



УДК 612.1: 577. 151. 6

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ФУЛЕРЕН-ВМІСНОГО НАНОКОМПОЗИТУ НА ОРГАНІЗМ В УМОВАХ ПУХЛИННОГО РОСТУ

<sup>1</sup>Л.В.Сорокіна, асп., <sup>2</sup>Г.В. Діденко, кандидат біол. наук, <sup>3</sup>О.А. Голуб, доктор хім. наук,  
<sup>1</sup>Л. І. Степанова, кандидат біол. наук, <sup>1</sup>С. В. Хижняк, доктор біол. наук

<sup>1</sup> Навчально-науковий центр "Інститут біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка

<sup>2</sup> Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

<sup>3</sup> Хімічний факультет Київського національного університету імені Тараса Шевченка

**РЕЗЮМЕ.** Введення мишам з перещепленою саркомою 37 наноконкомпозиту фулерену  $C_{60}$  з високодисперсним матеріалом на основі аеросилу (ФВДМА) у сумарній дозі 2 мг/тварину призводить до пригнічення росту пухлин, що супроводжується зростанням інтенсивності окисних процесів у клітинах саркоми 37. Результати біохімічних досліджень, вимірювання показників про-антиокисного стану сироватки крові та функціонування клітинної ланки протипухлинного імунітету мишей з С37 свідчать про можливість та безпечність використання ФВДМА у дослідженнях *in vivo*.

Ключові слова: наноконкомпозит фулерену  $C_{60}$ , саркома 37, сироватки крові, клітинна ланка протипухлинного імунітету, окисні процеси.

Спрямований вплив на сигнальні шляхи та метаболічні процеси у пухлинних клітинах відкриває нові можливості пошуку засобів із протипухлинним ефектом. У зв'язку з цим дослідження біологічних ефектів алотропних різновидів вуглецю, зокрема фулеренів  $C_{60}$  та їх дериватів, по відношенню до пухлинних клітин є перспективними. Це пов'язано із наявністю у цих сполук властивостей, які можуть обумовлювати модифікацію метаболічних процесів у трансформованих клітинах [1]. На сьогодні одержано ряд дериватів фулеренів, які відрізняються за способом модифікації поверхні, що дозволяє забезпечити оптимальні умови прояву їх реакційної здатності у біологічних рідинах та всередині клітини [1].

Гідрофільність фулеренів  $C_{60}$ , а отже, їхня біологічна сумісність, може бути підсилена шляхом модифікації групами, здатними іонізуватися у водних розчинах (гідроксильні, карбоксильні, аміногрупи тощо), а також іммобілізацією фулеренів на високодисперсних матрицях з амфифільними властивостями [2]. Біологічна інертність та фізико-хімічні властивості (розміри, гідрофільність тощо) обумовлюють можливість використання сферичних колоїдних частинок діоксиду силіцію у формі аеросилу в якості наноматриці для фулеренів [3]. Відомо, що ці матеріали зазвичай не викликають алергічних реакцій та потенційно можуть бути розщеплені в організмі й виведені з нього [2], а можлива доставка препаратів за їх використання у більшості випадків є сайт-специфічною завдяки ефекту посиленого проникнення та утримання цих часток пухлинними клітинами [4].

Введення замісників у склад фулерену певною мірою змінює фізико-хімічні, і, звичайно, біологічні властивості молекули. Тому біологічний ефект немодифікованих фулеренів може відрізнитися від властивостей їх похідних.

Синтезовано наноконкомпозит, який містить фулерен  $C_{60}$  та приєднаний за допомогою амінопропільних груп до часток діоксиду силіцію у вигляді аеросилу [5]. Можливість подальшого використання цієї сполуки по відношенню до біологічних об'єктів вимагає проведення комплексної оцінки впливу його на життєздатність організму, метаболічні показники, стан імунної системи тощо.

У зв'язку з цим метою роботи було дослідити вплив наноконкомпозиту фулерену  $C_{60}$  з високодисперсним матеріалом на основі силіцію на ріст саркоми 37, стан клітинної ланки протипухлинного імунітету та біохімічні показники сироватки крові тварин з саркомою 37.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на білих мишах-самцях лінії Balb/c віком 2-2,5 міс, вагою 20-25 г. Утримання тварин та проведення процедур із ними здійснювалися відповідно до прийнятих міжнародних правил проведення робіт із експериментальними тваринами. Для індукції пухлин тваринам перещеплювали у м'яз стегна  $2 \cdot 10^6$  клітин саркоми 37 (С37) на тварину у розчині Хенкса.

