

УДК 544.72

## РОЛЬ НАНОЧАСТИНОК ХІТОЗАНУ В ПЕРЕНОСІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

- Н. О. Горчакова, д. мед. н., проф. каф. фармакол. та клін. фармакол.  
О. О. Мігюшова, студ. 6 кур. II мед. факульт.
- І. С. Чекман, д. мед. н., проф., зав. каф. фармакол. та клін. фармакол., член-кор. НАН і НАМН України
- Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

**Вступ.** Незважаючи на те, що в медицині широко застосовують лікарські засоби, отримані внаслідок хімічного синтезу, а в останні роки створені за допомогою генної інженерії і біотехнології, інтерес до фітотерапії не тільки не знижується, а переживає свій ренесанс [4, 5]. Цікавість до фітотерапії визначається низькою токсичністю фітопрепаратів, широким спектром їхньої дії, достатньою ефективністю, позитивною взаємодією з іншими препаратами [5]. Однак завдання, які постають перед розробниками нових лікарських засобів, у тому числі фітопрепаратів, стають більш відповідальними, чому сприяє розвиток нових технологій [1]. Поєднання нанотехнології та молекулярної біології започаткувало основи нової галузі досліджень – нанобіотехнології. Встановлено, що зі зменшенням розмірів частинок від 100 до 10 нанометрів спостерігаються порівняно слабкі зміни фармакологічних властивостей макропрепаратів, а в діапазоні від 10 до 0,1 нанометра виражені зміни як фізико-хімічних, так і фармакологічних, токсикологічних властивостей речовин [6].

Синтетичні і природні нанополімери часто використовують для створення системи переносу лікарських засобів *in vivo* та *in vitro* [14, 16, 21]. Хітозан є природним полімером деацетилювання хітину, що міститься у пліснявих грибах *Aspergillus niger*, а також дріжджах *Saccharomyces cerevisiae* [22]. Цей нетоксичний йоносумісний полісахарид швидко підлягає біологічному перетворенню в організмі. Наночастинки хітозану привертають більше уваги в якості носіїв лікарських засобів, ніж сам хітозан, внаслідок їх більшої стабільності, низької токсичності, простоти і легкості способу отримання та можливості введення в організм різними шляхами [10, 12, 14, 16, 24]. Слід зазначити, що до складу хітозану входять молекули глюкозаміну, аміногрупи якого мають позитивний заряд та значну щільність. Тому хітозан швидко вступає в значну електростатичну взаємодію з білками і генами, яким притаманний негативний заряд [11, 14, 16, 22]. Внаслідок цього результати досліджень фізико-хімічних і біологічних властивостей хітозану дозволили віднести його як до катіонних полісахаридів, так і до природних нанополімерів [12, 19, 27, 28].

Вищезазначені властивості наночастинок хітозану обумовили їх значення як переносника лікарських засобів в онкології до органів-мішеней або конкретних пухлин.

Одним з досліджень, проведених з цією метою, було

використання хітозану в якості переносника протипухлинного засобу тамоксифену та його метаболітів з подальшим порівнянням ефективності тамоксифену та його сполучень з хітозаном. Тамоксифен, який належить до антиестрогенів, широко призначають в онкології завдяки впливу на рецептори естрогену L, що пояснює його призначення при раку молочної залози та профілактиці цього захворювання у жінок з високим ризиком розвитку пухлини. Медикамент вважається золотим стандартом при лікуванні раку молочної залози у жінок у постменопаузі [7, 27]. Препарат також призначають для лікування раку передміхурової залози у чоловіків [14, 16]. Тамоксифен сприяє подовженню тривалості життя пацієнтів обох статей і має незначну кількість побічних ефектів [13, 20]. Тамоксифен перетворюється під впливом ензимів цитохромів CYP2D6 та CYP3A4/5, деякі з його метаболітів, а саме 4-гідрокситамоксифен, N-дезметилтамоксифен, ендоксифен, що мають фармакологічну активність, визначаються в сироватці хворих [14, 16].

