

УДК 616-006.07

В. Е. Орел, д-р біол. наук,
А. В. Романов, канд. техн. наук,
І. В. Орел

МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНА НАНОТЕРАНОСТИКА ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

Національний інститут раку, Київ, Україна

УДК 616-006.07

В. Е. Орел, А. В. Романов, І. В. Орел
МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНА НАНОТЕРАНОСТИКА ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

Національний інститут раку, Київ, Україна

Описані медико-фізичні основи магнітно-резонансної нанотераностики злоякісних новоутворень при використанні магнітно-резонансної томографії, магнітної наногіпертермії та магнітної нанотерапії при температурі до 40 °С. Результати експериментальних і клінічних досліджень нанотераностики злоякісних новоутворень, що проаналізовані в даній роботі, свідчать про їх подальшу перспективність.

Ключові слова: злоякісні новоутворення, нанотераностика, магнітний наноконкомплекс, магнітно-резонансна томографія, електромагнітне опромінення.

UDC 616-006.07

V. E. Orel, A. V. Romanov, I. V. Orel
MAGNETIC RESONANCE NANOTHERANOSTICS OF MALIGNANT TUMORS

National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Medical physical principles of magnetic resonance nanotheranostics of malignant tumors during magnetic resonance imaging, magnetic nanohyperthermia and magnetic nanotherapy at temperatures up to 40°C are described. The results of experimental and clinical studies discussed in the paper indicate about future prospects of cancer nanotheranostics.

Key words: malignant tumors, nanotheranostics, magnetic nanocomplex, magnetic resonance imaging, electromagnetic radiation.

Лауреат Нобелівської премії з медицини Отто Генріх Варбург вважав, що дихальний процес у злоякісних клітинах порушується через дефекти в аеробних дихальних шляхах [1]. Інший лауреат Нобелівської премії з медицини Альберт Сент-Дьйорді припускав, що імовірний механізм виникнення злоякісних новоутворень пов'язаний з квантовою фізикою. Ним була запропонована концепція про вплив ефекту перенесення електронів на швидкість росту злоякісної пухлини [2].

Спираючись на класичні роботи Варбурга, Сент-Дьйорді та сучасні досягнення у галузі медичних нанотехнологій у дослідженнях раку на молекулярно-генетичному рівні, все більшу увагу наукової світової спільноти привертає питання вивчення біоієрархічних взаємозв'язків суб- та супромолекулярних процесів у пухлинній клітині [3; 4].

Медичні нанотехнології, які поєднують діагностику, зокрема візуалізацію медичного зобра-

ження злоякісної пухлини, і протипухлинну нанотерапію, що дозволяє отримати необхідний ступінь контролю та ефективності лікування з використанням багатофункціональних магнітних наноконкомплексів як активних агентів, називають терміном нанотераностика [5]. Принцип магнітно-резонансної нанотераностики засновано на спільному використанні магнітно-резонансного ефекту для томографії та нанотерапії злоякісних новоутворень [6].

У даній роботі наведено огляд літератури та власних досліджень авторів стосовно проблеми магнітно-резонансної нанотераностики злоякісних новоутворень.

Медико-фізичні основи магнітно-резонансної нанотераностики

Що стосується найбільш широко вживаної в медичних закладах магнітно-резонансної томографії (МРТ), то, як добре відомо, вона викорис-

товує той факт, що тканини організму містять велику кількість води і, отже, протонів (ядер ^1H), магнітні спіни яких орієнтовані в сильному магнітному полі. Детальний опис медико-фізичних основ МРТ наведено в численних оглядах, монографіях і підручниках [7; 8]. Тому викладемо лише особливості візуалізації МРТ-зображень злоякісних новоутворень з використанням наночастинок. При МРТ-візуалізації суперпарамагнітні частинки, що складаються з оксиду заліза, можуть бути використані як засоби контрастування, оскільки вони сильно впливають на час спин-решіткової T1 і спин-спінової T2 релаксацій молекул води поблизу металу. На томограмах ділянки діагностичного інтересу з наночастинками візуалізуються більш темним кольором, що покращує контраст зображення. Іншими словами, ступінь релаксації збуджених молекул води поблизу металу має вирішальне значення для візуалізації. Магнітні наночастинки з протипухлинним препаратом під впливом пасивного й активного транспорту локально локалізують у пухлинах за допомогою прикладеного ззовні постійного магнітного поля.

