

PACS numbers: 65.80.-g, 81.16.-c, 82.60.Qr, 87.85.J-, 87.85.Qr, 87.19.xj, 87.50.-a

Модифікація протипухлинних препаратів наноструктурами

М. А. Заболотний, М. П. Куліш, І. С. Чекман*, Г. І. Соляник**,
О. П. Дмитренко, Т. О. Буско, О. Л. Павленко, Л. М. Кіркільєвська***,
Ю. М. Кондрацький****

*Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
фізичний факультет,
вул. Володимирська, 60,
01033 Київ, Україна*

**Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
бульвар Тараса Шевченка, 13,
01601 Київ, Україна*

***Інститут експериментальної патології, онкології та радіології
імені Р. Є. Кавецького НАН України,
вул. Васильківська, 45,
03022 Київ, Україна*

****Київський медичний університет УАНМ,
вул. Льва Толстого, 9,
01033 Київ, Україна*

*****Національний інститут раку,
вул. Ломоносова, 33/43,
03022 Київ, Україна*

Роботу присвячено встановленню взаємозв'язку між фізичними і медично-біологічними властивостями протипухлинних ліків, модифікуванню фармакологічних властивостей вже відомих протипухлинних агентів, спрямованому на підвищення їхньої ефективності та зниження токсичності. Зазначено основні проблеми фармакологічної онкології при лікуванні місцево поширених і дисемінованих форм злоякісних новоутворень. Проаналізовано можливості модифікування протипухлинних препаратів за допомогою біологічно нейтральних або слаботоксичних допантів та радіаційного опромінення препаратів або їх розчинників. Наведено основні фізичні фактори, що визначають модифікувальні можливості нанодопантів, та перераховано вимоги до них.

The relationship between the physical and medical-biological properties of antitumor drugs, modification of the pharmacological properties of known anticancer agents aimed at improving their efficiency and reducing toxicity

are investigated. The basic problems of pharmacological-oncology treatment of locally advanced and disseminated forms of cancer are specified. The possibilities of modification of anticancer drugs using biologically neutral or slightly toxic dopant and radiation exposure of drugs or their solvents are studied. Both the basic physical factors determining the possibility of modifying nanodopants and the requirements for them are listed.

Работа посвящена установлению взаимосвязи между физическими и медико-биологическими свойствами противоопухолевых лекарств, модифицированию фармакологических свойств уже известных противоопухолевых агентов, направленному на повышение их эффективности и снижение токсичности. Указаны основные проблемы фармакологической онкологии при лечении местно-распространённых и диссеминированных форм злокачественных новообразований. Проанализированы возможности модифицирования противоопухолевых препаратов с помощью биологически нейтральных или слаботоксичных допантов и радиационного облучения препаратов или их растворителей. Приведены основные физические факторы, определяющие модифицирующие возможности нанодопантов, и перечислены требования к ним.

Ключові слова: злоякісні новоутворення, протипухлинні ліки, фармакологічна онкологія, модифікування нанодопантами, опромінення препаратів, нанофабрикація.

(Отримано 15 січня 2015 р.)

1. ВСТУП

Досвід застосування протипухлинної хіміотерапії показав обмеженість її можливостей і низьку ефективність при лікуванні місцево-поширених і дисемінованих форм злоякісних новоутворень. У зв'язку з цим встановлення нових біологічно активних матеріалів, дослідження їх фізико-хімічних та терапевтичних властивостей і створення на їх основі ефективних і малотоксичних протипухлинних препаратів є однією з найбільш актуальних завдань сучасної фармакології та практичної онкології [1–3]. Суттєвою складовою цієї задачі є визначення взаємозв'язку між фізичними і медично-біологічними властивостями протипухлинних ліків, модифікація фармакологічних властивостей вже відомих протипухлинних агентів, спрямована на підвищення їх ефективності та зниження токсичності.

На даний час спостерігається стійка тенденція до індивідуалізації лікування онкозахворювань. Сучасна вітчизняна практична онкологія [1–3] дає можливість визначати молекулярний профіль пухлинної клітини кожного хворого, згідно чому і має призначатися індивідуальна протипухлинна терапія, що, правда, вступає в протиріччя з діючими стандартами лікування раку. Згідно діючим ме-

дичним стандартам лікування онкохворих проводиться при використанні певних курсів хіміотерапії. Сучасні терапевтичні засоби, що використовують при лікуванні онкозахворювань надзвичайно токсичні, що обмежує їх застосування [4]. Як відомо, індивідуальна чутливість організму до терапевтичних засобів може відрізнятися в 10–40 разів, що вимагає врахування цього фактора при визначенні оптимального сценарію лікування хворого.

Ще однією надзвичайно важливою проблемою в лікуванні злоякісних новоутворень є формування резистентності до лікарських засобів. Якщо 40 років назад, коли починалося застосування інтенсивної протипухлинної хіміотерапії, чутливими до неї були майже 80% хворих. На сьогодні первинно чутливими до хіміотерапії є не більше 40%. Після 3–4 курсів лікування хворі втрачають чутливість до лікування. Відсутність вибірковості дії відомих препаратів, їх резистивність, а також токсичність є однією з найбільш актуальних проблем в сучасній онкології, яка обумовлює необхідність створення нових протипухлинних засобів або удосконалення існуючих лікарських препаратів з метою підвищення їх ефективності, селективності та безпеки.