Використано наноконкомпозит фулерену  $C_{60}$  з високодисперсним матеріалом на основі аеросилу (ФВДМА), модифікованого амінопропільними групами. Для створення композиції використовували сферичні наночастинки





(діаметром 10 — 15 нм) діоксиду кремнію (аеросилу А — 300) з прикріпленими до поверхні амінопропілними ланцюгами з вільним  $\text{NH}_2$ -кінцем (0,9 ммоль/г).  $\text{C}_{60}$ -амінопропілаеросил синтезовано шляхом приєднання молекул  $\text{C}_{60}$  (0,18 ммоль/г) до  $\text{NH}_2$ -кінців амінопропілних ланцюгів [5]. Синтез композиту ФВДМА проводився шляхом сорбції з толуольних розчинів з наступним промиванням толуолом в екстракторі Сокслета в атмосфері аргону. Наявність та форму існування фулерену на поверхні носіїв встановлено за допомогою мас-спектрометрії, спектрів дифузного відбиття та ІЧ-спектроскопії. Механізм сорбції фулерену на кластерах аеросилу встановлено шляхом комплексного спектрального та квантовохімічного дослідження [6].

Тварин розподілено на групи: 1 — інтактні миші (n=10); 2 — миші з пухлинами, яким замість препарату вводили 0,9 % NaCl (n=25); 3 — миші з С37, яким інтраперитонеально вводили ФВДМА в об'ємі 0,2 мл (початкова концентрація ФВДМА у водному розчині — 2 мг/мл) один раз на 5 діб (n=25). Характер введення ФВДМА обрано з урахуванням того, що фулерени  $\text{C}_{60}$ , які вводять щурам інтраперитонеально (доза — 500 мг/кг) виводяться з організму впродовж 2–4 діб [9]. Слід відзначити, що кількості наявного у використаній дозі нанокompозиту фулерену  $\text{C}_{60}$  та аеросилу були нижчими від значень  $\text{LD}_{50}$  для фулерену  $\text{C}_{60}$  та аеросилу, які при пероральному введенні мишам становлять 600 та 1500 мг/кг ваги тіла відповідно [7, 8].

Ріст саркоми 37 характеризували за зміною її розмірів на 8-у, 11-у, 14-у, 17-у та 20-у добу, оцінюючи об'єм пухлини. Евтаназію піддослідних тварин здійснювали на 20-у добу росту пухлини, відбирали кров, селезінку, перитонеальні макрофаги та вилучали пухлини. Використано гомогенну фракцію пухлин після центрифугування при 3600 об/хв 15 хв. Вміст загального білка визначали з використанням методу Грінберга [9].

Сироватку крові отримували після центрифугування крові при 3000 g 15 хв. Вміст загального білка, альбуміну, глюкози, тріацилгліцеролів, холестеролу, метаболітів, які відображають функціональний стан нирок (сечовини та креатиніну) та активність ферментів (аланінамінотрансферази — АлАТ, аспаратамінотрансферази — АсАТ, лужної фосфатази — ЛФ, гаманглутамілтранспептидази — ГГТП) визначали на спектрофотометричному аналізаторі „Stat Fax 2100” фірми „AWARENESS TECHNOLOGY INC”, виробництва США, за допомогою наборів реактивів фірми „ІНТЕРО, Лтд”.

Лімфоцити отримували методом центрифугування (1500 об/хв, 40 хв) суспензії клітин селезінки у градієнті густини фікол-верографіну

( $\rho=1,077$ ) [10]. Перитонеальні макрофаги одержували з черевної порожнини мишей шляхом промивання 89% середовищем RPMI-1640 з додавання 10% ембріональної сироватки бика і 1% гепарину (5 од/мл) та наступного центрифугування (1000 об/хв, 10 хв).

Імунологічні дослідження: цитотоксичної активності лімфоцитів, макрофагів, кооперативної цитотоксичності цих ефекторних клітин по відношенню до клітин С37, а також оцінку модуляції аутологічної сироваткою мишей цитотоксичної активності лімфоцитів та макрофагів проводили з використанням МТТ-тесту [10].

Вміст тіобарбітурат-активних продуктів (ТБ-АП), активність супероксиддисмутази (СОД), каталази та глутатіонпероксидази (ГП) оцінювали із застосуванням методу оптичної спектроскопії [9]. У сироватці крові визначали амінооксидазну активність церулоплазміну (АОА ЦП) згідно [11].