Типовий магнітний наноконкомплекс складається з магнетиту (Fe_3O_4) або маггеміту (Fe_2O_3), з відповідним покриттям для підтримання водної стабільності та протипухлинного препарату. Суперпарамагнітні наночастинки Fe_3O_4 використовуються у клінічних дослідженнях як селективні МРТ контрастних агентів. Вони мають час T2 релаксації вищий, ніж контрастуючі сполуки гадолінію.

Дещо детальніше зупинимося на медико-фізичних принципах магнітної нанотерапії злоякісних новоутворень. Сьогодні набуло широкого медичного застосування електромагнітного поля для ініціації теплового ефекту — магнітної наногіпертермії з метою прогрівання, абляції та вاپоризації злоякісних пухлин до температур 41–82 °C. Фізичний принцип магнітної наногіпертермії заснований на генеруванні тепла при електромагнітному опроміненні магнітних наночастинок у пухлині в результаті броунівського та нелівського механізмів релаксації магнітного моменту. Обертання магнітного моменту (релаксація Нееля) і тертя, що виникає внаслідок коливань наночастинок (броунівський рух), призводять до фазової затримки між магнітним полем і напрямком магнітних моментів, у результаті чого виділяється тепло. Ефективність нагрівання вимірюється згідно з питомим коефіцієнтом поглинання (SAR). Для біомедичних застосувань показник SAR має вирішальне значення, бо що вищий питомий коефіцієнт поглинання, то нижча доза опромінення пацієнтів [9].

Інший напрям магнітної нанотерапії заснований на ефекті впливу електромагнітних хвиль на радикальні пари при помірній гіпертермії до 40 °C. Відомо, що електромагнітні поля можуть

змінювати швидкості хімічних реакції та концентрації вільних радикалів. Найбільш досліджений вплив магнітних полів відносно невеликої індукції близько 1 мТл. Огляд відомих робіт свідчить, що зміни як ядерного спінового стану, так і моменту кількості руху для електронів у молекулі виникають зі змінами в електромагнітному полі та впливають на швидкості хімічної реакції. Зокрема, експериментально доведено наявність достатньо великого ефекту поглинання електромагнітного поля в діапазоні 1–160 МГц. Наведені докладні описи теорії конверсії синглет-триплетних станів для радикальних пар і результуючих змін концентрацій радикалів як функції напруженості магнітного поля, орієнтації спінів і в'язкості навколишнього середовища. Радикали виконують широкий спектр біологічних функцій. Активні форми кисню і азоту, такі як супероксид аніон-радикал, гідроксил-радикал, оксиди азоту володіють високою реакційною здатністю та відіграють важливу роль у сигнальній системі клітини в нормі та патології в умовах магнітного резонансу [10].

Магнітомеханохімічний синтез протипухлинного магнітного наноконкомплексу

Існує достатня кількість методів синтезу магнітного наноконкомплексу. Найбільш поширені технології синтезу — це окиснення, хемосорбція на поверхні, спрямована модифікація поверхні, термоліз, механохімічна активація та ін. З метою підвищення стійкості колоїдної системи в розчині та біосумісності ядра наночастинок оксиду заліза покривають органічною речовиною для зв'язування за допомогою електростатичних (іонних) зв'язків з протипухлинним препаратом або антигеном. Покриття наноконкомплексів нейтральними або гідрофільними сполуками, такими як поліетиленгліколь, полісахариди та ін., продовжують період його циркуляторного напіврозпаду. У зв'язку з цим модифікований поверхневий шар наноконкомплексу може мати зовсім інші неконтрольовані магнітні характеристики, ніж ядро, а взаємодія внутрішніх атомів із зовнішніми може призводити до випадкових змін фізико-хімічних характеристик наночастинок [11].