Важливе місце серед таких препаратів, незважаючи на стрімкий розвиток молекулярної біології та хімії, що забезпечують швидке використання синтезованих *de novo* препаратів, рослини залишаються традиційними джерелами фармакологічно активних речовин. Майже половина сучасних лікарських засобів, що використовуються в медицині, отримані з рослинних екстрактів [4, 5]. До ефективних протипухлинних препаратів рослинного походження відносяться вінкристин, етопозид, таксол, таксотер, топотекан, іринотекан та ін. Основними біологічно активними агентами рослин є алкалоїди, які проявляють виражену цитостатичну дію до пухлинних клітин. Для посилення їх ефективності та зниження впливу шкідливих побічних факторів важливе значення має застосування наноструктурних модифікаторів, здатних до утворення синергетичних механізмів протипухлинної дії таких медикаментів [1–6].

Модифікування молекул лікарських препаратів поверхнево-активними нанорозмірними частинками дозволяє отримати препарати з молекулами фіксованих розмірів та досягти біосумісності з клітинами організму, а також специфічної взаємодії з живими тканинами [2]. Вибір таких нанододатків суттєво залежить від механізмів їх сенсibiliзуючої дії, яка приводить до покращення лікувальних властивостей препарату. Вказане покращення може відбуватися за рахунок переведення молекул ліків в конформаційний стан з підвищеною активністю та селективністю (1), утворення комплексу молекули ліків з наночастинками або нанокластерами (2), підвищення чутливості уражених тканин хворого до ліків під дією модифікувальної речовини (3). В останньому випадку фактично створю-

ються бінарні лікарські препарати таргетної дії. Найбільш актуальними на сучасному етапі вбачаються перші два шляхи оскільки їхня реалізація можлива без детальної інформації про конкретні біологічні механізми дії лікарських препаратів. У всіх поіменованих вище випадках час життя молекул лікарських препаратів в новоутворених станах повинен перевищувати час їх терапевтичної дії.

Поліпшення модифікувального впливу наночастинок залежить не лише від їх типу, а також від квантово-розмірних характеристик, які визначають їх електронні, оптичні, електропровідні, магнітні, електрохімічні та інші фізико-хімічні властивості, що можуть бути визначальними у їх самостійній фармакологічній ролі або активації терапевтичної дії відомих лікувальних засобів [2, 6]. Залежність вказаних властивостей від лінійних розмірів наночастинок обумовлена співвідношенням між поверхневою та об'ємною енергіями, яке визначається відносною кількістю поверхневих атомів до об'ємних.

При виборі модифікувальних нанорозмірних частинок має бути враховано те, що для них характерний розмірний ефект — залежність їх характеристик від їх розмірів [2, 7–9]. При зменшенні розмірів (об'єму V) частинок зростає частка приповерхневих атомів від їх загальної кількості N_S/N_{Tot} , а частка об'ємно розташованих атомів (N_V/N_{Tot} — спадає. На рисунку 1 крива 1_a (2_a) показує частку приповерхневих атомів наночастинок, що має форму куба (паралелепіпеду з висотою, яка у три рази перевищує сторону основи) з гранецентрованою кубічною ґратницею. Залежності частки атомів, що знаходяться в середині наночастинок, ілюструють криві 1_b та 2_b . Лінія 1_b визначена у випадку кубічної форми наночастинок, 2_b — паралелепіпеду. Відмічене зростання функції $\frac{N_S}{N_{Tot}}(V)$ і спад

$\frac{N_S}{N_{Tot}}(V)$ при зменшенні V у випадку паралелепіпедної форми наночастинок ілюструють властивість, що у випадку співставлення наночастинок еліпсоїду обертання в який вона може бути вписана таким чином, щоб різниця об'ємів наночастинок і еліпсоїду була мінімальною відношення N_S/N_{Tot} зростає при збільшенні відношення велика/мала вісь еліпсу. Можна показати, що зміна типу ґратниці наночастинок впливає на числові значення функцій $\frac{N_S}{N_{Tot}}(V)$,

$\frac{N_S}{N_{Tot}}(V)$, не змінюючи топологію їхньої поведінки. Останню властивість ілюструють криві 3_a , 3_b , наведені на рис. 1, де представлені