Експериментальні дані обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Вірогідність відмінностей між середніми величинами оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента при рівні значимості  $p \leq 0,05$ .

#### Результати та їх обговорення

**Ріст пухлини.** У кінетиці росту С37, при внутрішньом'язовому перещепленні мишам лінії Balb/c, можна виділити lag-фазу, яка становить проміжок від моменту перещеплення пухлини до 8-ї доби її росту. Починаючи від 8–9-ї до 17–18-ї доби слід виділити експоненційну фазу росту, за якої розміри пухлини лінійно зростають у 3,0 рази ( $p \leq 0,05$ ), з подальшим переходом у фазу стаціонарного росту (19–24-а доба), за якої розміри пухлин зростають на 20 % ( $p \leq 0,05$ ), (рис. 1). Ці дані знаходяться у відповідності з попередньо отриманими [9].

Використання ФВДМА призводить до зменшення розміру пухлини у середньому на 25 % ( $p \leq 0,05$ ) починаючи від 17-ї доби росту в порівнянні з пухлинами тварин, яким не вводили нанокompозит.

Кількість живих тварин з пухлинами, яким вводили нанокompозит, є більшою на 40% ( $p \leq 0,05$ ) на 30-у добу експерименту порівняно з тваринами, які не отримували ФВДМА. Проте показник середньої тривалості життя мишей з пухлинами, які отримували препарат, вищий лише на 9 % у порівнянні з тваринами, які не отримували ФВДМА (рис. 2).

Одержані результати узгоджуються з даними, представленими у роботі [12], які свідчать про встановлений протипухлинний та антиметастатичний ефект фулеренів  $\text{C}_{60}$  у досліджен-



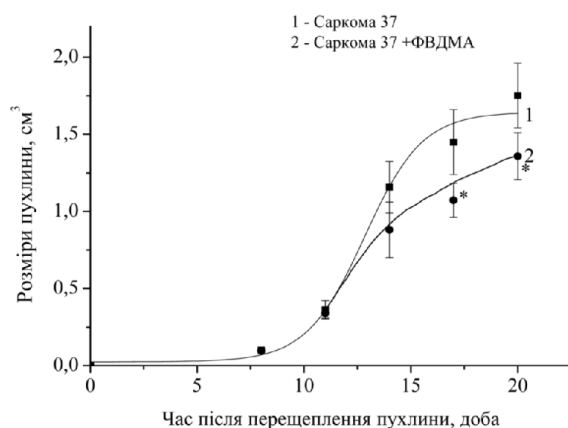


Рис. 1 Розмір саркоми 37 мишей Balb/c (1), а також мишей з С37, яким інтраперитонеально вводили наноккомпозит фулерену  $C_{60}$  з високодисперсним матеріалом на основі аеросилу – ФВДМА (2). \* –  $p \leq$  у порівнянні з мишами, які не отримували препарат.

них з використанням моделі карциноми легені Льюїс. Крім того, в дослідях *in vitro* виявлено здатність фулерену  $C_{60}$  проявляти антипроліферативні властивості, які залежать від часу інкубації фулерену із суспензією пухлинних клітин епідермальної карциноми людини НЕР-2 та концентрації наночастинок [13], яку автори пояснюють здатністю фулерену  $C_{60}$  порушувати збірку мікротрубочок у пухлинних клітинах та пригнічувати їх проліферацію.

Наявність протипухлинного ефекту ФВДМА обумовлює необхідність оцінки його впливу на показники метаболічного стану мишей з пухлинами. Результати проведених досліджень, які представлено в табл.1, свідчать

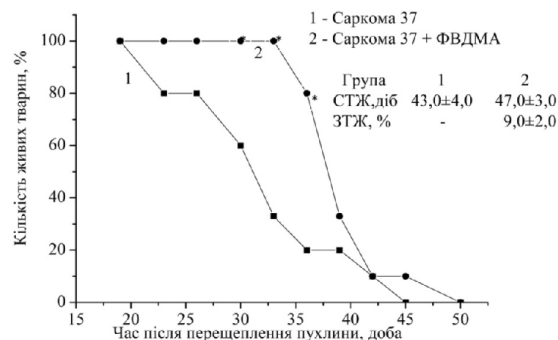


Рис. 2 Вживаність мишей Balb/c з перещепленою саркомою 37 (1) та мишей з саркомою 37, яким вводили наноккомпозит фулерену  $C_{60}$  з високодисперсним матеріалом на основі аеросилу – ФВДМА (2) Примітки: СТЖ – середня тривалість життя, ЗТЖ – зростання загальної тривалості життя тварин з пухлиною, яким вводили наноккомпозит. \* –  $p \leq$  у порівнянні з мишами, які не отримували препарат.