З метою отримання наноконкомплексу, до складу якого входили б наночастинки оксиду заліза та протипухлинний препарат доксорубіцин, з фіксованими магнітними характеристиками було розроблено магнітомеханохімічну технологію синтезу в реакторі. Цей метод заснований на інтеграції двох відомих методів: механохімічного синтезу [12] та синтезу в реакторі з магнітними елементами [13]. Принцип механохімічного синтезу включає фрагментацію окремих елементів та ініціацію парамагнітних центрів (вільних радикалів) у структурі наноконкомплексу. Одночасне опромінення неоднорідними постійним магнітним полем та електромагнітним полем приводить до

виникнення вихрових струмів і магнітних вихорів у зонах контактів між наночастинками оксидів заліза й органічними сполуками за наявності ефекту магнітного резонансу [14].

У синглетному стані пари радикалів рекомбінують з типовим часом життя між 10^{-6} і 10^{-10} с. У триплетному стані вони не можуть рекомбінувати, тому можуть реагувати з іншими молекулами. Зв'язок між неспареними електронами і ядром у кожному фрагменті радикальної пари відрізняється і, як правило, знаходиться між величинами статичних магнітних полів 10 нТл — 3 мТл. Тобто невеликі зміни індукції постійного магнітного поля можуть змінити швидкість переходу і, отже, концентрації вільних радикалів. Також електромагнітні поля на частотах, що відповідають різниці у рівнях енергії, можуть змінювати енергію рівнів різних ядерних спінових станів молекул. Це, у свою чергу, може змінити рекомбінаційні часи життя для радикальної пари [10]. Тому для оцінки можливості отримання наноконкомплексу з фіксованими магнітними властивостями були проведені дослідження при зміні величини магнітної індукції постійного магнітного поля та постійних параметрах електромагнітного опромінення 42 МГц з вихідною потужністю 2 Вт і механічній вібрації з частотою 36 Гц у процесі магнітомеханохімічного синтезу [15].

На рис. 1 і 2 показано нелінійні залежності магнітного моменту насичення та концентрації парамагнітних центрів від величини індукції постійного магнітного поля. Аналізуючи їх, можна побачити, що спостерігається максимум насичення магнітного моменту і концентрації парамагнітних центрів при індукції постійного магнітного поля 8 мТл. Мінімальні значення цього параметра не збігалися. Найменший магнітний момент насичення (8,44 емо/г) досягався при індукції постійного магнітного поля 5 мТл, а мінімальна концентрація парамагнітних центрів у цій серії експериментів ($1,17 \cdot 10^{19}$ мг $^{-1}$) — при 18 мТл. На кривій насичення магнітного моменту зі збільшенням індукції постійного магнітного поля від 8 до 30 мТл можна побачити яскраво виражений коливальний процес.

Не виключено, що збільшення як магнітного моменту насичення, так і концентрації парамагнітних центрів у наноконкомплексі, отримане при індукції постійного магнітного поля 8 мТл і вихідній потужності електромагнітного поля 2 Вт, була викликана резонансним впливом постійних й електромагнітних полів і механічної вібрації на динаміку спін-корельованих радикальних пар у наноконкомплексі. Таким чином, зміни цих параметрів, ймовірно, були викликані магнітомеханохімічним ефектом резонансу.