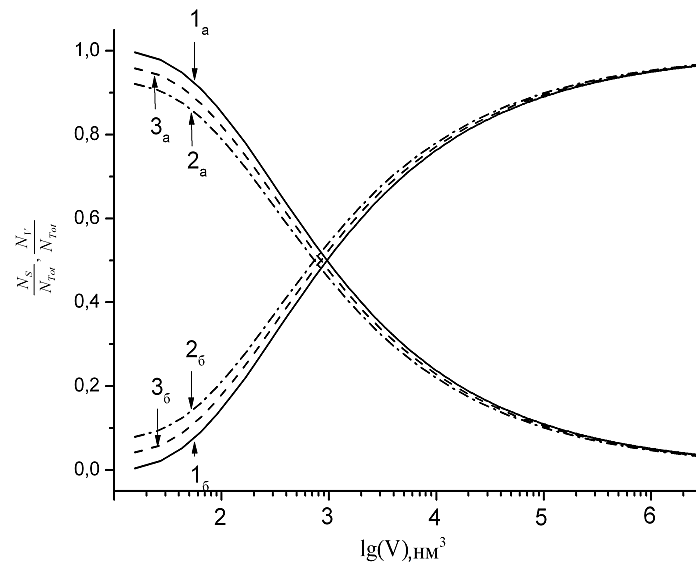


Рис. 1. Залежність відношення $\frac{N_s}{N_{Tot}}(V)$, $\frac{N_s}{N_{Tot}}(V)$ при різних просторових конфігураціях наночастинок та двох типах кристалічної ґратниці. Крива 1_a , 1_b показує залежності $\frac{N_s}{N_{Tot}}(V)$, $\frac{N_s}{N_{Tot}}(V)$ наночастинок кубічної форми, що має гранецентровану кубічну ґратницю. Криві 2_a , 2_b визначають такі ж співвідношення для наночастинок, що має форму правильного паралелепіпеда з висотою, яка у три рази перевищує сторону основи. Криві 3_a , 3_b характеризує залежність $\frac{N_s}{N_{Tot}}(V)$, $\frac{N_s}{N_{Tot}}(V)$ з гексагональною щільно упакованою ґратницею у наночастинок, що має кубічну форму.

залежності $\frac{N_s}{N_{Tot}}(V)$, $\frac{N_s}{N_{Tot}}(V)$ для наночастинок кубічної форми з гексагональною щільно упакованою ґратницею. З наведених графіків видно, що залежності $\frac{N_s}{N_{Tot}}(V)$, $\frac{N_s}{N_{Tot}}(V)$ чутливі до просторової конфігурації наночастинок та типу її ґратниці тільки при невеликих розмірах наночастинок V (або пов'язаного з ним N_{Tot}).

Велика питома поверхня за рахунок значної кількості поверхневих атомів приводить до високих значень поверхневої енергії, яка створює надлишок вільної енергії і як наслідок супроводжується суттєвою енергетичною активністю наночастинок [10]. Очевидно, що значна кількість поверхневих атомів в наночастинках збільшує

їх реакційну здатність при взаємодії з оточуючим середовищем. Саме тому можна очікувати залежність реакційної здатності наночастинок від їх розмірів та температури і, як наслідок, буде мати місце зміна швидкості хімічних перетворень за участі вказаних допантів. При цьому швидкість реакції в залежності від розглянутих параметрів в окремих інтервалах розмірів нанокластерів і температур може як прискорюватись, так і уповільнюватись. Реакційна здатність обумовлена величиною потенціалу йонізації та розподілом заряду на поверхні наночастинок, кількістю валентних електронів, а також залежати від природи реактанта. Важливо відмітити, що під час реакції розміри наночастинок змінюються. Характер таких змін залежить від початкових розмірів наночастинок, температури і природи реактанта. У випадку напівпровідникових наночастинок, наприклад TiO_2 , при їх поглинанні фотонів світла відбувається фотостимульований каталіз за рахунок переведення електронів з валентної зони у зону провідності. В подальшому ці електрони здатні відновлювати акцепторні пероксидні сполуки з утворенням надзвичайно реакційно здатних вільних радикалів за наступною схемою: $\text{H}_2\text{O}_2 + e^- \rightarrow \text{HO}^\cdot + \text{HO}^\cdot$. В подальшому одержані гідроксильні вільні радикали за рахунок неспареного електрона здатні змінювати тип гібридизації атомів вуглецю з sp^2 на sp^3 і таким чином приводити до фотодеградації окремих речовин. Реакційна здатність оксидних напівпровідникових наночастинок може бути підсилена при їх покритті наночастинами благородних металів, які сприяють просторовому розділенню фотогенерованих носіїв заряду і таким чином перешкоджають їх рекомбінації.

Наночастинок є нерівноважними і, як наслідок, нестабільними в часі. Їх динаміка може бути розглянута із залученням лінійних і нелінійних фракталів, як структур, що можуть бути відповідно описані лінійними і нелінійними рівняннями. Оскільки властивості наночастинок в суттєвій мірі визначаються їх поверхневим натягом і енергією, то вони впливають на термодинамічні параметри наночастинок.

На рисунку 2 наведено залежність температури топлення $T_{\text{пл}}$ від радіуса наночастинок золота сферичної форми. Видно, що зі зменшенням розмірів наночастинок температура топлення різко зменшується [11].