Тамоксифен розподіляється в різних тканинах, але особливе накопичення препарату та його метаболітів визначають в органах-мішенях. Останні дослідження дозволили довести більш інтенсивний транспорт тамоксифену до органів-мішеней при його вміщенні в капсули хітозану. Завдяки OH та NH<sub>2</sub> групам з утворенням гідрофобних зв'язків здійснюється комплексоутворення тамоксифену та інших речовин з хітозаном, що доведено спектроскопічним аналізом та визначенням показників флуоресценції [16].

Крім тамоксифену, вивчали утворення комплексу наночастинок метотрексату з етиленовим гліколем та хітозаном, який виконував роль носія антиметаболіту фолієвої кислоти, що дозволило підвищити ефективність протипухлинного ефекту метотрексату завдяки його кращому проникненню в тканини пухлини. Результати подальших досліджень ствердили ефективність вищезазначеного наноконструкту при лікуванні цервікальної карциноми [26].

Ще один наноконструкт, який складається з протипухлинного антибіотика олівоміцину-А, хітозану з додаванням кон'югованої фолієвої кислоти, вважається ефективним для лікування лейкемії. Саме ця система сприяє кращому з'єднанню компонентів та має пролонгований ефект [15].

Для лікування раку різних органів і систем, крім поєд-

нання з хітозаном затверджених лікарських засобів, може бути застосована генна терапія. З цією метою фрагменти ДНК до пухлини доставляють за допомогою різноманітних мікросфер, наприклад діетиламіноетилену [23]. Мікросфери вважають перспективними засобами доставки генів [8, 29]. При цьому ДНК може бути включене в оболонку мікросфер, а саме в катіони-ліпіди, що є у складі цієї оболонки і можуть бути електростатично пов'язані з певними наночастинами. Так, в якості мікросфер застосовували наночастинки діетиламіноетилену з використанням полісахариду хітозану, які здатні переносити ДНК до генів під впливом ультразвуку [21, 30]. Хітозан був обраний для побудови нанокомплексів з ДНК у зв'язку з його незначною токсичністю, низькою імуногеністю, позитивним зарядом [9, 17]. При лікуванні пухлин звертають увагу на стан імунної системи: саме хітозан має імуномодуючу дію завдяки його властивості активувати макрофаги і цитокіни [8], а також полімерноядерні лейкоцити і фібробласти. Однак ця дія хітозану проявилася у високих дозах, тоді як хітозан у дозі 4,5 мг/кг після повторного введення протягом тижня не викликав побічної дії [17].

Ультразвук сприяє вивільненню активних речовин з хітозанових мікросфер, особливо коли ДНК прямо включена в оболонку мікропухирців [9].

Завдяки позитивному заряду хітозан легко формував комплекси з негативно зарядженими нуклеотидами за допомогою електростатичної взаємодії. Тому наносфери з хітозаном, який був у комплексі з ліпідами оболонки, можуть бути використані для ультразвукової опосередкованої доставки лікарських засобів до органів-мішеней [12].

У плані вдосконалення систем транспорту лікарських засобів на основі хітозану створений комплекс хітозану з триполіфосфатом у вигляді гелю при послідовному додаванні сухої маси триполіфосфату пентазину до розчинів хітозану. Нанокомплекс хітозану з триполіфосфатом у вигляді гелю являє варіант невірусного вектора для доставки генів та білкових молекул. Надалі додавали маніт і поліетиленгліколь в якості біозахисних засобів, щоб запобігти скупченню наночастинок і зменшенню механічного стресу під час процесів заморожування і висихання. Ці наночастинки можуть мати форму пентагонів (фрагменти з п'ятикратною симетрією) та гексаєдрів, мають позитивний заряд, стійкі в широкому діапазоні рН, хоча найсильніший позитивний заряд визначається при рН 9,0 [25].

Водночас наночастинки хітозану з лігносульфатами, які являють собою побічний продукт переробки деревини, бувають у рідкій і порошкоподібній формі, являють собою суміш різних солей лігносульфонових кислот (з домішками редуруючих і мінеральних речовин). Лігносульфонати – водорозчинні речовини в будь-яких спів-

відношеннях мають антибактеріальну дію, стабілізують хітозан до дії ферментів. Так, поєднання комплексу лігносульфату з хітозаном разом з ферментом лізоцимом можна використовувати в косметології в якості стабілізаторів інших речовин, що входять до складу кремів, шампунів та інших косметичних засобів [18]. Наночастинки хітозану додавали до L-аскорбінової кислоти з метою підвищення її стабілізації, антиоксидантних властивостей та ефективності в якості лікарського, косметичного засобу та харчової домішки [15].

