначено за тепловою десорбцією аргону).

Для створення біосумісних магнітних носіїв використовували фракцію частинок магнетиту розміром $10\text{--}30 \text{ нм}$. Модифікування магнетиту гідроксиапатитом проводили з розчину ацетату кальцію [6] за реакцією



Для проведення реакції окремо готували водні розчини $0,1 \text{ М Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ($\text{pH} = 7\text{--}8$), $0,1 \text{ М K}_2\text{HPO}_4$ та $10\% \text{ КОН}$. Наважку (4 г) магнетиту заливали розчином ацетату кальцію. Для одержання тонкодисперсного матеріалу суміш обробляли ультразвуком двічі з перервою $5\text{--}10 \text{ хв.}$, протягом $1,5 \text{ хв.}$ і залишали на одну годину. При інтенсивному перемішуванні водної суспензії магнетиту в розчині $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, повільно, малими частками додавали розчин K_2HPO_4 та KOH . Суміш кип'ятили 10 хв. Синтезований наноккомпозит $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ відокремлювали центрифугуванням, промивали дистильованою водою до нейтрального рН промивної води та висушували при температурі 120°C .

Одержання наноккомпозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ підтверджено рентгенофазовим аналізом на рентгенівському дифрактометрі ДРОН-УМ 1 з використанням фокусування рентгенівських променів за Бреггом-Брентано, Co K_α випромінювання аноду ($\lambda = 0,179021 \text{ нм}$) та Fe -фільтра у відбитих променях та ІЧ-спектрами за допомогою Фур'є-спектрометра "Perkin Elmer" (модель 1720X) в діапазоні $400\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$. Обчислений за формулою Шерера [7, 8], середній розмір кристалітів складав $\sim 10 \text{ нм}$. Питома поверхня дослідних зразків становила $S = 125 \text{ м}^2/\text{г}$.

Адсорбція моноклонального антитіла (CD-95) на поверхні наноккомпозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$. Вивчалась адсорбція моноклонального антитіла CD 95 на поверхні наноккомпозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$. В якості сенсорних молекул використовувалось моноклональне мишаче антитіло CD 95.

Адсорбцію моноклональних антитіл CD 95 ($C = 20 \text{ мкг/мл}$, $V = 1 \text{ мл}$) на наноккомпозиті (наважка $0,03 \text{ г}$) проводили у фізіологічному

середовищі протягом 2 годин у динамічному режимі на перемішуючому пристрої LS 120 за кімнатної температури. Концентрацію антитіл вимірювали на комбінованому рідері для мікропланшет Synergy HT, Model SIAFRTD, Serial Number 202993 (Bio Tek). Кількісне визначення вмісту білка в пробах було проведено за методом Бредфорда [9]. В основу методу покладено зсув спектру поглинання барвника Кумасі (Coomassie Blue) G-250 при довжині хвилі 595 нм при утворенні ним комплексу з білком.

Дослідження кінетики адсорбції цисплатину (ЦП) на поверхні наноккомпозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$. Адсорбцію цисплатину здійснювали в динамічному режимі на перемішуючому пристрої LS 120 за кімнатної температури протягом 18 годин .

Готували розчини цисплатину з концентрацією 1 мкг/л . Концентрацію розраховували за платиною. Адсорбція цисплатину здійснювалась струшуванням його розчину (50 мл) з магнітними частинками наноккомпозитів ($0,2 \text{ г}$). Кожні 2 год відбиралася аліквота (5 мл), кількість адсорбованої речовини (А) на поверхні частинок наноккомпозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ визначали вимірюванням концентрації Pt^{2+} -іонів контактних розчинів до і після адсорбції.

Вимірювання здійснювали атомно-адсорбційним методом за допомогою однопроменевого двоканального спектрофотометра С-115 М1 з полум'яним атомізатором, дейтерієвим коректором фону, цифровою реєстрацією. Використовували лампу з порожнистим катодом на платину, аналітична лінія – $265,9$, паливно-окисна система: ацетилен – повітря.

Виготовлення магніточутливих поліфункціональних наноккомпозитів. Синтезовано наступні наноккомпозити:

1. $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА} + \text{ЦП}$
2. $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА} + \text{CD } 95$
3. $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА} + \text{ЦП} + \text{CD } 95$.

Зразки (наважка $0,03 \text{ г}$) з окремо адсорбованими цисплатином (зразок 1) та моноклональними антитілами CD 95 (зразок 2) на поверхні наноккомпозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ одержували за методиками, описаними вище. Адсорбцію цисплатину ($C = 1 \text{ мкг/мл}$) здійснювали протягом 4 годин .