Таке зменшення $T_{\text{пл}}$ з r можна представити наступним співвідношенням:

$$T_{\text{пл}} = T_{\text{пл},v} \{1 - \alpha/(2r)\}, \quad (1)$$

де $T_{\text{пл},v}$ — температура топлення об'ємної частинки, α — коефіцієнт, який враховує зміну густини частинки під час топлення. Варто зазначити, що з топленням наночастинок відбувається не лише змі-

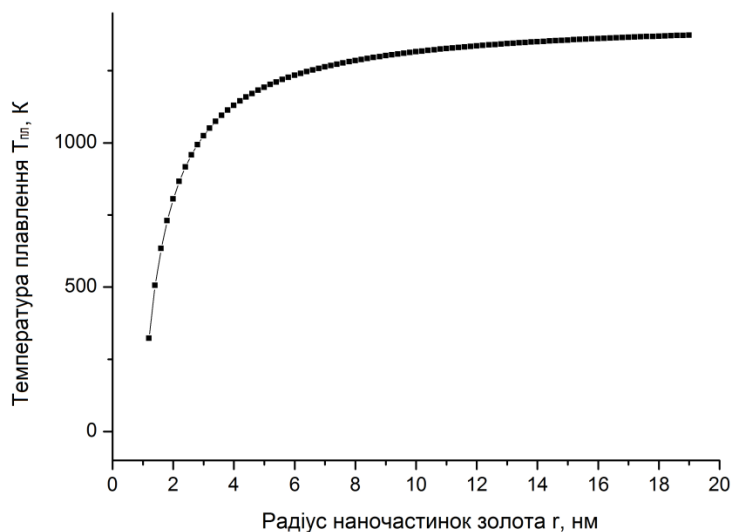


Рис. 2. Залежність температури топлення $T_{пл}$ золота від радіуса наночастинок [11].

на їх розмірів та форми, а також має місце зміна Гіббсової енергії.

Виникнення такої зміни може супроводжуватись появою нових фазових станів, відсутніх в об'ємних матеріялах.

Наночастинок окремих речовин приводять до появи в спектрі оптичного поглинання смуг поверхневого плазмонного резонансу (ППР). Положення вказаних смуг поглинання залежить від розмірів і форми наночастинок. Так, для сферичних наночастинок срібла з діаметром від 120 до 150 нм і висотою їх виступу над поверхнею підложжя в межах 42–70 нм довжина хвилі ППР змінюється від 426 до 497 нм. У випадку наночастинок срібла трикутної форми довжина хвилі зростає і може знаходитись в області ближнього інфрачервоного діапазону (762 нм). Електрохімічні властивості наночастинок також відрізняються від характеристик, властивих об'ємним матеріялам. Так, для об'ємного срібла електрохімічний потенціал $E^{\circ} = +0,799$ В, а для кластерів срібла Ag з діаметром від 2,0 до 7,2 нм це значення дорівнює $E^{\circ} = -1,0$ В. Таким чином, у випадку нанорозмірних частинок виникають значні відновлювальні властивості по відношенню до багатьох неорганічних і органічних матеріялів, в тому числі живих клітин, які відсутні для гранульованих частинок [12].

Зменшення розмірів наночастинок приводить до квантового обмеження руху вільних носіїв заряду за рахунок виникнення в них потенціяльних бар'єрів. При цьому суттєвих змін зазнає спектр дозволених енергетичних станів і характер рухливості вільних носіїв. Так, в наноструктурах має місце балістичний транспорт елект-

ронів, переміщення яких відбувається без розсіяння на коливаннях кристалічної ґратниці, структурних дефектах, межах поділу фаз, внаслідок взаємних зіткнень.

Квантові розмірні ефекти в наночастинках починають впливати на електронні властивості в тому випадку, коли розміри області локалізації вільних носіїв заряду відповідають довжині хвилі де Бройля. Для металів ці розміри близькі до значень 0,1–1,0 нм. У випадку напівпровідників та напівметалів вони досягають величини до 100 нм. Зі зменшенням розмірів напівпровідникових наночастинок відбувається значне зростання провідникових наночастинок відбувається значне зростання ширини енергетичної щілини, що суттєво впливає на їх оптичні, електричні та фотопровідні властивості [10].

Одним з факторів, що обумовлюють модифікацію термодинамічних характеристик наночастинок, порівняно зі звичайними розмірами речовини, є зміни меж функції розподілу частот фононів [9, 11]. Така поведінка може бути обумовлена тим, що в наночастинках існує довгохвильове обмеження довжини фононних хвиль. В них можуть збуджуватися тільки такі хвилі, довжина яких не перевищує максимальних розмірів частинки. Вказана властивість приводить до зміщення фононних спектрів в область високих частот.

