ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Физическая мезомеханика.

**Материалы с многоуровневой иерархически
организованной структурой и интеллектуальные
производственные технологии»,**

**посвященная 90-летию со дня рождения
основателя и первого директора ИФПМ СО РАН
академика Виктора Евгеньевича Панина**

в рамках

**Международного междисциплинарного симпозиума
«Иерархические материалы: разработка и приложения
для новых технологий и надежных конструкций»**

**5–9 октября 2020 года
Томск, Россия**

Томск
Издательство ТГУ
2020

DOI: 10.17223/9785946219242/233

**НАНОСТРУКТУРНЫЕ КОМПОЗИТЫ $\text{CaO}/\text{Ca}_2\text{Al}(\text{OH})_7$ ПОТЕНЦИРУЮЩИЕ
ДЕЙСТВИЕ ДОКСОРУБИЦИНА**

Фоменко А.Н., Кондранова А.М., Казанцев С.О., Ложкомоев А.С.

Институт Физики прочности и материаловедения СО РАН, Томск, Россия

В последние десятилетия в связи с широким распространением онкологических заболеваний и ограниченной клинической эффективностью монотерапии, все большее значение для повышения противоопухолевой эффективности приобретает введение двух и более препаратов с комплементарными противоопухолевыми механизмами [1-5]. С другой стороны, для повышения эффективности химиотерапии, всё чаще используют наноматериалы, которые привлекают все больший интерес в биомедицинской области благодаря их уникальным физико-химическим свойствам. Применение комбинированной химиотерапии, а именно, сочетание химиопрепаратов и использование наночастиц продемонстрировали эффективную стратегию лечения рака [6-9]. В связи с этим, целью данной работы являлась оценка влияния наноструктурных композитов, способных изменять кислотность клеточной среды, на противоопухолевую активность и потенцирующую способность по отношению к стандартному химиотерапевтическому препарату.

Наноструктуры $\text{CaO}/\text{Ca}_2\text{Al}(\text{OH})_7$ получали путем гидролиза нанопорошка AlN/Al в растворах солей кальция различной концентрации. Для сравнения гидролизом соответствующих хлоридов металлов получали частицы $\text{Ca}\times\text{nH}_2\text{O}$. Синтезированные композитные наноструктуры $\text{CaO}/\text{Ca}_2\text{Al}(\text{OH})_7$ и $\text{CaO}\times\text{nH}_2\text{O}$ были охарактеризованы методами рентгенофазового анализа (XRD-6000, Shimadzu, Япония), низкотемпературной адсорбции азота (Сорбтометр М, Катакон, Россия), просвечивающей электронной микроскопии (JEM-100, JEOL, Япония).

По данным рентгенфазового анализа продуктами синтеза являются смесь, состоящая из частиц гидроксид кальция $\text{CaO}\times\text{nH}_2\text{O}$ и двойной гидроксид $\text{Ca}_2\text{Al}(\text{OH})_7\times 3\text{H}_2\text{O}$. Исследование наночастиц $\text{CaO}/\text{Ca}_2\text{Al}(\text{OH})_7$ методом просвечивающей электронной микроскопии, показало, что в результате реакции формируются пластинчатые структуры размером от 50 нм до 1 мкм. По данным элементного анализа алюминием преимущественно обогащены крупные пластинки, в то время как кальций равномерно распределен по объему всех исследованных структур.

При исследовании физико-химических характеристик было установлено, что величина площади удельной поверхности порошка $\text{CaO}/\text{Ca}_2\text{Al}(\text{OH})_7$ - $9,2\pm 0,8$ м²/г. Полученные образцы имеют положительный дзета-потенциал, он составляет $+40,1\pm 4,6$ мВ. Для сравнения был измерен дзета-потенциал частиц $\text{CaO}\times\text{nH}_2\text{O}$, который равен $+21\pm 1$ мВ.

Противоопухолевую активность наноструктур $\text{CaO}/\text{Ca}_2\text{Al}(\text{OH})_7$ и $\text{CaO}\times\text{nH}_2\text{O}$ исследовали как отдельно, так и совместно с доксорубицином на линии клеток нейробластомы мыши Neuro-2a с использованием МТТ-теста. Исследование показало, что метаболическая активность опухолевых клеток значимо снижается при инкубировании с доксорубицином в концентрации более 10 мкг/мл. Цитотоксичность наноструктур $\text{CaO}/\text{Ca}_2\text{Al}(\text{OH})_7$ в исследуемых пределах концентраций увеличивается от 0,25 мг/мл до 1 мг/мл, а для $\text{CaO}\times\text{nH}_2\text{O}$ наблюдается линейная зависимость.

При исследовании совместного противоопухолевого действия клетки инкубировали с наноструктурными композитами в течение 2 часов, затем добавляли раствор доксорубицина. Из рисунка 1 видно, что наноструктурные композиты в концентрации 1 мг/мл усиливают действие доксорубицина на 74 %, а оксиды $\text{CaO}\times\text{nH}_2\text{O}$ на 32%.

Рис. 1. Влияние наноструктурных композитов на линию клеток Neuro-2a

Таким образом, гидролиз нанопорошка AlN/Al в растворах солей кальция позволяет получать наноструктурные композиты $\text{CaO/Ca}_2\text{Al}(\text{OH})_7$, оказывающие противоопухолевое действие на линию клеток Neuro-2a. При использовании комбинации наноструктурного оксида $\text{CaO/Ca}_2\text{Al}(\text{OH})_7$ и доксорубицина в концентрациях 1 мг/мл и 10 мкг/мл наблюдается синергетический противоопухолевый эффект.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИФПМ СО РАН, проект III.23.2.10 и при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-53-06006.

1. Hu, Q.; Sun, W.; Wang, C.; Gu, Z. Recent advances of cocktail chemotherapy by combination drug delivery systems// Adv. Drug Deliv. Rev. 2016. 98. p 19–34.
2. Jang, B.; Kwon, H.; Katila, P.; Lee, S.J.; Lee, H. Dual delivery of biological therapeutics for multimodal and synergistic cancer therapies//Adv. Drug Deliv. Rev. 2016. 98. p 113–133.
3. Lane, D. Designer combination therapy for cancer. Nat. Biotechnol.//2006. 24. p 163–164.
4. Yan G. et al. Polymer-based nanocarriers for co-delivery and combination of diverse therapies against cancers //Nanomaterials. 2018. 8(2). p. 85.
5. Oh, H.R.; Jo, H.Y.; Park, J.S.; Kim, D.E.; Cho, J.Y.; Kim, P.H.; Kim, K.S. Galactosylated liposomes for targeted co-delivery of doxorubicin/vimentin sirna to hepatocellular carcinoma.//Nanomaterials 2016. 6(8). p.141.
6. Hu, C.M.; Aryal, S.; Zhang, L. Nanoparticle-assisted combination therapies for effective cancer treatment//Ther. Deliv.2010. 1. p. 323–334.
7. Ma, L.; Kohli, M.; Smith, A. Nanoparticles for combination drug therapy//ACS Nano 2013. 7. P. 9518–9525.
8. Kemp, J.A.; Shim, M.S.; Heo, C.Y.; Kwon, Y.J. “Combo” Nanomedicine: Co-delivery of multi-modal therapeutics for efficient, targeted, and safe cancer therapy//Adv. Drug Deliv. Rev. 2016. 98. p. 3–18.
9. Jhaveri, A.; Deshpande, P.; Torchilin, V. Stimuli-sensitive nanopreparations for combination cancer therapy//J. Control. Release.2014. 190. p. 352–370.