Отримані результати показують, що магнітні властивості наноконкомплексу після магнітомеханохімічного синтезу можна охарактеризувати нелінійними ефектами. Це підтверджується за допо-

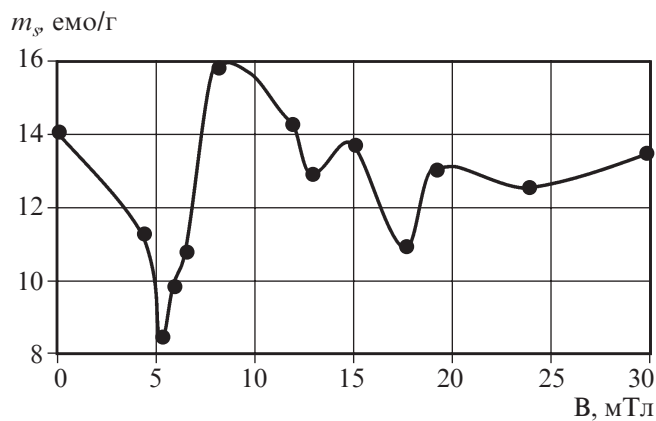


Рис. 1. Залежність магнітного моменту насичення магнітного наноконкомплексу від величини індукції постійного магнітного поля



Рис. 2. Залежність кількості парамагнітних центрів магнітного наноконкомплексу від величини індукції постійного магнітного поля

могою відомих теоретичних моделей та експериментальних досліджень для магнітодинамічних нелінійностей [16]. Гіпотетичні механізми цього процесу можуть бути засновані на ефектах електронних переносів між наночастинками оксиду заліза і доксорубіцином під впливом опромінення. Одним з можливих механізмів електронних переносів є вихрові струми і магнітні вихорі при одночасному опроміненні постійним і електромагнітним полем унаслідок нерівномірного намагнічування наноконкомплексу [17]. Інший механізм, так званий спітронний ефект, пов'язаний з появою гігантського магнітоопору [18]. Наночастинки магнетиту (Fe_3O_4) є джерелами спін-поляризованих електронів у гетероструктурах наноконкомплексу. У зовнішніх постійних магнітних полях відбувається зеєманівське розщеплення зони провідності з утворенням енергетичних підрівнів. При одночасному впливі постійного й електромагнітного полів відбувається ініціація спін-поляризованих електронів, що робить можливим реалізувати керовані переходи електронів на верхніх і/або нижніх енергетичних рівнях у наноконкомплексі і таким чином досягти фіксованих магнітних властивостей.

Магнітно-резонансна нанотераностика злюкисних новоутворень

Ретроспективний аналіз робіт свідчить про те, що ще понад 25 років тому було встановлено, що у печінці та селезінці наявні високі концентрації феритину, які впливають на спотворення сигналу при проведенні МРТ. Це підштовхнуло фахівців до використання МРТ для моніторингу накопичення і цільової доставки магніточутливого наноконструксу. Існує велика кількість експериментальних досліджень стосовно підвищення ефективності МРТ-діагностики злюкисних пухлин із застосуванням магнітних наночастинок [19]. У них показано, що розмір виявлення патологічних уражень у печінці зменшується до 3 мм. Загалом, МРТ-візуалізація при використанні магнітних наночастинок оксиду заліза стає більш інформативною та може бути застосована для молекулярної оцінки гетерогенності злюкисних пухлин [20].

Були також одержані дані стосовно збільшення ефективності візуалізації МРТ-зображень метастазів печінки та гепатокарциноми при використанні суперпарамагнітних наночастинок при діагностиці онкологічних хворих. Виходячи з цього, МРТ була застосована для планування і моніторингу магнітної наногіпертермії, тобто при використанні нанорозмірних систем для терапії злюкисних новоутворень. Зокрема, МРТ застосовувалася з магніточутливими комплексами на основі оксиду заліза. Завдяки їх здатності дисоціювати з утворенням іонів заліза і кисню, вони мають низьку цитотоксичність і можуть бути частково виведені з організму [21].

Одна з перших спроб використання наночастинок для терапії злюкисних новоутворень була розпочата в компанії FeRx, Inc. (США) доктором К. Віддером ще у 70-х роках минулого століття. До складу наноконструксу входили мікро-і наночастинок Fe_3O_4 з доксорубіцином і активованим вугіллем, на який впливали в зоні пухлини постійним магнітом, виготовленим з NdFeBr з індукцією магнітного поля 5 Тл. У подальшому були проведені I і II фази клінічних досліджень на хворих з первинним раком печінки, які дали негативний результат [22].

