

УДК 615 : 546.72

Важнича О.М., Дев'яткіна Т.О., Мокляк Є.В.

## ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАНОЧАСТИНОК МАГНЕТИТУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м Полтава

Одним із напрямків нанофармакології є вивчення магнітних наночастинок (НЧ), до яких належать НЧ нуль-валентного заліза і оксидів заліза, а також композитні матеріали на їх основі. Мета роботи – на основі огляду літературних джерел узагальнити відомості щодо фармакокінетики та фармакодинаміки НЧ магнетиту (оксиду заліза II, III). Показано, що їх фармакокінетика характеризується широким розподілом в організмі, процесингом у клітинах ретикулоендотеліальної системи, накопиченням у заліздепонуючих органах і відзначається керованістю в разі накладання зовнішнього магнітного поля. Специфічність значень фармакокінетичних параметрів окремих видів НЧ магнетиту та препаратів на їх основі зумовлюється розмірами частинок і використанням покриттям. У фармакодинаміці НЧ магнетиту крім антианемічного ефекту виражені магнітні властивості, які зумовлюють магніто-резонансну (діагностичну), транспортну та гіпертермічну дії. Отже, НЧ магнетиту мають своєрідну фармакокінетику й фармакодинаміку, які визначається їх розмірами, структурою, характером стабілізуючих речовин. Магнітні властивості цих НЧ дозволяють поєднувати в одному препараті діагностичну й терапевтичну дію, реалізуючи принцип тераностики, а особливості антианемічного ефекту – створювати засоби, які мають переваги над існуючими стимуляторами еритропоезу.

Ключові слова: наночастинок оксиду заліза, магнетит, фармакодинаміка, фармакокінетика, тераностика.

Робота є фрагментом планової ініціативної НДР «Пошук засобів з числа похідних 2-оксоіндолу, 3-оксипіридину та інших біологічно активних речовин для фармакокорекції адаптивних процесів при порушеннях гомеостазу різної етіології» (№ державної реєстрації 0111U004879).

Нанотехнології все глибше проникають у різні галузі науки і техніки, зокрема фармакології, в якій сформувався новий напрямок – нанофармакологія [1]. Серед іншого увага спеціалістів у цій галузі зосереджена на вивченні магнітних наночастинок (НЧ), до яких належать НЧ нуль-валентного заліза і оксидів заліза, а також композитні матеріали на їх основі [1, 2]. Інтерес медицини до таких НЧ визначається можливістю керувати ними за допомогою зовнішнього магнітного поля, здатністю до біодеградації в організмі, порівняно невисокою токсичністю, каталітичним потенціалом, а також поширеністю заліза в природі та його невисокою вартістю [1, 2].

У біомедичних дослідженнях часто використовують оксиди заліза, особливо магнетит ( $Fe_3O_4$ , або оксид заліза II, III). Як і інші наноксиди заліза, він має слабші магнітні властивості, ніж НЧ на основі металів, але стійкий до окиснення й має стабільні магнітні характеристики [3]. Аналіз експериментальних даних та застосування в клініці препаратів наноманетиту, які з'явилися в світі (ферумоксид, або AMI-25 (Endorem™, Guerbet або Feridex®, AMAG Pharmaceuticals), ферукарботран, або SHU555A (Resovist®, Bayer Schering Pharma AG), ферумокстран-10, або AMI-227 (Sinerem®, Guerbet та Combidex®, AMAG Pharmaceuticals), SHU555C (Supravist™, Bayer Schering Pharma AG), феруглосе або NC100150 (Clariscan®, GE Healthcare) та інші) потребує формування цілісного уявлення про фармакологічні властивості НЧ магнетиту.

Мета представленої роботи – на основі огляду літературних джерел узагальнити відомості щодо фармакокінетики та фармакодинаміки НЧ магнетиту.