Встановлено, що частотна залежність функції розподілу $g(\omega)$ фононного спектру прямокутної наночастинки допускає наступну параметризацію [9, 11]:

$$g(\omega) = \frac{V\omega^2}{2\pi^2c_3} + \frac{S\omega}{8\pi c_2} + \frac{L}{16\pi c_1}, \quad (2)$$

де V — об'єм частинки, S — загальна площа її поверхні, L — сумарна довжина ребер, $c_j^{-1} = c_l^{-j} + 2\pi c_t^{-j}$, c_l і c_t — швидкості повздовжніх і поперечних хвиль у наночастинці. Більш проста параметризація $g(\omega)$ випливає з Айнштейнної моделі:

$$g(\omega) = 3N\delta(\omega - \omega_E). \quad (3)$$

У відповідності до цієї моделі всі фонони мають однакову частоту ω_E . Вплив скінченних розмірів наночастинки на характер її фононного спектру проявляються у значеннях середньоквадратичних зміщень $\langle \Delta a^2 \rangle$ окремих атомів, що входять до її складу. Зв'язок між $\langle \Delta a^2 \rangle$ і $g(\omega)$ може бути представленим наступним чином [8, 11]:

$$\langle \Delta a^2 \rangle = \frac{1}{Nm} \int_{\omega_{\min}}^{\omega_{\max}} \frac{\varepsilon(\omega, T)}{\omega^2} g(\omega) d\omega, \quad (4)$$

де N — кількість атомів у наночастинці, T — температура, m — ма-

са атому; $\varepsilon(\omega, T)$ — середня енергія осцилятора, що приймає участь у формуванні фононів наночастинки, ω_{\max} і ω_{\min} — максимальна і мінімальна частота фононів наночастинки. Значення ω_{\max} і ω_{\min} залежать від кількості атомів, що входять до її складу:

$$3N = \int_{\omega_{\min}}^{\omega_{\max}} g(\omega) d\omega. \quad (5)$$

У відповідності до Айнштайнової моделі середньоквадратичне зміщення атому в нанокластері описується наступним співвідношенням [9, 11]:

$$\langle \Delta a^2 \rangle = \frac{\hbar}{2\omega_E m} \operatorname{cth} \left(\frac{\hbar\omega_E}{2k_B T} \right). \quad (6)$$

При аналізі виразу (6) необхідно врахувати, що атоми на поверхні кластеру в меншій мірі зв'язані з кристалічною ґратницею, ніж об'ємні атоми, і тому частоти їх коливань (ω_s) менші, ніж частоти коливань об'ємних атомів (ω_v): $\omega_s < \omega_v$.

Представлення середньоквадратичних зміщень поверхневих (Δa_s^2) і об'ємних (Δa_v^2) атомів можна записати у вигляді

$$\Delta a_s^2 = \frac{\hbar}{2\omega_s m} \operatorname{cth} \left(\frac{\hbar\omega_s}{2k_B T} \right), \quad \Delta a_v^2 = \frac{\hbar}{2\omega_v m} \operatorname{cth} \left(\frac{\hbar\omega_v}{2k_B T} \right). \quad (7)$$

Схематично залежності середньоквадратичних зміщень поверхневих і об'ємних атомів від температури наведено на рис. 3.

Згідно з Ліндеммановим критерієм [8], речовина переходить в рідкий стан, коли середньоквадратичне зміщення її атомів починає задовольняти умові:

$$\Delta a_{\max}^2 = 0,01a^2, \quad (8)$$

де a — стала ґратниці.

З рисунку 3 видно, що поверхневі і об'ємні атоми наночастинки задовольняють умові (7) за різних температур. Це уможливорює вказати три області температур, в яких наночастинки перебувають в різних агрегатних станах. В інтервалі температур 1 ($T \leq T_s$) поверхневі і об'ємні області наночастинки знаходяться в твердому стані. В діапазоні температур $T_s \leq T \leq T_v$ (область 2) приповерхнева ділянка наночастинки є розтоплена, а об'ємна — тверда. В області температур 3 ($T \geq T_v$) наночастинки повністю знаходяться у рідкому стані. Поява рідиноподібного приповерхневого стану в наночастинці приводить до прискорення в ній в ній дифузійних процесів і, як наслідок, до збільшення її реакційної активності.

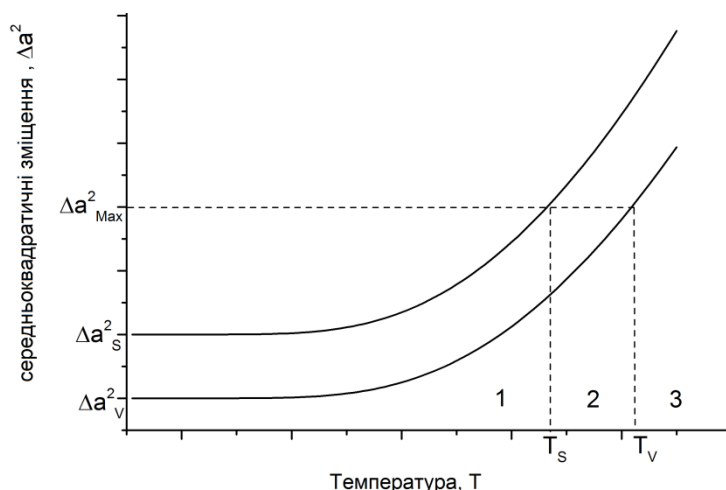


Рис. 3. Схематична залежність середньоквадратичних зміщень поверхневих і об'ємних атомів нанокластера від температури згідно з Айнштайновою моделлю. T_S , T_V — температури, при яких зміщення приповерхневих або об'ємних атомів задовольняють Ліндеманновому критерію. 1, 2, 3 — температурні області існування твердої, твердої та рідкої та рідкої фаз відповідно.