Найбільш обґрунтовані клінічні дослідження магнітної наногіпертермії проведені у Німеччині в клініці Шаріте. Було проліковано 59 хворих на гліобластому. Використовували суперпарамагнітні наночастинок Fe_3O_4 діаметром 12 нм у концентрації 112 мг/мл, вводили 0,28 мл магнітної суспензії на кубічний сантиметр об'єму пухлини. Опромінювання проводили аплікатором з напруженістю магнітного поля 2–15 кА/м і частотою 100 кГц. Протягом перших двох сеансів здійснювали контроль температури. Середній максимум температури, виміряний у зоні пухлини під час термотерапічної сесії, дорівнював 51,2 °С (максимум 82,0 °С). Температура в окру-

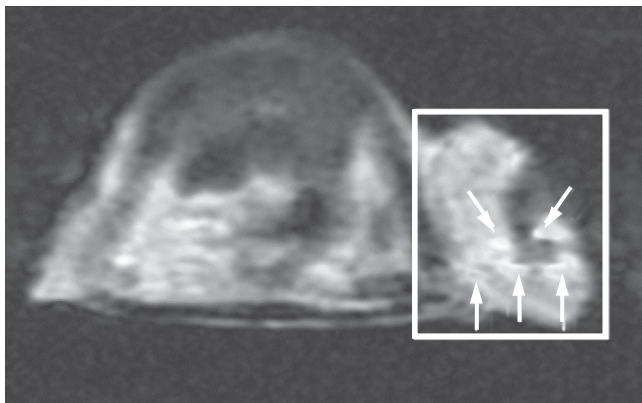
ності 2 см навколо пухлини дорівнювала 43 °С. Лікування, як правило, складалася з шести сеансів, кожен з яких тривав 1 год. Також проводили стереотактичну радіотерапію разовою осередковою дозою 2 Гр до сумарної осередкової дози 30 Гр.

Були зафіксовані такі побічні ефекти лікування. Короткострокові коливання артеріального тиску, які не потребують лікування, спостерігались у 10 пацієнтів, гіпертонія — у 7, гіпотонія — у 3. У дев'яти пацієнтів виникали головні болі під час термотерапії. Вони були, як правило, тимчасовими, але у 3 пацієнтів призвели до скасування магнітної наногіпертермії. Автори наводять такі кінцеві результати лікування. Ніякої кореляції не встановлено між підвищенням температури тіла та протипухлинним ефектом лікування. Середній інтервал часу від діагностування первинної гліобластоми і першого рецидиву пухлини становив 8,0 міс.; 47 з 59 пацієнтів померли. Було зафіксовано збільшення медіани виживання хворих з 6,2 до 13,4 міс. порівняно з «селвідж терапією» 2-ї лінії [23].

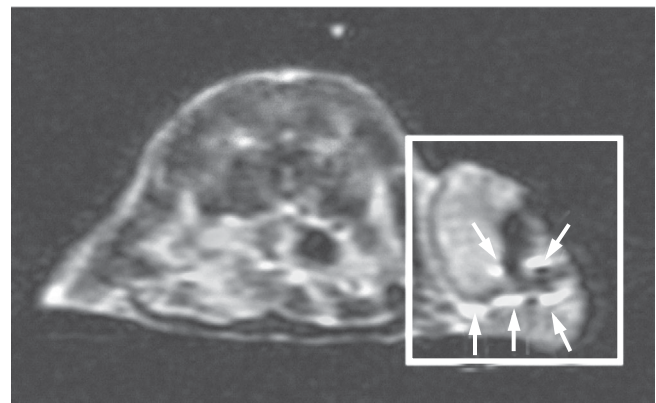
Основні проблеми, які гальмують широке впровадження в клінічну практику магнітної наногіпертермії, можуть бути зведені до такого переліку: незначна поверхнева селективність наночастинок між злюкисними та нормальними клітинами; гіпертермія в злюкисних пухлинах при температурах понад 41 °С може супроводжуватися формуванням термотолерантності (терморезистентності) на клітинному рівні внаслідок ініціації синтезу білків теплового шоку; уповільнення внутрішньопухлинного кровотоку при температурах вище 41 °С; можлива ініціація окисного стресу наночастинками, що супроводжується інтоксикацією при поширенні їх за ходом дендритів, аксонів, кровоносних і лімфатичних судин; ймовірне виникнення побічних ефектів з боку серцево-судинної системи пацієнтів у результаті обмеженої переносимості ними сеансу при температурах понад 41 °С; негативний вплив сильних електромагнітних полів (4 кА/м, 100 кГц), що обмежують комплексне лікування дисемінованих пухлин; побічні ефекти накопичення наночастинок у печінці, селезінці, м'язах і в інших органах [24].