Властивості НЧ магнетиту значною мірою залежать від їх розміру, тому класифікація за цим

принципом широко використовується в літературі. НЧ магнетиту, які належать до суперпарамагнітних НЧ оксиду заліза (superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs), поділяють на три види: надмалі суперпарамагнітні НЧ оксиду заліза (ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles, USPIO) з діаметром 10-50 нм, малі або стандартні суперпарамагнітні НЧ оксиду заліза (small/standart superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SSPIO) з діаметром 60-150 нм, пероральні (великі) частинки оксиду заліза (micron-sized particles of iron oxide, MPIO) з діаметром у кілька мікрметрів (300 нм-3,5 мкм) [4].

Вивчаючи НЧ магнетиту, створюють ферофлюїди – суспензії або колоїдні розчини НЧ, стабілізовані поверхнево-активними речовинами у рідких середовищах [5]. На їх основі можливе одержання рідких лікарських форм, придатних до парентерального введення. У ферофлюїдах на гідрофільній основі магнетит може використовуватися навіть без поверхнево-активної речовини, а самі такі рідини можуть бути основою не лише ін'єкційних, а й м'яких магнітних лікарських форм, наприклад мазі для лікування ран [6]. Нанорідини готують як на гідрофільних, так і на гідрофобних розчинниках [7].

З метою стабілізації НЧ магнетиту в рідкому середовищі їх інкапсулюють («покривають» оболонкою, мушлею – shell), що забезпечує стабільність до окиснення, корозії та агрегації, дозволяє зберегти однодомність [1, 2, 3]. Застосовують різноманітні мономерні та полімерні покриття, інкапсуляцію в ліпосоми чи еритроцити [2, 3, 8]. Полімерні покриття дозволяють кон'югувати НЧ магнетиту з лікувальними агентами, що перетворює їх на системи доставки ліків [9].

Полімерні агенти, які утворюють мушлю, ви-

значають не тільки гідродинамічний розмір та фізико-хімічні властивості НЧ, а й їхню біологічну активність: поглинання макрофагами, взаємодію з клітинами-мішенями, токсичність [10, 11]. Це означає, що покриття магнітних НЧ може обиратися згідно з конкретним призначенням. Наприклад, для уникнення опсонізації як біосумісне покриття застосовують декстрин (препарат ферумокстран-10). Водночас НЧ магнетиту з покриттям карбоксидекстраном і карбоксиметилдекстраном (препарати ферукарботран і ферумокситол) поглинаються макрофагами сильніше, ніж НЧ, вкриті декстрином. Для тривалого уникнення захоплення фагоцитами застосовують поліетиленгліколь (як приклад, феруглосе) [11]. При цьому захоплення НЧ клітинами залежить від довжини полімерного «хвоста», як це показано для НЧ магнетиту, покритих поліетиленоксидом [12]. Імобілізація макромолекул (ДНК, білків) на поверхні НЧ магнетиту веде до стабілізації цих молекул, що важливо для збереження функціональної активності та афінитету до мішені, коли націлювання здійснюється за допомогою антитіл [13].

Численні наукові статті присвячені фармакокінетиці та фармакодинаміці НЧ магнетиту. Ці НЧ вводяться в організм внутрішньовенним, пероральним чи ректальним шляхами в залежності від мети їх застосування [1, 14]. Вони широко розподіляються в організмі і виявляються в різних тканинах, включаючи нирки, серце, легені, мозок, шлунок, кістковий мозок, але найбільше концентруються в печінці й селезінці [15, 16]. На прикладі ферумокстрану-10 показано, що НЧ магнетиту захоплюються клітинами ретикулоендотеліальної системи в селезінці, лімфатичних вузлах, кістковому мозку та печінці [16]. Накопичуючись у лізосомах, вони підлягають біодеградації: залізо вступає в звичайний для цього елемента метаболічний цикл, а декстран виводиться нирками.

Потрапляючи в органи й тканини, НЧ магнетиту певний час лишаються поза клітинами. Зокрема, в печінці щурів вони знаходяться позаклітинно протягом 1 години після введення, після чого захоплюються ретикулоендотеліальними клітинами за відсутності істотного поглинання гепатоцитами [17]. Проходячи в центральну нервову систему USPIO за годину після введення детектуються у вигляді екстраклітинних кластерів поблизу ушкодженого гематоенцефалічного бар'єру з подальшою акумуляцією в макрофагах [18].