Для виготовлення моделі носія лікарського препарату, наноккомпозит ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$) з адсорбованим цисплатином ($A = 60,1 \text{ мкг/г}$ за Pt^{2+}) заливали розчином моноклонального антитіла

CD 95 ($C = 20$ мкг/мл, $V = 1$ мл). Імобілізацію проводили у фізіологічному розчині протягом 2 годин у динамічному режимі за кімнатної температури.

Для вивчення впливу нанокompatиту з адсорбованим цитостатиком, кон'югованим моноклональним антитілом, на культивоване середовище, розраховували розведення зразків живильним середовищем таким чином, аби концентрація цисплатину відповідала біологічному еквіваленту ефективності IC_{25} , тобто дорівнювала 25% концентрації ІС, що дозволяє повністю пригнітити клітини. З попередніх досліджень відомо, що $IC_{50} = 5$ мкг/мл, то для нашого експерименту використовували концентрацію $IC_{25} = 2,5$ мкг/мл. При цьому концентрація CD 95 становила 0,2 мкг/мл (терапевтична доза складає 10–30 мкг/мл).

Дослідження цитотоксичної дії нанокompatиту. Моделі магнітокерованих лікарських засобів цитостатичної дії було досліджено *in vitro* в Інституті експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (ІЄПОР НАНУ). Було визначено цитотоксичну активність нанокompatиту Fe_3O_4/GA з адсорбованим цисплатином, кон'югованого моноклональним антитілом CD 95, на клітинах карциноми молочної залози людини лінії MCF-7. Для порівняння було досліджено цитотоксичну активність нанокompatитів з окремо адсорбованими цисплатином та моноклональним антитілом.

Як контрольні зразки було використано чисте живильне середовище, цисплатин з $C = 2,5$ мкг/мл, що відповідає четвертинній дозі ІС, і моноклональне антитіло CD 95 з $C = 0,2$ мкг/мл. Також було досліджено вихідний магнетит і нанокompatит Fe_3O_4/GA на біосумісність на даній клітинній лінії.

Клітини лінії MCF-7 (концентрація складала $1 \cdot 10^5$ клітин/мл в об'ємі 100 мкл) висаджували в 96-лункові пластикові планшети. Клітини культивувались на модифікованому середовищі Dulbecco – ISCOV (Sigma) із додаванням 10% ембріональної телячої сироватки та антибіотику – гентаміцину в концентрації 40 мкг/мл у стандартних умовах при $37^\circ C$ та при насиченні повітря 5% CO_2 . Після 24-годинної адаптації клітин до умов культивування додавали досліджувані проби для тестування (кожен в 3 паралелях, в 100 мкл) та інкубували в тих же умовах. Визначення ци-

тотоксичності проводили через 24 години. Ефективність оцінювали за МТТ-колориметричним тестом. [10]. В основу методу покладено здатність мітохондріальних ферментів живої клітини перетворювати 3-[4,5-диметилтіазол-2-іл]-2,5-дифенілтетразоліум бромід (МТТ) – сіль жовтого кольору в кристалічний МТТ-формазан лілового кольору. Для цього у лунки 96-лункового планшета додавали 20 мкл розчину МТТ (Sigma) (5 мг/мл фосфатно-сольового буферу) та інкубували протягом 3-х годин. Після центрифугування планшету (1500 об/хв, 5 хв) за допомогою напівавтоматичного відсмоктувача видаляли супернатант. Для розчинення кристалів формазану у кожену лунку додавали 100 мкл диметилсульфоксиду (Serva). Величину оптичного поглинання розчину вимірювали за допомогою мультилункового спектрофотометра MultiScan MCC 340 при довжині хвилі 540 нм.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Досліджено адсорбцію моноклонального антитіла CD 95 на поверхні нанокompatиту Fe_3O_4/GA . Одержані дані вказують на значну адсорбцію антитіл на поверхні нанокompatиту Fe_3O_4/GA . Природа поверхні нанокompatиту також впливає на адсорбцію антитіл. Доцільно порівняти попередні результати досліджень адсорбції антитіл на нанокompatитах з активними $-NH_2$ групами, наприклад, магнетит/поліакриламід ($Fe_3O_4/ПAA$) та магнетит/ γ -амінопропілтриетоксисилан (Fe_3O_4/γ -АПС) [11, 12]. Кількості адсорбованого CD 95 зведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Параметри адсорбції моноклональних антитіл CD 95 на поверхні магніточутливих нанокompatитів (C_0 – вихідна концентрація антитіл; A – адсорбція антитіл на поверхні нанокompatиту)