про відсутність змін у величинах досліджуваних біохімічних показників сироватки крові тварин з пухлинами за умов введення ФВДМА. Зростання активності АЛАТ на 47 %, АсАТ – 39 % та ГГТП у середньому в 2,3 рази у порівнянні з сироваткою інтактних мишей може свідчити про деструктивні процеси у гепатоцитах мишей з пухлинами.

Одержані результати узгоджуються з наведеними в [7, 14], які свідчать про нетоксичність та відсутність мутагенного ефекту фулеренів  $C_{60}$  *in vivo* у дозах, які близькі до використаних у даній роботі.

Проведені дослідження цитотоксичної активності лімфоцитів селезінки, перитонеальних макрофагів, кооперативної цитотоксичної

Таблиця 1

#### Вміст метаболітів та активність ферментів сироватки крові мишей в умовах досліді, (M±m)

Досліджуваний показник	Миші С37	Миші з С37, які отримували ФВДМА	Інтактні миші
Вміст загального білка, г/л	65,0±5,5	63,7±5,7	59,8±5,4
Вміст альбуміну, г/л	34,0±3,5	35,5±2,8	31,0±3,5
Вміст глюкози, ммоль/л	8,6±0,7	7,1±0,6	8,0±0,7
Вміст триацигліцеролів, ммоль/л	3,3±0,3	2,7±0,2	3,6±0,3
Вміст холестеролу, ммоль/л	2,2±0,2	2,0±0,2	3,0±0,3
Вміст сечовини, ммоль/л	6,0±0,5	6,7±0,7	5,2±0,5
Вміст креатеніну, мкмоль/л	30,3±2,7	28,2±2,8	36,9±3,7
Активність АЛАТ, ммоль/л • год	76,0±8,7*	59,1±6,7	51,7±5,7
Активність АсАТ, ммоль/л • год	310,0±30,7*	270,1±27,1	22,9±31,7
Активність ЛФ, ммоль/л • год	520,4±40,7	475,0±41,2	458,1±40,7
Активність ГГТП, ммоль/л • год	7,1±6,7*	6,7±7,7*	3,1±3,7

Примітка: АЛАТ – аланін амінотрансфераза, АсАТ – аспаратамінотрансфераза, ЛФ – лужна фосфатаза, ГГТП – гама-глутамілтранспептидаза. \* –  $p \leq$  у порівнянні з інтактними мишами.