Для розв'язання низки вищезазначених проблем магнітно-резонансної нанотераностики з допомогою магнітної наногіпертермії нами була розроблена технологія магнітно-резонансної нанотераностики злюкисних новоутворень на основі ефекту впливу електромагнітних хвиль на радикальні пари при помірній гіпертермії до 40 °С [25].

Як наноконструкс використовували наночастинок оксиду заліза в поєднанні з протипухлинним препаратом доксорубіцином, який вводили тваринам з пухлинами карциносаркомою Уокер-256, карциномою Герена та карциномою легенів



a



б

Рис. 3. МРТ-зображення карциноми Герена через 13 днів після трансплантації: *a* — 2 год після ін'єкції магнітного наноконструксу прямо в пухлину; *б* — після електромагнітного опромінення протягом 15 хв. Стрілки вказують на присутність наноконструксу

Льюїс. Методику магнітної нанотераностики реалізували на основі використання магнітно-резонансних томографів й апарата «Магнітерм» (Радмір, Україна). Протипухлинну нанотерапію злоякісних пухлин проводили з використанням технології магнітної нанотерапії в умовах магнітного резонансу при помірній гіпертермії до 40 °С.

На рис. 3 подано МРТ-зображення щура з карциномою Герена після лікування наноконструксом у поєднанні з електромагнітним опроміненням через 13 днів після трансплантації пухлини. На рис. 3, *a* наведено зображення карциноми через 2 год після ін'єкції наноконструксу; рис. 3, *б* відображає ту ж зону через 15 хв після опромінення. З аналізу зображень можна бачити, що положення наноконструксу в пухлині не змінилося після опромінення [26].

Лікування тварин з пухлинами карциносаркомою Уокер-256, карциномою Герена та карциномою легенів Льюїс з використанням магнітних наноконструксів на основі наночастинок Fe₃O₄ та протипухлинного препарату доксорубіцину у поєднанні з подальшим опроміненням локальним електромагнітним опроміненням супроводжувалося збільшенням протипухлинного ефекту на 15–30 % порівняно із застосуванням офіційного доксорубіцину або лікуванням магнітним наноконструксом без електромагнітного опромінення [27; 28].

Таким чином, технологія магнітно-резонансної нанотераностики злоякісних новоутворень дозволяє реалізувати цілеспрямовану доставку протипухлинного препарату до пухлини та динамічно контролювати ефективність лікування. Це відкриває перспективи клінічного використання нанотехнологій для персоналізованих та індивідуально оптимізованих протоколів лікування онкологічних хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. *The bio-energetic theory of carcinogenesis* / M. J. Gonzalez, J. R. M. Massari, J. Duconge [et al.] // *Medical Hypotheses*. – 2012. – Vol. 79. – P. 433–439.

2. *Szent-Györgyi A. Bioelectronics and cancer* / A. Szent-Györgyi // *Journal of Bioenergetics and Biomembrane*. – 1973. – Vol. 4, N 6. – P. 533–562.

3. *Multi-modal strategies for overcoming tumor drug resistance: hypoxia, the Warburg effect, stem cells, and multifunctional nanotechnology* / L. Milane, S. Ganesh, S. Shah [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2011. – Vol. 155, N 2. – P. 237–247.