Нано-композит	C_0 , мкг/мл	$A(CD 95)$, мкг/г фізична адсорбція	$A(CD 95)$, мкг/г ковалентна імобілізація
$Fe_3O_4/GA+CD 95$	20	590	–
$Fe_3O_4/ПAA$	20	2,3	163,2
Fe_3O_4/γ -АПС	20	1,2	137,7

Показано, що величина фізичної адсорбції білку на поверхні GA суттєво перевищує величину адсорбції не лише фізично, а й ковалентно іммобілізованих антитіл на поверхні Fe_3O_4 , функціоналізованого аміногрупами. Висока адсорбційна ємність поверхні Fe_3O_4/GA може

бути пояснена складним механізмом адсорбції білка, який включає аніонний та катіонний обмін. Ca^{2+} -функціональні групи взаємодіють з карбоксилатними залишками поверхні антитіла, тоді як PO_4^{2-} -функціональні групи взаємодіють з основними ділянками молекули. Згідно з даними [13], значний вплив на механізм адсорбції білку здійснює рН середовища, з якого відбувається адсорбція. Кореляція рН середовища з rI адсорбтивну обумовлює конформацію адсорбованих молекул.

Підвищення кількості біомолекул (наприклад, протеїнів) у розчині до рівня, що перевищує їхню кількість в адсорбованому моношарі, сприяє їхньому упорядкуванню та утворенню щільної упаковки на поверхні. У випадку антитіл, їхня орієнтація є переважно перпендикулярною до поверхні гідроксиапатиту [14, 15].

Враховуючи значну величину адсорбції антитіл на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ в порівнянні з адсорбцією на поверхні нанокompatитів, функціоналізованих аміногрупами, можна зробити припущення про утворення щільної сприятливо орієнтованої упаковки молекул CD 95 на поверхні нанокompatиту, модифікованого ГА. Є підстави передбачати, що відбувається орієнтоване закріплення молекул антитіла, а саме Fc фрагментом (fragment crystalline) до поверхні, тоді як Fab фрагмент (fragment antigen binding) залишається незмінним і орієнтованим назовні. Це підтверджено спільними з ІЕПОР ім. Р.С. Кавецького НАН України дослідженнями імунотерапевтичного впливу біофункціоналізованих нанокompatитів на клітинні лінії. Їхня цитотоксична дія перевищувала дію контрольних доз антитіл в 2,7 рази. Крім того, іммобілізовані антитіла на поверхні ГА характеризувались слабкою десорбцією в модельних біологічних середовищах.

Надалі вивчалась адсорбційна взаємодія поверхні носія магнетит/гідроксиапатит із цитостатиком цисплатини.

Цисплатин – протипухлинний засіб, що містить платину. Механізм протипухлинної дії полягає в порушенні функції ланцюга ДНК, який пригнічує біосинтез нуклеїнових кислот та веде до апоптозу клітин. Швидко метаболізується шляхом неферментативного перетворення в неактивні метаболіти. Зв'язування з

білками (у вигляді метаболітів) складає 90%. В початковій фазі період напіввиведення $T_{1/2}$ складає 20–49 хв., у кінцевій фазі при нормальній функції вивільнення нирок – 58–73 год., при анурії – до 240 год. Цисплатин погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Виводиться нирками, 27–43% через 5 днів; платину можна виявити в тканинах протягом 4 місяців після введення.

Досліджувалась кінетика адсорбції цитостатика (цисплатину) на поверхні магніточутливого нанокompatиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$. Кінетична крива адсорбції наведена на рис. 1.

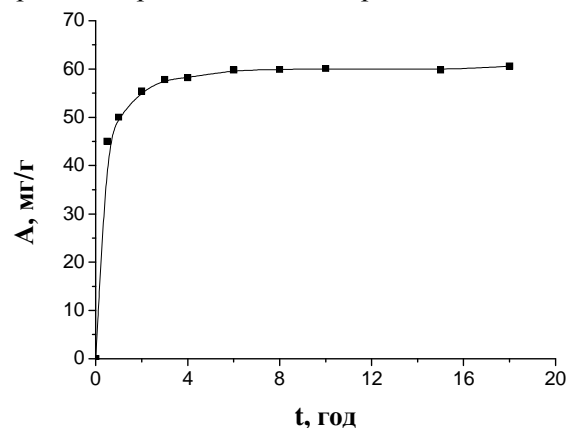


Рис. 1. Кінетична крива адсорбції цисплатину на поверхні магнітокеренованого нанокompatиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$

Кількість адсорбованого цисплатину (за Pt^{2+}) на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ складає $A = 60,1$ мг/г і основна частина цитостатика адсорбується за перші 2–3 години.