Хітозан використовували в композитах з кремнеземом для покращання біосумісності останніх та створення лікарських засобів пролонгованої дії. Диклофенак є одним з найбільш активних нестероїдних протизапальних засобів, важкорозчинних у воді, тому його застосування ускладнюється шкідливими побічними ефектами через відсутність механізмів спрямованої доставки та регулювання швидкості вивільнення активної речовини. У зв'язку з цим, були досліджені методи синтезу та властивості полімерних композитів на основі хітозану і кремнезему для використання в якості систем доставки диклофенаку та встановлення швидкості його вивільнення з лікарських форм. Вивільнення диклофенаку натрію у водному середовищі при виготовленні із депротонованого хітозану становить 30 мг/год, тоді як при формуванні полімерних сфер із збереженням протонованої (протонування – це процес перенесення протонів з кислоти на основу) форми хітозану – 1,5 мг/год [3]. З'ясовано, що процес вивільнення диклофенаку натрію з композитних гранул залежить від природи поверхні кремнеземного наповнювача. Винайдено нову методику формування гранул, що базується на внесенні краплин висхідного розчину з активною сполукою до гідрофобного кремнезему. Швидкість вивільнення диклофенаку з полімерних сфер зменшується в ряду: депротонований хітозан > хітозан у комплексі з глутаровим альдегідом > протонований хітозан [3].

## Висновок

**Наночастинки хітозану вчені світу продовжують активно досліджувати як засіб переносу лікарських засобів і генів без впливу та під впливом ультразвуку. Наночастинки хітозану вважають перспективними у розвитку ультразвукових методів доставки фрагментів ДНК з утворенням нанокомплексів в органах-мішенях. Визначено, що пов'язаний з ДНК хітозан не завдає пошкодження клітинам систем організму. Нові нанокомплекси з залученням хітозану можуть стати основою подальшого широкого застосування з метою створення препаратів для лікування різних захворювань.**

Література

1. Борисевич В. Б. Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії / В. Б. Борисевич, В. Г. Каплуненко, М. В. Косінов, Б. В. Борисевич [та співав.]. – К.: ВД «Авіцена», 2010. – С. 416.

2. Десорбція диклофенаку натрію з композитів кремнеземхітозану / Р. Б. Козакевич, Ю. М. Вольбух, В. О. Тьортих // Фармац. журн. – 2009. – № 3. – С. 103-111.

3. Кремнеземні носії для контрольованого виділення активної речовини / Р. Б. Козакевич, Ю. М. Вольбух, В. О. Тьортих // Хімія, фізика та технологія поверхні. Міжвід. зб. наук. пр. / Ін-т хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України; гол. ред. М. Т. Картель. – 2008. – Вип. 14. – С. 325-331.

4. Туманов В. А. Вплив седасену і седафіту на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу щурів при експериментальному гепатиті / В. А. Туманов, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова [та ін.] // Клін. фармакол. та фармакотер. захворювань у світлі доказової медицини. Матер. VII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю з клін. фармакол., 25-26 листопада 2013 року. – Вінниця, Нілан-ЛТД, 2013. – С. 47-48.

5. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія / І. С. Чекман. – К.: ТОВ «Рада», 2006. – 656 с.

6. Чекман І. С. Нанонаука, нанобіологія, нанофармакологія / І. С. Чекман, З. Р. Ульберг, В. О. Маланчук. – Поліграф плюс, Київ, 2012. – С. 328.

7. Bartlett J. The potential role of estrogen receptors and the SRC family as targets for the treatment of breast cancer / J. Bartlett // *Expert. Opin. Ther. Targets*. 2009. – № 13. – P. 665-674.