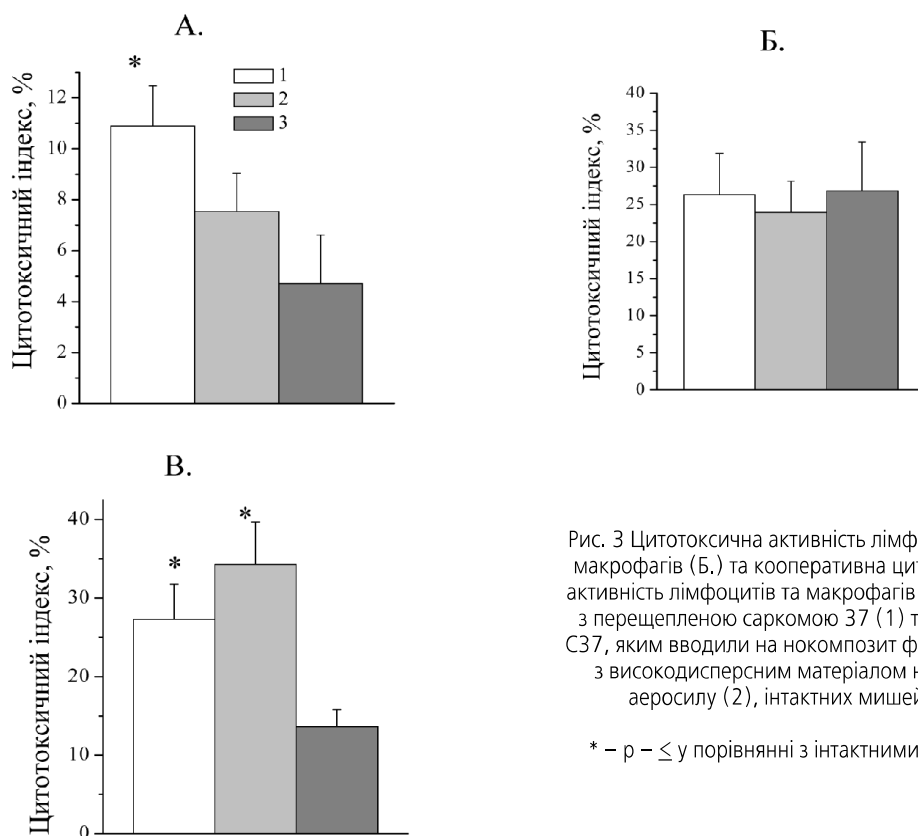


Рис. 3 Цитотоксична активність лімфоцитів (А.), макрофагів (Б.) та кооперативна цитотоксична активність лімфоцитів та макрофагів (В.) мишей з перещепленою саркомою 37 (1) та мишей з С37, яким вводили на нанокомпозит фулерену  $C_{60}$  з високодисперсним матеріалом на основі аеросилу (2), інтактних мишей (3).

\* –  $p \leq$  у порівнянні з інтактними мишами

активності лімфоцитів та макрофагів по відношенню до аутологічних пухлинних клітин-мішеней дозволяють оцінити вплив введення нанокомпозиту на функціональну здатність клітинної ланки протипухлинного імунітету мишей з С37.

Встановлено, що цитотоксична активність як лімфоцитів, так і макрофагів тварин, яким вводили ФВДМА, не відрізняється для мишей з С37, що не отримували препарат (рис. 3А, 3Б). Проте цитотоксична активність лімфоцитів мишей, які не піддавалися дії препарату, з С37 по відношенню до пухлинних клітин вища в 2,6 рази ( $p \leq 0,05$ ) у порівнянні з інтактними мишами.

Проведено оцінку кооперативності макрофагальної та лімфоцитарної компонент системи клітинного імунітету по відношенню до пухлин. Виявлено, що кооперативна цитотоксичність цих ефекторних клітин більш виражена у мишей з пухлинами, про що свідчить зростання у 2,2 рази та 2,8 рази показника цитотоксичного індексу для мишей з С37, які не піддавалися дії препарату та отримували ФВДМА, відповідно, у порівнянні з інтактними мишами (рис. 3В). Зростання цього показника для лімфоцитів, а також кооперативної цитотоксичності макрофагів та лімфоцитів мишей з С37 є результатом сформованої імун-

ної відповіді в організмі на антигени аутологічних пухлинних клітин. Слід відзначити, що введення ФВДМА не спричинює змін у величинах сумісної цитотоксичної активності лімфоцитів та макрофагів мишей з пухлинами (рис. 3В).

Досліджено характер модулюючого впливу аутологічної сироватки мишей на цитотоксичну активність ефекторних клітин та їх кооперативність у реалізації цитотоксичного ефекту щодо клітин С37. Величина індексу модуляції активності лімфоцитів аутологічною сироваткою мишей з С37, які отримували ФВДМА, була нижчою на 143 % від величини індексу для мишей з С37, яким не вводили ФВДМА, та на 10 % від показник для інтактних мишей (табл. 2). Величина індексу модуляції активності перитонеальних макрофагів мишей з С37, які отримували ФВДМА, знижувалась на 121 % порівняно з показником для мишей з С37 та на 37 % ( $p \leq 0,05$ ) у порівнянні з інтактними тваринами. Крім того, введення нанокомпозиту фулерену  $C_{60}$  призводить до зниження індексу модуляції сироваткою кооперативної цитотоксичності лімфоцитів та макрофагів на 86,8 % ( $p \leq 0,05$ ) у порівнянні із величиною даного показника для тварин з пухлинами, які не отримували нанокомпозит, та на 15 % ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з інтактними мишами (табл. 2). От-





Таблиця 2

Модуляція цитотоксичної активності ефektorних клітин імунної системи аутологічною сироваткою мишей з саркомою 37, (M±m)

Показник	Індекс модуляції, %		
	Миші з С37	Миші з С37, які отримували ФВДМА	Інтактні миші
Цитотоксична активність лімфоцитів	90,57±4,36*	-62,53±5,81	-53,05±4,78
Цитотоксична активність макрофагів	43,00±3,75*	-71,88±5,32*,**	-34,07±3,32
Кооперативна цитотоксичність лімфоцитів та макрофагів	19,71±1,66*	-67,09±5,50**	-52,47±5,61

Примітка: \* – p – ≤ у порівнянні з інтактними мишами,

\*\* – p – ≤ у порівнянні з мишами з С37, які не отримували препарат.