Розподіл SSPIO та USPIO в організмі має певні відмінності [19]. Після внутрішньовенного введення SSPIO основна їх частина, зважаючи на великий гідродинамічний розмір (понад 50 нм), досить швидко акумулюється у печінці й селезінці, а час напіввиведення з плазми крові SSPIO знаходиться на рівні хвилин. USPIO за розмірами менші за 50 нм, в результаті чого вони повільніше виводяться нирками та (або) за-

тримуються в печінці, мають значно довший час напіввиведення з плазми крові, який триває годину чи більше [19]. Це вказує на зменшену опсонізацію та захоплення цих НЧ макрофагами. На мічених за допомогою ізотопу  $Fe^{59}$  USPIO показано, що, крім типового для наноманетиту накопичення в печінці та селезінці, значна кількість НЧ депонується в лімфатичних вузлах і кістковому мозку [20].

Характеризуючи розподіл НЧ магнетиту, потрібно відмітити їх здатність до таргетингу. Наноманетиту притаманне пасивне накопичення в ділянці злоякісної пухлини, зумовлене її циркуляторними та метаболічними особливостями – пасивний таргетинг [21, 22]. Наявність на поверхні НЧ магнетиту специфічних лігандів може бути основою для активного таргетингу, в результаті якого частинки будуть накопичуватися переважно в тканинах-мішенях, де є специфічні рецептори [23, 24]. У разі магнітного таргетингу розподіл наноманетиту коригується просторовими характеристиками зовнішнього магнітного поля [24].

Значною перевагою НЧ магнетиту є їхня здатність до біодеградації в організмі. На прикладі міченого  $Fe^{59}$  AMI-25 показано, що час напіврозпаду цього препарату в печінці й селезінці становить 3 і 4 доби відповідно, що свідчить про утилізацію заліза з НЧ у цих органах [25]. Вже через 1 годину після введення AMI-25 щурам понад 80% дози нанозаліза накопичувалося в печінці, близько 6% – у селезінці. Пікові концентрації заліза в цих органах розвивалися відповідно через 2 та 4 години. Надалі залізовмісні клітини в печінці (клітини Купфера) поступово зникали, і вже на 16-у добу в паренхімі печінки не спостерігалось підвищеної кількості заліза. В іншому дослідженні щурам вводили НЧ магнетиту NC100150 у дозах від 1 до 5 мг заліза (Fe)/кг з дослідженням печінки протягом 133 днів [26]. Було показано, що кількість заліза лишається підвищеною протягом 63 днів у всіх групах, а період напіввиведення нанозаліза з печінки залежить від дози. При мінімальній дозі він становить 8 днів, а в дозах 2 і 5 мг Fe/кг цей процес був експоненціальним зі швидкою початковою фазою (7-8 днів) та наступним повільним виведенням (43-46 діб), що пояснюють депонуванням введеного заліза у вигляді феритину та гемосидерину. Аналогічні дані щодо процесингу SPION в макрофагах та його подальшого депонування у вигляді феритину були одержані також шляхом електронної мікроскопії [27].

Утилізоване з НЧ магнетиту залізо входить до гемоглобіну еритроцитів, причому концентрація ізотопу  $Fe^{59}$ , введеного у формі нанопрепарату AMI-25, у гемоглобіні сягає піку на 5-40 добу (20% дози), а потім зменшується [25]. Залізо з НЧ виводиться з організму поступово. При застосуванні міченого AMI-25 кліренс усього тіла від ізотопу заліза становить 20% введеної дози на 14-у добу та 35% – на 28-у добу. За іншими

даними, виведення SPION розмірами 11,7 нм з поліетиленгліколевим покриттям відбувається за 14 діб за участю гепатобіліарної системи [28].

Загалом фармакокінетика НЧ магнетиту характеризується їх широким розподілом в організмі, процесингом у клітинах ретикулоендотеліальної системи, накопиченням у заліздепонуючих органах і відзначається керованістю в разі накладання зовнішнього магнітного поля. Специфічність значень фармакокінетичних параметрів (наприклад, часу напіввиведення) окремих видів НЧ магнетиту та препаратів на їх основі зумовлюється розмірами частинок і використаним покриттям.