8. Bisazza A. The in-vitro characterization of dextran-based nanobubbles as possible DNA transfection agents / A. Bisazza, A. Civra, M. Donalizio // *Soft Matter*. – 2011. – № 7. – P. 10590-10593.

9. Cavalli R. Ultrasound-mediated oxygen delivery from chitosan nanobubbles / R. Cavalli, A. Bisazza, A. Rolfo [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2009. – № 378. – P. 215-217.

10. Dang J. Natural polymers for gene delivery and tissue engineering / J. Dang, K. Leong // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2006. – № 58. – P. 487-499.

11. Gan Q. Chitosan nanoparticles as protein delivery carrier-systematic examination of fabrication conditions for efficient loading and release / Q. Gan, T. Wang // *Colloids Surfaces B. Biointerfaces*. – 2007. – № 59. – P. 24-34.

12. Gan Q. Modulation of surface charge, particle size and morphological properties of chitosan-TPP nanoparticles intended for gene delivery / Q. Gan, T. Wang, C. Cochrane, P. Mc Carron // *J. Colloids. Surf. B. Biointerfaces*. – 2005. – № 44 (2-3). – P. 65-73.

13. Hayes T. G. Pharmacologic treatment of male breast cancer / T. G. Hayes // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2009. – № 10. – P. 2499-2510.

14. Hoskins J. M. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer / J. M. Hoskins, L. A. Carey, H. L. McLeod // *Nat. Rev. Cancer*. – № 9. – 2009. – P. 576-586.

15. Jang K. I. Stability of chitosan nanoparticles for L-ascorbic acid during heat treatment in aqueous solution / K. I. Jang // – 2008. – № 56 (6). – P. 23-26.

16. Jordan V. C. Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy / V. C. Jordan // *Eur. J. Cancer*. – 2008. – № 44. – P. 30-38.

17. Katas H. Development and characterisation of chitosan nanoparticles for siRNA delivery / H. Katas, H. O. Alpar // *J. Control. Release*. – № 115 (2). – 2006. – P. 216-225.

18. Kim S. Chitosan-lignosulfonatesono-chemically prepared nanoparticles: characterisation and potential applications / S. Kim, M. M. Fernandes, T. Matamá [et al.] // *J. Colloids Surf. B. Biointerfaces*. – 2013. – № 103. – P. 1-8.

19. Mao S. The depolymerization of chitosan: effects on physicochemical and biological properties / S. Mao, X. Shuai, F. Unger, M. Simon // *Int. J. Pharm.* – 2004. – № 281. – P. 45-54.

20. Nabholz J. M. The emerging role of aromatase inhibitors in the adjuvant management of breast cancer / J. M. Nabholz, J. Gligorov // *Rev. Recent. Clin.* – 2006. – № 1. – P. 237-249.

21. Nomikou N. Studies on neutral, cationic and biotinylated cationic microbubbles in enhancing ultrasound-mediated gene delivery in-vitro and in-vivo / N. Nomikou, P. Tiwari, T. Trehan [et al.] // *Acta Biomater.* – 2011. – № 8. – P. 1273-1280.

22. Pacheco N. Structural characterization of chitin and chitosan obtained by biological and chemical methods / N. Pacheco, M. Gamica-Gonzalez, M. Gimeno [et al.] // *Biomacromol.* – 2011. – № 12 (9). – P. 3285-3290.

23. Patil S. D. DNA-based therapeutics and DNA delivery systems: a comprehensive review / S. D. Patil, D. G. Rhodes, D. J. Burgess // *AAPS J.* – 2012. – 7. – P. 61-77.

24. Rabea E. Chitosan as antimicrobial agent: application and mode of action / E. Rabea, M. Badawy, C. Stevens [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2003. – № 4. – P. 1457-1465.

25. Rampino A. Chitosan nanoparticles: preparation, size evolution and stability / A. Rampino, M. Borgogna, P. Blasi [et al.] // *Journal. Int. J. Pharm.* – 2013. – № 455 (1-2). – P. 219-228.

26. Sanyakamdorn S. Encapsulation of antitumor drug doxorubicin and its analogue by chitosan nanoparticles / S. Sanyakamdorn, D. Agudelo, H. A. Tajmir-Riahi // *Biomacromolecules*. – 2013. – № 14 (2). – P. 557-563.