римані результати вказують на супресорний ефект нанокompозиту на ланку протипухлинного імунітету, яка опосередковує взаємодію клітинного та гуморального компонентів.

Існуючі дані про вплив фулеренів C<sub>60</sub> на систему імунного захисту неоднозначні, оскільки ці наночастинки здатні індукувати розвиток реакцій специфічного імунітету у вигляді синтезу специфічних імуноглобулінів G [15], проте з іншого боку, при захопленні фулеренів C<sub>60</sub> фагоцитуючими клітинами у кровотоці виникає ймовірність небажаних ефектів на імунну систему у вигляді імуностимуляції та імуносупресії [15].

Результати свідчать про супресорний ефект введення ФВДМА на цитотоксичну активність лімфоцитів по відношенню до клітин С37, а аутологічна сироватка тварин з пухлинами, які отримували ФВДМА, інгібує цитотоксичну активність лімфоцитів, макрофагів та їх кооперативність. Результати узгоджуються з представленим у роботі [21], які в досліджах in vivo свідчать про пригнічення вуглецевими нанотрубками та фулеренами C<sub>60</sub> функції В-лімфоцитів через індукції синтезу ТФР-бета макрофагами. Імуносупресія також може бути опосередкована токсичністю сполук фулерену по відношенню до Т-клітин, однак підтвердження даного факту вимагає подальших досліджень.

Враховуючи здатність фулеренів модулювати вільнорадикальні процеси окиснення, проведено дослідження впливу введення нанокompозиту на показники про-антиоксидантного стану сироватки крові тварин з пухлинами, враховуючи, що продукти перекисного окиснення ліпідів здатні проявляти мутагенний та мембранодестабілізуючий ефект.

Не виявлено зростання вмісту продуктів окиснення (ТБ-АП) у сироватці крові мишей з С37, які отримували нанокompозит, у порівнянні із мишами, які не піддавалися дії

ФВДМА (табл. 3). За умов введення ФВДМА також не спостерігається змін в активності загальної супероксиддисмутази (СОД), каталази та амінооксидазної активності церулоплазміну (АОА ЦП) у сироватці крові порівняно з відповідними величинами для мишей з пухлиною, які отримували препарат (табл. 3).

Порівняно з інтактними мишами, рівень вмісту ТБ-АП є вищим на 26 % (p≤0,05) і 34 % (p≤0,05) у сироватці мишей з пухлинами, які не отримували та отримували ФВДМА, відповідно. У сироватці крові активність СОД зростає у 2,7 раза для мишей з пухлиною та у 2,9 раза для мишей з С37, які отримували нанокompозит у порівнянні з величиною показника для інтактних мишей. В той же час активність каталази у сироватці крові мишей з пухлинами знижується у середньому на 43 % (p≤0,05) відносно показника для інтактних мишей. Амінооксидазна активність церулоплазміну зростає на 83 % та 72 % у сироватці крові мишей з С37, які не отримували чи отримували ФВДМА, відповідно порівняно з інтактними тваринами (табл. 3). Враховуючи здатність церулоплазміну виступати у якості білка гострої фази, активність якого індукується у відповідь на наявність запального процесу [11], ймовірно введення ФВДМА не призводить до виникнення додаткової запальної реакції в організмі мишей з саркомою 37.

Встановлено, що введення ФВДМА сприяє зростанню інтенсивності ПОЛ у клітинах пухлин: вмісту ТБ-АП зростає на 25 % (p≤0,05) у порівнянні з тваринами, які не отримували нанокompозит (табл. 3). Поряд з цим активність загальної СОД у пухлині знижується на 29 % (p≤0,05) порівняно з показниками для мишей, які не отримували нанокompозит, а активність каталази та глутатіонпероксидази не змінюється (табл. 3). Тобто, введення нанокompозиту фулерену C<sub>60</sub> з високодисперсним матеріалом на основі аеросилу обумовлює зсув про-анти-





Таблиця 3

**Вміст ТБК-активних продуктів та активність антиоксидантних ферментів сироватки крові та пухлин мишей з саркомою 37 та за умов введення композиту фулерену C<sub>60</sub> з високодисперсним матеріалом на основі аеросилу (ФВДМА), (M±m)**