Особливості в розподілі частот в першу чергу впливають на теплоємність зразка. Це приводить до того, що питома теплоємність наночастинок може в 10–15 разів перевищувати цей параметр у макророзмірних частинках. Зміна фононного спектру наночастинки також впливає на середньоквадратичну величину динамічних атомних зміщень, що може суттєво модифікувати активність наночастинки.

Сенсибілізація властивостей молекул лікарських препаратів також може бути досягнута за рахунок їх збудження опроміненням, при якому вони переходять у метастабільний стан з наступною його конверсією в стан з підвищеною лікувальною здатністю [13, 14].

Важливу роль в фізико-хімічних властивостях наночастинок також відіграє оточуюче середовище. У випадку використання множини взаємодіючих між собою наночастинок розповсюдження світла може набувати анізотропного характеру, при якому воно відбувається лише у деяких напрямках, залежних від характеру упорядкування наноструктур та певних частот електромагнітного випромінювання [15, 16]. Використання підсилюючих кооперативних ефектів плазмонних полів упорядкованими наночастинками темплатів уможливорює очікувати досягнення більш вираженої терапевтичної дії протипухлинних препаратів, а отже зменшення необхідної дози ліків.

Модифікація лікарських засобів може бути одержана шляхом перебудови конформаційного стану молекул протипухлинних препаратів в результаті створення в середовищі розчинника радіаційноіндукованих дефектів та їх подальшої кластеризації з утворенням в тому числі бабстонів [7] з тривалим часом життя. В оточенні таких дефектів в рідинних середовищах формуються подвійно заряджені електричні шари із заданою структурою розподілу зарядів. Таке електричне оточення наночастинок може впливати на їх термодинамічні, квантово-хвильові, терапевтичні властивості не лише наноструктур, а також взаємодіючих з ними біомолекул, що створює умови для одержання лікарських засобів зі зниженими токсичністю та резистентністю.

Одним з важливих факторів підвищення біологічної активності фармхромофорів лікарських препаратів є створення заданого конформаційного стану відповідних молекул та його керування. Так, при поглинанні квантів світла субмолекулою бактеріяльного реакційного центру відмічалася зміна конформаційних характеристик і виникнення довготривалого стану, тривалість якого досягала кількох годин. Такі молекулярні перебудови приводять до зміни молекулярного об'єму та констант швидкостей електронних молекулярних переходів. Встановлено, що час життя довготривалого конформаційного стану fotocутливих молекул реакційних центрів і як наслідок їх біоактивність суттєво залежить від властивостей розчинника, локальної поляризації середовища, які впливають на перебіг конформаційної перебудови молекул [17].

Аналогічно, управління конформаційним станом під дією електромагнітного поля спостерігалось для молекул NADH у водному розчині під дією електромагнітного випромінювання. Одним з механізмів перебудови конформаційного стану та обумовленої ним біологічної активності молекул є вплив густини та швидкості релаксації приповерхневого електричного заряду на поверхневий натяг рідини за умов нестійкості форми поверхні в гідратній оболонці молекул NADH [15]. Зовнішнє електромагнітне опромінення при взаємодії з бабстонами, оточених подвійним зарядженим шаром, в зонах їх нестійкості створює можливість генерації локальних електричних полів, що нагадують поля випромінювання поверхневих плазмонів, також здатних впливати на перетворення конформаційних станів молекул. Вплив таких локальних полів на підвищення активності окремих біоструктур (алкалоїдів коніуму, полісахаридів, окирезватролу) було показано при їх нанесенні на поверхню золотих наноструктурованих темплатів [14]. Виготовлення таких двовимірних наноструктурованих періодичних структур благородний метал/органічний напівпровідник було одержано темплатним методом при експозиції світловим полем голограм електрично зарядженого термопластичного шару та при використанні вакуумно-

го напорошення. При цьому на поверхні такого темплату з'являлися металеві кластери, висота яких досягала 3,5–600 нм. Для фотоелектричних темплатів із захопленням на глибокі пастки зарядом конденсація металу відбувається на гребнях індукованого на поверхні термопластичного шару рельєфу. В цьому випадку топологія металевих кластерів визначається топологією світлового поля, яка може змінюватися в широких межах. Сформовані на поверхні темплату двовимірні періодичні діелектричні та плазмон-поляритонні структури при їх збудженні випромінюванням в оптичному діапазоні за умови повного внутрішнього відбиття виявляють резонансний характер, який властивий для вказаних 2D-структур. Таким чином, під дією слабкого електромагнітного випромінювання в гігагерцовому діапазоні за рахунок перебудови при цьому конформації молекули NADH в гідратній оболонці можна очікувати змін в механізмах динаміки пухлинних процесів, а отже впливати на розвиток злоякісних новоутворень.