27. Saranya N. Chitosan and its derivatives for gene delivery / N. Saranya, A. Moorthi, S. Saravanan // *Intl. J. Biol. Macromol.* – 2001. – № 48. – P. 234-238.

28. Shu Z. Z. A novel approach to prepare tripolyphosphate: chitosan complex beads for controlled release drug delivery / Z. Z. Shu, K. J. Zhu // *Int. J. Pharm.* – 2009. – № 201. – P. 51-58.

29. Suzuki R. Progress in the development of ultrasound-mediated gene delivery systems utilizing nano- and microbubbles / R. Suzuki, Y. Oda, N. Utoguchi // *J. Control. Release*. – 2011. – № 149. – P. 36-41.

30. Tlaxca J., Anderson C., Klibanov A. [et al.]. Analysis of in-vitro transfection by sonoporation using cationic and neutral microbubbles / J. Tlaxca, C. Anderson, A. Klibanov [et al.] // *Ultrasound. Med. Biol.* – 2010. – № 36. – P. 1907-1918.

Надійшла до редакції 01.07.2014.

УДК 544.72

Н. О. Горчакова, О. О. Мітюшова, І. С. Чекман

РОЛЬ НАНОЧАСТИНОК ХІТОЗАНУ В ПЕРЕНОСІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**Ключові слова:** хітозан, наночастинки, наноконплекси, доставка лікарських засобів.

В оглядовій статті висвітлені основні властивості наночастинок хітозану, методи отримання, значення в формуванні мікросфер та інших систем доставки лікарських засобів. Саме з хітину різного походження шляхом гідролізу можна отримати хітозан або його солі. Хітозан обраний для обробки оболонок наноконплексів завдяки низькій токсичності і високій біосумісності. Синтезовані біологічно-активні сполуки з хітозаном, наприклад хітозан-триполіфосфат, які можна застосовувати

з метою переносу медикаментів. Швидкість реакції гелеутворення для певного розміру отриманих наночастинок хітозан-триполіфосфату є вирішальною. Форма, поверхневий заряд, розмір цих наночастинок з хітозаном можуть бути контрольовані. Перспективною є можливість застосування наноконплексів хітозану з тамоксифеном, метотрексатом і олівоміцином-А та іншими речовинами в онкології. Для лікування раку, крім затверджених лікарських засобів, доцільно застосовувати генну терапію. З цієї метою фрагменти ДНК до пухлини доставляють за допомогою мікросфер з хітозаном. Наночастинки хітозану вважають перспективними у розвитку ультразвукових методів дослідження і доставки фрагментів ДНК та кисню до органів-мішеней. Наночастинки хітозану у конплексі з іншими сполуками є перспективними субстратами для виготовлення носіїв лікарських засобів і нових препаратів для лікування різних захворювань.

Н. А. Горчакова, О. О. Митюшова, И. С. Чекман  
РОЛЬ НАНОЧАСТИЦ ХИТОЗАНА В ПЕРЕНОСЕ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Ключевые слова:** хитозан, наночастицы, наноконплексы, доставка лекарственных средств.

В обзоре освещены основные свойства наночастиц хитозана, методы получения, значение в создании микросфер и других систем доставки лекарственных средств. Именно из хитина различного происхождения путем гидролиза можно получить хитозан или его соли. Созданы биологически активные соединения с хитозаном, например хитозан-триполифосфат, которые можно применять с целью переноса медикаментов. Скорость реакции гелеобразования для определенного размера полученных наночастиц хитозан-триполифосфата является решающей. Форма, поверхностный заряд, размер этих наночастиц с хитозаном могут быть контролируемы. Перспективной является возможность применения наноконплекса хитозана в сочетании с тамоксифеном, оливомизином-А и другими веществами в онкологии. Для лечения рака, кроме утвержденных лекарственных средств, может быть применена генная терапия. С этой целью фрагменты ДНК к опухоли доставляли с помощью микросфер с хитозаном. Наночастицы хитозана считают перспективными в развитии ультразвуковых методов диагностики и доставки фрагментов ДНК и кислорода к органам-мишеням. Наночастицы хитозана в конплексе с другими соединениями являются перспективными субстратами для изготовления переносчиков лекарственных средств и новых препаратов для лечения различных заболеваний.