Об'єкт дослідження		Вміст ТБ-АП, нмоль • 104/л або нмоль/мг білка	Активність загальної СОД, у.о./мг білка хв	Активність каталази, у.о./мг білка • хв	АОА ЦП, у.о./лхгод	Активність ГП, мкмоль/ГССГ/м г білка • хв
Сироватка крові	С37	0,48±0,04*	3,84±0,03**	136,5±12,1*	1,63±0,13*	НВ
	С37+ ФВДМА	0,48±0,04*	3,69±0,32*	136,8±13,1*	1,53±0,12*	НВ
	Інтактні миші	0,36±0,03	1,26±0,13	239,1±22,1	0,89±0,01	НВ
Пухлина	С37	0,36±0,03	0,34±0,031	74,3±7,1	НВ	108,5±10,1
	С37+ ФВДМА	3,84±0,03**	0,24±0,024**	63,2±6,1	НВ	128,6±11,1

Примітка: ТБ-ТА – тіобарбітурат-активні продукти (нмоль 10<sup>-4</sup>/л для сироватки крові або н моль/мг білка для гомогенної фракції пухлин); СОД – супероксиддисмутаза; АОА ЦП – аміноксидазна активність церулоплазміну; ГП – глутатіонпероксидаза, НВ – не визначали.

\* – p – ≤ у порівнянні з інтактними мишами,

\*\* – p – ≤ у порівнянні з мишами з С37, які не отримували препарат.

оксидантного стану в пухлинних клітинах у бік переважаючих окисних процесів.

Таким чином, результати проведених досліджень при введенні фулерен-вмісного нанокompозиту (у сумарній дозі 2 мг/тварину) мишам лінії Balb/c з перещепленою саркомою 37 свідчать про відсутність його впливу на організм за біохімічними показниками сироватки крові та показниками окисного метаболізму. Встановлено супресорний ефект введення фулерен-вмісного нанокompозиту на ланку системи імунного захисту, яка опосередковує взаємодію клітинної та гуморальної компонент у реалізації протипухлинного ефекту, а також на цитотоксичну активність лімфоцитів селезінки мишей щодо клітин саркоми 37. Поряд з цим не виявлено впливу даного нанокompозиту по відношенню до клітинної ланки

імунної системи, а також здатності ФВДМА сприяти синтезу церулоплазміну як білка, що опосередковує розвиток запальної реакції. Отримані результати вказують на біосумісність та можливість використання фулерен-вмісного нанокompозиту на основі амінопропілаеросилу при проведенні досліджень на біологічних системах. Однак його застосування у системах *in vivo*, можливо, потребує додаткового використання сполук з імуномодулюючим ефектом. Інгібування росту саркоми 37 за введення ФВДМА супроводжується зростанням інтенсивності окисних процесів у пухлині, що обумовлює перспективність проведення подальших досліджень ефектів даного нанокompозиту в трансформованих клітинах по відношенню до метаболічних шляхів, пов'язаних з окисним гомеостазом.

## ЛІТЕРАТУРА

- Fullerenol cytotoxic conjugates for cancer chemotherapy / S. Sengupta, P. Chaudhuri, A. Paraskar [et al.] // *Acs Nano*. — 2009. — V. 3, № 9. — P. 2505–2514.
- Effect of UV irradiation of fullerene-containing composite in biological samples / V.M. Yashchuk, K.M. Kushnir, O.A. Golub [et al.] // *Functional Materials*. — 2003. — V. 10, № 3. — P. 525–527.
- Взаємодія гідроксильованої поверхні кремнезему та молекул води з фулереном C<sub>60</sub>: модельні дослідження / О.А.Голуб, А.В. Хаврюченко, Ю.І. Прилуцький [та ін.]. // *Доповіді Національної академії наук України*. — 2003. — №11. — С. 153–156.
- Nanotechnology applications in cancer / S. Nie, Y. Xing, G.J. Kim [et al.] // *Ann. Rev. Biomed.* — 2007. — V. 9. — P. 12.1–12.32.
- Fullerenes immobilized at silica surface: topology, structure and bioactivity / A. Golub, O. Matyshevska, S. Prylutska [et al.] // *J. Mol. Liq.* — 2003. — V. 105. — P. 141–147.
- Structure of C<sub>60</sub> fullerene in water: spectroscopic data / Scharff P., Risch K., Carta-Abelmann L. [et al.] // *Carbon*. — 2004. — V. 42, № 5–6. — P. 1203–1206.
- C<sub>60</sub> fullerene is a powerful antioxidant *in vivo* with no acute or subacute toxicity / N. Gharbi, M. Pressac, M. Hadchouel [et al.] // *Nano Lett.* — 2005. — V. 5. — P. 2578–2585.
- Fubini B. Variability of biological responses to silicas: effect of ori-