4. *Hughes M. P. Nanoelectromechanics in engineering and biology* / M. P. Hughes. – Boca Raton: CRC Press, 2003. – 344 p.

5. *Magnetic nanoparticles in cancer theranostics* / O. L. Gobbo, K. Sjaastad, M. W. Radomski [et al.] // *Theranostics*. – 2015. – Vol. 5, N 11. – P. 1249–1263.

6. *Thomas R. Magnetic iron oxide nanoparticles for multimodal imaging and therapy of cancer* / R. Thomas, I.-K. Park, Y.-Y. Jeong // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2013. – Vol. 14. – P. 15910–15930.

7. *Sprawls P. Magnetic resonance imaging principles, methods, and techniques* [Електронний ресурс] / P. Sprawls. – 2009. – Режим доступу : <http://www.sprawls.org/mriprmt/index.html>

8. *Хорнак Д. П. Основы МРТ* / Д. П. Хорнак ; пер. с англ. И. Н. Гиппа. – Рочестер : Технологический институт Рочестера, Центр визуализирующих методов, 2003.

9. *Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles* / A. Jordan, R. Scholz, P. Wust [et al.] // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. – 1999. – Vol. 201, N 1/3. – P. 413–419.

10. *Barnes F. S. The effects of weak magnetic fields on radical pairs* / F. S. Barnes, B. Greenebaum // *Bioelectromagnetics*. – 2015. – Vol. 36, N 1. – P. 45–54.

11. *Preparation of magnetic polybutylcyanoacrylate nanospheres encapsulated with aclinomycin A and its effect on gastric tumor* / H. Gao, J.-Y. Wang, X.-Z. Shen [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 15, N 14. – P. 2010–2013.

12. *Gutman E. M. Mechanochemistry of materials* / E. M. Gutman. – Cambridge : Int Science Publishing, 1998. – 212 p.

13. *Kuramitz H. Magnetic microbead-based electrochemical immunoassays* / H. Kuramitz // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2009. – Vol. 394, N 1. – P. 61–69.

14. *Магнітніе конфигурації в області наноконтакта между ферромагнітними «берегами»* / Л. Л. Савченко, А. К. Звездин, А. Ф. Попков, К. А. Звездин // *Физика твердого тела*. – 2001. – Т. 43, № 8. – С. 1449–1454.