Тканина пухлини характеризується низкою особливостей, що відрізняють її від нормальної тканини: починаючи від порушень мікроциркуляції й закінчуючи експресією антигенних детермінант та рецепторів. Саме комплексне вивчення останніх заклало підґрунтя до розробки методів "цільової терапії", використовуючи їх як мішені. Ліганди, котрі здатні специфічно зв'язуватися з рецепторами, приєднуються до наночастинок – носіїв протипухлинного препарату. Це дозволяє не лише підвищити концентрацію препарату біля мішені, але й зменшити його токсичну дію на нормальні тканини [3].

Результати досліджень цитотоксичного впливу магніточутливого нанокompatиту з адсорбованим цисплатинином, кон'югованого моноклональним антитілом CD 95, на життєздатність клітинної лінії карциноми молочної залози людини MCF-7 наведені у табл. 2.

Таблиця 2. Дослідження впливу магніточутливих нанокompatитів з адсорбованим цисплатином, кон'югованих моноклональними антитілами, на життєздатність клітин лінії MCF-7

Контролі порівняння	Загиблі клітини, %			
	Дія контрольних зразків	Fe ₃ O ₄ /ГА + ЦП	Fe ₃ O ₄ /ГА + CD 95	Fe ₃ O ₄ /ГА + ЦП + CD 95
цисплатин (ЦП), C=2,5 мкг/мл	25	48	–	–
антитіло CD 95, C=0,2 мкг/мл	10	–	27	–
цисплатин + CD 95	38	–	–	57

З одержаних результатів видно, що використання магніточутливих нанокompatитів з адсорбованим цисплатином з концентрацією вдвічі нижче терапевтичного діапазону, кон'югованих моноклональним антитілом CD 95 призводить до загибелі 57% пухлинних клітин, що перевищує дію контролю приблизно на 50%. Цей синергічний ефект можна пояснити так. По-перше, здійснена адресна доставка комплексу носій-цитостатик-моноклональне антитіло до пухлинних клітин завдяки наявності на їхній поверхні певних рецепторів. Цитотоксичний ефект власне цисплатину здійснюється через утворення ковалентних зв'язків молекул препарату з ДНК. Цьому сприяє травматична дія (порушення цілісності клітинної мембрани) нанокompatиту, що істотно поліпшує проникнення лікарського препарату крізь мембранний бар'єр. Біфункціональні продукти взаємодії, так звані ДНК-аддукти, блокують реплікацію, транскрипцію та, як наслідок, клітинну проліферацію. По-друге, система ліганд/рецептор відіграє важливу роль в апоптозі злоякісних клітин. Зв'язуючись зі своїм рецептором, антитіло запускає імунотерапевтичний механізм, котрий призводить до апоптозу.

Отже, використання магніточутливих нанокompatитів (нанороботів), до складу яких входить протипухлинний препарат та моноклональне антитіло CD 95, дозволяє реалізувати розпізнавання специфічних клітин та досягти цитотоксичного ефекту препарату за більш низьких концентрацій, зменшуючи при

цьому токсичний вплив лікарського засобу на організм в цілому.

ВИСНОВКИ

З метою розробки магніточутливих нанокompatитів на основі високодисперсного магнетиту для застосування в медицині та біології відпрацьовано основні етапи побудови наноструктурних біосумісних композиційних матеріалів з ієрархічною архітектурою типу магнетит/гідроксоапатит/лікарський препарат/антитіло та досліджено їхні властивості.

Розроблено методику одержання магніточутливих нанокompatитів комбінованої (хіміотерапевтичної, імунотерапевтичної) дії на основі модифікованого гідроксоапатитом магнетиту з адсорбованим цисплатином, кон'югованого моноклональним антитілом CD 95 (модель медико-біологічного наноробота). Досліджено цитотоксичний вплив одержаної моделі на клітинну лінію карциноми молочної залози людини MCF-7. Використання магнітокерованих нанокompatитів, до складу яких входить протипухлинний препарат та моноклональне антитіло CD 95, супроводжувалось синергічним ефектом цитотоксичної дії (перевищення спільної дії контрольних доз препаратів цисплатину та антитіла в 1,5 рази).