Порушення періодичності в розташуванні металевих нанокластерів на поверхні темплату шляхом створення штучних лінійних дефектів суттєво впливає на резонансне поглинання в певних напрямках розповсюдження електромагнітних хвиль. Очевидно, що така зміна упорядкування періодично розміщених наноструктурних острівців дозволяє в широких межах впливати на характер локальних полів металевих наночастинок і як результат на конформаційний стан нанесених на них молекул лікарських препаратів.

Комплексоутворення молекул оксирезвератролу з фуллеренами C₆₀, як і для наночастинок металів, дозволяє стабілізувати їх анти- або прооксидантні властивості, що уможливило очікувати використання індукції метаболічної катастрофи в пухлинних клітинах як одного з методів знищення злоякісних новоутворень [18, 19].

2. ВИСНОВКИ

Наночастинки внаслідок розвиненої поверхні і, як наслідок, високої поверхневої енергії, квантово-розмірних ефектів характеризуються набором властивостей, які є неможливими для об'ємних зразків та мікроструктур. До них відносяться можливість перебування за невисоких температур в рідкій фазі, створення значних локальних електромагнітних полів, сприяння окисно-відновлювальних реакцій та багато інших, що дозволяє реалізуватися незвичним механізмам взаємодії з фармхромомформними ділянками лікарських макромолекул і таким чином суттєво підвищувати протипухлинну активність онкопрепаратів при одночасному зменшенні їх токсичності.

До механізмів зміни біологічної активності макромолекул можна віднести перебудову їх конформаційних станів, яка досягається

шляхом комплексоутворення з наночастинками, використання опромінення нейонізувальними електромагнітними квантами енергії, які сприяють встановленню просторового розподілу опромінення з метою створення особливих нанокластерів — бабстонів, здатних до генерації локальних електричних полів, аналогічних полям поверхневих плазмонів.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. В. Ф. Чехун, *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології*, **9**, вип. 1: 261 (2011).
2. І. С. Чекман, *Нанофармакологія* (Київ: Задруга: 2011).
3. І. Б. Щепотін, О. В. Васильєв, Д. О. Розумій, В. В. Приймак, А. В. Лукашенко, Ю. О. Жуков, А. А. Бурлака, *Український медичний часопис*, **78**, вип. 4: 67 (2010).
4. *Фармацевтична енциклопедія* (Ред. В. П. Черних) (Київ: МОРІОН: 2010).
5. Г. І. Соляник, О. Г. Федорчук, О. М. Пясковська, О. Й. Дасюкевич, Г. В. Горбик, Д. Л. Колесник (Пат. 48524 Україна, МПК А 61 К 35/76, А 61 Р 35/04. № u 2009 08954; заявл. 28.08.2009; опубл. 25.03.2010, Бюл. № 6).
6. М. А. Zabolotnyi, А. І. Momot, G. I. Dovbeshko, E. P. Gnatyuk, G. I. Solyanyk, O. P. Dmytrenko, and N. P. Kulish, *Ukr. J. Phys.*, **57**, No. 7: 1739 (2012).
7. Н. Ф. Бункин, А. В. Шкирин, В. А. Козлов, А. В. Старосветский, П. С. Игнатъев, *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології*, **9**, вип. 2: 499 (2011).
8. *Biomedical Nanostructures* (Eds. K. E. Gonsalves, C. R. Halberstadt, C. T. Laurencin, L. S. Nair) (Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.: 2008).
9. И. П. Суздаев, *Нанотехнология: физико-химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов* (Москва: КомКнига: 2006).
10. І. В. Уварова, П. П. Горбик, С. В. Горобець, О. А. Іващенко, Н. В. Ульянович, *Наноматеріали медичного призначення* (Київ: Наукова думка: 2014).
11. А. И. Гусев, *Нанокристаллические материалы: методы получения и свойства* (Екатеринбург: УрО РАН: 1998).
12. В. Волков, Е. П. Ковальчук, В. М. Оченко, О. В. Решетняк, *Нанохімія, наносистеми, наноматеріали* (Київ: Наукова думка: 2008).
13. Li Xu, Chao Liu, Hu Chen, Xioli Qin, Xionzi Huang, *International Journal of Pharmacology*, **10**, No. 1: 44 (2014).
14. Г. Г. Влайков, М. Ю. Барабаш, М. А. Заболотний, Д. О. Гринько, Ю. М. Барабаш, Л. Ю. Куницька, *Формування наноструктур темплати синтезом* (Київ: ІМФ ім. Г. В. Курдюмова НАН України: 2010).
15. М. А. Заболотный, М. Ю. Барабаш, О. П. Дмитренко, Н. П. Кулиш, *Полимерный журнал*, **33**, № 4: 361 (2011).
16. М. А. Заболотный, А. И. Момот, О. П. Дмитренко, Н. П. Кулиш, Г. И. Довбешко, Г. И. Соляник, Л. Н. Киркилевская, П. Шарф, У. Риттер, *Фитотерапия*, **4**: 50 (2011).
17. М. А. Заболотный, Е. А. Андреев, Ю. М. Барабаш, В. Н. Харкянен, *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології*, **6**, вип. 1: 277 (2008).
18. М. А. Zabolotnyu, Yu. M. Barabash, O. P. Dmytrenko, M. P. Kulish, Eh. L. Martynchuk, A. I. Kostyna, and Yu. Yu. Sidelnikova, *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології*, **8**, № 4: 713 (2010).
19. І. В. Бойчук, О. М. Пясковська, О. Р. Мельников, Д. Л. Колесник, Г. І. Соляник, *Фармакологія та лікарська токсикологія*, **4–5**: 37 (2013).