- gin, crystallinity, and state of surface on generation of reactive oxygen species and morphological transformation of mammalian cells / B. Fubini, I. Fenoglio, Z. Elias, O. Poirot // *J. Environ Pathol. Toxicol. Oncol.* — 2001. — V. 20, № 1. — P. 95–108.
9. The influence of sodium dichloroacetate on the oxidative processes in sarcoma 37 / L.V. Sorokina, T.V. Pyatchanina, G.V. Didenko [et al.] // *Experimental Oncology.* — 2011. — V. 33, № 4. — P.216–221.
  10. The application of fullerene C60 for the modification of an anti-cancer vaccine based on metabolism products of *Bacillus subtilis* 7025 / G.V. Didenko, L.V. Sorokina, Eu.G. Shpak [et al.] // *Journal of Biological Physics and Chemistry.* — 2011. — V. 11. — P. 30–35.
  11. Changes in the Proportion of Blood Metalloproteids as a Result of Arterial Hypertension Treatment in Liquidators of the Chernobyl NPP Accident Consequences / O. Melnikov, T. Pyatchanina, V. Momot [et al.] // *Int. J. Rad. Med.* — 2003. — V. 5, № 1 — 2. — P. 237–245.
  12. Using water-soluble fullerenes in anticancer therapy / S.V. Prylutska, A.P. Burlaka, P.P. Klymenko [et al.] // *Cancer Nano.* — 2011. — V. 2, № 1–6. — P. 105–110.
  13. Wilson S.R. Biological aspects of fullerenes/ S.R. Wilson. In: *Fullerenes Chemistry, Physics and Technology* /Ed. K.M. Kadish, R.S. Ruoff. — New York: John Wiley & Sons, 2000. — P. 437–466.
  14. Andrievsky G. Is the C60 fullerene molecule toxic? / G. Andrievsky, V. Klochkov, L. Derevyanchenko // *Fullerenes, Nanotubes, and Carbon Nanostruct.* — V. 13. — P. 363–376.
  15. Zolnik B. S. Minireview: Nanoparticles and the Immune System / B.S. Zolnik, A. Gonzalez-Fernandez, N. Sadrieh, M.A. Dobrovolskaia // *Endocrinology.* — 2010. — V. 151, № 2. — P. 458–465.

#### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФУЛЛЕРЕН-СОДЕРЖАЩЕГО НАНОКОМПОЗИТА НА ОРГАНИЗМ В УСЛОВИЯХ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Сорокина Л.В., Диденко Г.В., Голубь О.А., Степанова Л.И., Хижняк С.В.

**РЕЗЮМЕ.** Введение мышам с перепривитой саркомой 37 нанокмпозита фуллера C<sub>60</sub> с высокодисперсным материалом на основе аэросила (ФВДМА) в суммарной дозе 2 мг/животное приводит к угнетению роста опухоли, что сопровождается увеличением интенсивности окислительных процессов в клетках саркомы 37. Результаты биохимических исследований, измерения показателей про-антиоксидантного состояния сыворотки крови и функционирования клеточного звена противоопухолевого иммунитета мышей с С37 свидетельствуют о возможности и безопасности использования ФВДМА в исследованиях *in vivo*.

**Ключевые слова:** нанокмпозит фуллера C<sub>60</sub>, саркома 37, сыворотка крови, клеточное звено противоопухолевого иммунитета, окислительные процессы.

#### THE STUDY OF THE INFLUENCE OF FULLERENE-CONTAINING NANOCOMPOSITE ON THE ORGANISM OF TUMOR-BEARING MICE

Sorokina L., Didenko G., Golub O., Stepanova L., Hychniak S.

**SUMMARY.** The introduction of the nanocompound that consists of fullerene C<sub>60</sub> on the surface of high-dispersed material based on aerosil (FHDMA) in the total dose of 2 mg/animal to the mice with transplanted sarcoma 37 (S37) leads to the inhibition of tumor growth that the increase of oxidant processes intensity in sarcoma 37 cells. The results of biochemical study, the evaluation of parameters of pro-antioxidative state of blood serum and functioning of immune system of the animals point out the possibility and the safety of the use of FHDMA in the experiments *in vivo*.

**Key words:** nanocompound of fullerene C<sub>60</sub>, sarcoma 37, blood serum, antitumor immunity, oxidative processes.

Надійшла до редакції 23.02.2012 р.