ЛІТЕРАТУРА

1. Физико-химия наноматериалов и супрамолекулярных структур / Под ред. А.П. Шпака, П.П. Горбика. – Киев: Наукова думка, 2007. – Т. 1. – С. 45–87.
2. Уайтсайдс Дж., Эйглер Д., Андерс Р. и др. Нанотехнология в ближайшем десятилетии. Прогноз направленный исследований / Пер. с англ. – Москва: Мир, 2002. – 292 с.
3. Моисеенко В.М. Возможности моноклональных антител в лечении злокачественных опухолей // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 253–260.
4. Gorbik P.P., Dubrovin I.V., Petranovska A.L. et al. Chemical construction of magnetoensitive medico-biological nanocomposites with functions of nanorobots // Nanomaterials and Supramolecular Structures: Physics, Chemistry, Applications. – London: Springer, 2009. – P. 63–78.
5. Горбик П.П., Петрановська А.Л., Сторожук Л.П., та ін. Медико-біологічні нанокompatити на основі магнетиту: синтез, модифікація, функціоналізація поверхні для застосування *in vitro* // Хімія, фізика та

- технологія поверхні. – 2006. – Вип. 11–12. – С. 374–397.
6. Сафонова Т.В., Кузнецов А.В., Путляев В.И. и др. Керамика на основе гидроксипатита, синтезированного из ацетата кальция и гидрофосфата натрия // Перспективные материалы. – 2008. – № 6. – С. 96–99.
 7. Гинье А. Рентгенография кристаллов. – Москва: Наука, 1961. – 604 с.
 8. Оранская Е.И. Горников Ю.И. Фесенко Т.В. Автоматизированная методика определения средних размеров кристаллитов поликристаллических твердых тел // Заводск. лаборат. – 1994. – Т. 60, N 1. – С. 28.
 9. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У. Джонс К. Справочник биохимика. – Москва: Мир, 1991. – 523 с.
 10. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxic assays // Immunol. Methods. – 1983. – V. 65. – P. 55–63.
 11. Горбик П.П., Петрановская А.Л., Усов Д.Г. и др. Магнитоуправляемые биологически активные нанокompозиты // Химия, физика и технология поверхности. – 2008. – Вып. 14. – С. 502–510.
 12. Пат. № 86322 Україна А61К 9/51 Нанокapsула з функціями наноробота / Горбик П.П., Петрановская А.Л., Усов Д.Г., Сторожук Л.П. – 10.04.2009 р.
 13. Петрановська А.Л., Міценко В.М., Турелик М.П. та ін. Особливості процесів іммобілізації імуноглобуліну на поверхні магніточутливого нанокompозиту магнетит/гідроксопатит // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2010. – Т. 1, № 2. – С. 182–186.
 14. Биотехнология. Принципы и применения / Под ред. А. Хиггинса, Д. Беста, Дж. Джонса. – Москва: Мир, 1989. – 480 с.
 15. Hermanson G.T. Bioconjugate Techniques // San Diego: Academic Press, 2008. – 1202 p.

Надійшла 14.07.2010, прийнята 25.10.2010

Синтез магнитных полифункциональных нанокompозитов и исследование их биологической активности

А.Л. Петрановская, М.П. Турелик, П.П. Горбик, Н.Ю. Лукьянова, В.Ф. Чехун

*Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины
ул. Генерала Наумова 17, Киев 03164, Украина*

*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
ул. Васильковская 45, Киев 03022, Украина*

Разработана методика получения магниточувствительных нанокompозитов комбинированного (химиотерапевтического и иммунотерапевтического) действия на основе магнетита, модифицированного гидроксипатитом с иммобилизованным цисплатином, конъюгированным моноклональным антителом CD 95. Исследовано цитотоксическое влияние полученных моделей на клеточную линию карциномы молочной железы человека MCF 7. Показано, что использование магнитоуправляемого нанокompозита, в состав которого входит противоопухолевый препарат и моноклональное антитело CD 95, превышает общее цитотоксическое действие контрольных доз препаратов, в среднем, на 50%.

Synthesis of Magnetic Polyfunctional Nanocomposites and Investigation of their Biological Activity

A.L. Petranovska, M.P. Turelyk, P.P. Gorbyk, N.Yu. Lukyanova, V.F. Chekhun

*Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine
17 General Naumov Street, Kyiv 03164, Ukraine*

*Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology, and Radiobiology of NAS of Ukraine
45 Vasilkovskaya Street, Kyiv 03022, Ukraine*

A method of magnetosensitive nanocomposites obtaining with the capability of combined (chemotherapeutic and immunotherapeutic) effect based on magnetite modified by hydroxyapatite and immobilized cisplatin conjugated with monoclonal antibody CD 95 was developed. The cytotoxic influence of obtained models on the cell line of human breast carcinoma MCF 7 was analyzed. It was shown that the usage of the magnetocarried nanocomposite with anticancer drug and the monoclonal antibody CD 95 exceeds the total cytotoxic effect of control doses of the drugs up to 50%.