REFERENCES

1. V. F. Chekhun, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **9**, No. 1: 261 (2011).
2. I. S. Chekman, *Nanofarmakolohiia* (Kiev: Zadruga: 2011).
3. I. B. Shechepotin, O. V. Vasyliiev, D. O. Rozumii, V. V. Pryimak, A. V. Lukashenko, Yu. O. Zhukov, and A. A. Burlaka, *Ukrainskyi Medychnyi Chasopys*, **78**, No. 4: 67 (2010).
4. *Farmatsevtichna Ehntsyklopediya* (Ed. V. P. Chernykh) (Kyiv: MORION: 2010).
5. G. I. Solianyk, O. G. Fedorchuk, O. M. Piaskovska, O. I. Dasiukevych, G. V. Gorbyk, and D. L. Kolesnyk, *Sposib Zastosuvannya Akonitynmisnogo Agentu Yak Antyangiogennoho Protypukhlynnogo Zasobu* (Pat. 48524 Ukraine, MPK A 61 K 35/76, A 61 R 35/04. No. u 2009 08954; Zayavl. 28.08.2009; Opubl. 25.03.2010, Bul. No. 6).
6. M. A. Zabolotnyi, A. I. Momot, G. I. Dovbeshko, E. P. Gnatyuk, G. I. Solyanyk, O. P. Dmytrenko, and N. P. Kulish, *Ukr. J. Phys.*, **57**, No. 7: 1739 (2012).
7. N. F. Bunkin, A. V. Shkirin, V. A. Kozlov, A. V. Starosvetskiy, and P. S. Ignat'ev, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **9**, No. 2: 499 (2011).
8. *Biomedical Nanostructures* (Eds. K. E. Gonsalves, C. R. Halberstadt, C. T. Laurencin, and L. S. Nair) (Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.: 2008).
9. I. P. Suzdalev, *Nanotekhnologiya: Fiziko-Khimiya Nanoklasteroiv, Nanostruktur i Nanomaterialov* (Moscow: KomKniga: 2006).
10. I. V. Uvarova, P. P. Gorbyk, S. V. Gorobets, O. A. Ivashchenko, and N. V. Ulianchych, *Nanomaterialy Medychnogo Pryznachennya* (Kyiv: Naukova Dumka: 2014).
11. A. I. Gusev, *Nanokristallicheskie Materialy: Metody Polucheniya i Svoistva* (Ekaterinburg: UrO RAN: 1998).
12. V. Volkov, E. P. Kovalchuk, V. M. Ochenko, and O. V. Reshetniak, *Nanokhimiya, Nanosystemy, Nanomaterialy* (Kyiv: Naukova Dumka: 2008).
13. Li Xu, Chao Liu, Hu Chen, Xioli Qin, and Xionzi Huang, *International Journal of Pharmacology*, **10**, No. 1: 44 (2014).
14. G. G. Vlaikov, M. Yu. Barabash, M. A. Zabolotnyi, D. O. Grynko, Yu. M. Barabash, and L. Iu. Kynytska, *Formuvannya Nanostruktur Templatnym Syntezom* (Kyiv: G. V. Kurdyumov Institute for Metal Physics, N.A.S. of Ukraine: 2010).
15. M. A. Zabolotnyi, M. Yu. Barabash, O. P. Dmytrenko, N. P. Kulysh, *Polymernyi Zhurnal*, **33**, No. 4: 361 (2011).
16. M. A. Zabolotnyi, A. I. Momot, O. P. Dmytrenko, N. P. Kulish, G. I. Dovbeshko, G. I. Solianyk, L. N. Kirkilevskaya, P. Scharff, and U. Ritter, *Fitoterapiya*, **4**: 50 (2011).
17. M. A. Zabolotnyi, E. A. Andreev, Yu. M. Barabash, and V. N. Kharkianen, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **6**, No. 1: 277 (2008).
18. M. A. Zabolotnyy, Yu. M. Barabash, O. P. Dmytrenko, M. P. Kulish, Eh. L. Martynchuk, A. I. Kostyna, and Yu. Yu. Sidelnikova, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **8**, No. 4: 713 (2010).
19. I. V. Boichuk, O. M. Piaskovska, O. R. Melnykov, D. L. Kolesnyk, and G. I. Solianyk, *Farmakologiya ta Likarska Toksykologiya*, **4–5**: 37 (2013).