N. A. Gorchakova, O. O. Mityushova, I. S. Chekman  
THE ROLE OF NANOPARTICLES OF CHITOSAN  
IN TRANSFER OF DRUGS

**Keywords:** chitosan, nanoparticles, nanocomplexes, drugs delivery.

In a review it is informed about main properties of chitosan nanoparticles, methods of theirreicevment and meaning ofnanospheres creation together with systems of drug delivery. Chitosanor its salts can be obtained by hydrolysis of different origin chitin. Created biologically active complex compounds with chitosan, such as chitosan-tripolipophoaphat. It is established that the reaction rate of gelation for a certain amount received nanoparticles chitosan is decisive. Shape, surface charge, the size of these nanoparticles chitosan can be controlled. It is shown a possibility of applying nanocomplexes in oncology in combination with tamoxifen, oligomicin-A and other substances. For cancer treatment, except approved medicines can be used gene therapy. The DNA fragments ware delivered to the tumor using microspheres are chitosan. Nanoparticles of chitosan are possible to usein the development of ultrasonic diagnostic and methods of delivery of DNA fragments and oxygen to targets organs. Chitosan is selected for processing shells of nanocomplexes due to their low toxicity and high biocompatibility. Improvement of drug bioaccumulation, lengthening the time of circulation in the blood and will reduce side effects. Nanoparticles of chitosan in complex with other compounds are promising substrates for the drugs production and new drugs development for the treatment of different diseases.



УДК 615.3226582.788.1:616-08

## ЗАСОБИ ІЗ КИЗИЛУ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ – ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ (Огляд літератури)

- О. І. Волошин, д. мед. н., проф. каф. пропедевт. внутр. хв.  
Н. В. Бачук-Понич, к. мед. н., доц. каф. пропедевт. внутр. хв.  
В. Л. Васюк, к. мед. н., доц. каф. пропедевт. внутр. хв.
- *Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці*

За останні десятиліття серед найбільш актуальних проблем медицини виділяється проблема дослідження патогенетично залежної коморбідності захворювань. За даними експертів ВООЗ, по 2-4 захворювання констатується у віці до 40 років, 5-7 – до 60 років та 8-10 і більше – після 70 років [12, 15]. Ці явища значно ускладнюють клініко-патогенетичне розуміння клінічної ситуації, тактики лікування, спонукають до вимушеної поліпрагмазії та зростання частоти побічних дій і ускладнень від медикаментозної терапії, особливо у пацієнтів старших вікових груп. За таких умов зростає роль лікарських рослин, які володіють багатогранним спектром коригуючих властивостей на організм, зокрема, одними з них є рослини роду Кизил. До роду кизилів належить близько 50 видів рослин, серед яких найбільше вивчено хімічний склад кизилу звичайного, інші види досліджені менше.

**Кизил звичайний** (*Córnus mas.*, дерен, «шайтано-

ва ягода») – це в більшості випадків чагарник висотою 5-7 метрів, іноді невелике деревце родини деренових. Листки прості, великі, яйцеподібні або ланцетоподібні, загострені, квітки жовті, правильні, дрібні, зібрані в зонтикоподібні суцвіття. Плоди – циліндрична або грушовидна червона соковита кістянка, досягають у серпні-вересні [7]. У тюркських мовах слово «кизил» означає «червоний».

**Поширення.** На теперішній час він поширений в європейських країнах: Франції, Італії, Польщі, Болгарії. У дикому вигляді кизил росте в Криму, Молдові, на Кавказі, в Китаї, Японії, Середній Азії [9, 10]. В Україні він росте переважно у південно-західній частині Правобережжя, Карпатах, Закарпатті, Криму в підліску дубових і грабових лісів, чагарниках, на узліссях і схилах, берегах річок, часом утворює суцільні зарості, живе до 250-300 років (фіторесурсна група третя: для промислового використан-