15. *Investigation of nonlinear magnetic properties mechano-chemically synthesized nanocomplex from magnetite and antitumor antibiotic doxorubicin* / V. E. Orel, A. D. Shevchenko, A. Y. Rykhalskiy [et al.] // *Physics: Nanocomposites, Nanophotonics, Nanobiotechnology, and Applications*. – Vol. 156; eds. O. Fesenko, L. Yatsenko. – Switzerland: Springer Proceedings in Physics. – 2015. – Ch. 8. – P. 103–110.
16. *Косевич А. М. Нелинейные волны намагниченности. Динамические и топологические солитоны* / А. М. Косевич, Б. А. Иванов, А. С. Ковалев. – К.: Наукова думка, 1988. – 304 с.
17. *Stoll R. L. The analysis of eddy currents* / R. L. Stoll. – Oxford: Oxford University Press, 1974. – 128 p.
18. *Fert A. The origin, development and future of spintronics* / A. Fert // *Physics-Uspekhi*. – 2008. – Vol. 178, N 12. – P. 1336–1348.
19. *Use of magnetic resonance targeting to steer ov-loaded cell-based therapies to tumor sites in vivo* / M. Muthana, A. Kennerley, E. Murphy [et al.] // *Journal for Immunotherapy of Cancer*. – 2015. – Vol. 3. – Suppl. 2. – P. 339.
20. *Medical applications of iron oxide nanoparticles* / A. K. A. Silva, A. Espinosa, J. Kolosnjaj-Tabi [et al.] // *Iron oxides: from nature to applications*; ed. D. Faivre. – Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016. – P. 423–471.
21. *Local arterial infusion of superparamagnetic iron oxide particles in hepatocellular Carcinoma: A Feasibility and 3.0 T MRI Study* / O. Dudeck, K. Bogusiewicz, J. Pinkernelle [et al.] // *Investigative Radiology*. – 2006. – Vol. 41, N 6. – P. 527–535.
22. *Electromagnetic heating of breast tumors in interventional radiology: in vitro and in vivo studies in human cadavers and mice* / I. Hilger, W. Andrä, R. Hergt [et al.] // *Radiology*. – 2001. – Vol. 218. – P. 570–575.
23. *Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme* / K. Maier-Hauff, F. Ulrich, D. Nestler [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2011. – Vol. 103, N 2. – P. 317–324.
24. *Dutz S. Magnetic nanoparticle heating and heat transfer on a microscale: Basic principles, realities and physical limitations of hyperthermia for tumour therapy* / S. Dutz, R. Hergt // *International Journal of Hyperthermia*. – 2013. – Vol. 29, N 8. – P. 790–800.
25. *Magnetic properties and antitumor effect of nanocomplexes of iron oxide and doxorubicin* / V. Orel, A. Shevchenko, A. Romanov [et al.] // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. – 2015. – Vol. 11. – P. 47–55.
26. *Imaging of Guerin carcinoma during magnetic nanotherapy* / V. Orel, T. Mitrelias, M. Tselepi [et al.] // *Journal of Nanopharmaceutics and Drug Delivery*. – 2014. – Vol. 2, N 1. – P. 58–68.
27. *Магнітна тераностика карциноми легені Льюїс комплексом гадопентетату димеглуміну з доксорубіцином* / В. Е. Орел, О. Ю. Рихальський, Т. С. Головка [та ін.] // *Доповіді Національної академії наук України*. – 2016. – № 9. – С. 134–142.
28. *Magnetic resonance nanotheranostics of Guerin's carcinoma* / V. E. Orel, T. Mitrelias, M. Tselepi [et al.] // *IFMBE Proceedings*. – Toronto, Canada: Springerlink, 2015. – Vol. 51. – P. 903–906.

Надійшла 22.02.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. Л. С. Годлевський

УДК 615.281.9:616.5-001/-002:615.262.1

Л. О. Булига,

Я. О. Бутко, д-р фарм. наук, доц.

НОВІ ПІДХОДИ В РОЗРОБЦІ МІСЦЕВИХ РАНОЗАГОЮВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 615.281.9:616.5-001/-002:615.262.1

Л. О. Булига, Я. О. Бутко

НОВІ ПІДХОДИ В РОЗРОБЦІ МІСЦЕВИХ РАНОЗАГОЮВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Метою дослідження було обґрунтування використання гелю із наночастками срібла та глюкозаміном для підвищення ефективності лікування опікової рани.

Матеріали та методи. Вивчення ранозагоювальної активності гелю із наночастками срібла та глюкозаміном було здійснено на моделі опікової рани в шурів. Для оцінки ефективності загоєння вимірювали площу рани через день та вираховували планіметричні показники — площа загоєння, коефіцієнт швидкості загоєння, репаративний ефект. Вірогідне зменшення площі опікового дефекту, що гоїться під струпом, у тварин, яких лікували гелем із наночастками срібла та глюкозаміном, порівняно з вихідними даними, відбулося вже на 7-й день. На 13-й день лікування площа рани у шурів, яким наносили експериментальний гель, була удвічі меншою, ніж у групі порівняння. Повне загоєння у тварин, яким наносили гель, відбулося на 2 доби швидше, ніж у групі з препаратом порівняння. Різниця в сумарних репаративних ефектах гелю із наночастками та глюкозаміном і крему «Дермазин» при лікуванні опікової рани становить 48 %.

Таким чином, перспективним є подальше дослідження розробки місцевих ранозагоювальних засобів на основі нанотехнологій з метою підвищення ефективності лікування ран.

Ключові слова: лікування ран, наночастки срібла, гель, глюкозаміну гідрохлорид.