Фармакодинаміка НЧ магнетиту зумовлена магнітними властивостями та наявністю в їх складі заліза, тому такі НЧ мають протианемічну дію шляхом поповнення загального пулу заліза в організмі, здатність поліпшувати візуалізацію певних структур при магнітно-резонансній томографії (МРТ), гіпертермічну та транспортну дію [1, 3, 4, 16, 26, 29].

Магнітна «поведінка» НЧ магнетиту залежить від їх розмірів і форми, зокрема відрізняється в кубічних та голкоподібних форм наноманетиту [30]. Їх суперпарамагнітні властивості зумовлюють вплив на час релаксації T1 і T2 оточуючих протонів, що поліпшує візуалізацію структур при МРТ печінки лімфатичних вузлів, кровоносних судин, кісткового мозку та інших органів [1, 4, 14, 16, 26].

Для НЧ магнетиту характерний розігрів під впливом зовнішнього магнітного поля та локальне підвищення температури пухлинної тканини, де вони накопичуються [31, 32]. Описано, що розігрів пухлинної тканини в мишей на 6°C протягом 20 хвилин за допомогою SPION, навантажених поліетиленгліколем та фолієвою кислотою, через 35 днів зменшував розмір пухлини в 10 разів порівняно з контролем і підвищував виживаність лабораторних тварин [32]. Наведені факти свідчать, що НЧ магнетиту цілком відповідають принципам тераностики, тобто одночасного застосування для терапії та діагностики, що, наприклад, реалізується в онкології як МРТ та магнітотермія [31, 32, 33].

Транспортна дія НЧ магнетиту полягає в тому, що при їх кон'югації з лікувальними агентами можлива адресна доставка ліків. Ця ідея була запропонована K.J. Widder et al. у 1978 році [34]. Вона особливо інтенсивно розробляється стосовно доставки протипухлинних засобів та генотерапії онкологічних захворювань [9, 21, 22, 23, 24, 35]. Активний та магнітний таргетинг НЧ, навантажених протипухлинним препаратом, дозволяє значно зменшити дозу, необхідну для пригнічення злоякісного росту, однак застосування цих методів у клініці обмежується ризиком емболії судин мікроциркуляторного русла в ділянці націлювання та необхідністю накладання сильних зовнішніх магнітних полів.

Антианемічні властивості НЧ магнетиту поля-

гають у швидкій компенсації залізодефіциту й стимуляції еритропоезу [1, 4, 36]. Найбільш послідовно вони втілені в концепції препарату ферумокситол (Feraheme™, AMAG Pharmaceuticals) [37, 38], який містить НЧ нестехіометричного магнетиту, покриті карбоксиметилдекстраном, розмірами 17-31 нм [36]. Найменша здатність до ультрафільтрації та діалізу вільного заліза, а також мінімальне вивільнення заліза при інкубації в сироватці цих стабілізованих НЧ магнетиту надають ферумокситолу переваги перед звичайними парентеральними препаратами заліза в лікуванні анемії у хворих з нирковою недостатністю та гемодіалізом [39, 40].

Як бачимо, у фармакодинаміці НЧ магнетиту крім антианемічного ефекту, притаманного й «звичайним» сполукам заліза, виражені магнітні властивості, які зумовлюють його магнітно-резонансну (діагностичну), транспортну та гіпертермічну дії.

Отже, НЧ магнетиту мають своєрідну фармакокінетику й фармакодинаміку, яка визначається їх розмірами, структурою, характером стабілізуючих речовин. Магнітні властивості цих НЧ дозволяють поєднувати діагностичну й терапевтичну дію, реалізуючи у відомих та майбутніх препаратах принцип тераностики, а особливості антианемічного ефекту – створювати засоби, які мають переваги над нині існуючими стимуляторами еритропоезу. Можна припустити, що перелік стабілізованих і стандартизованих НЧ магнетиту буде збагачуватись за рахунок використання нових покривних агентів, у тому числі з власними лікувальними властивостями, оскільки це спроможне не лише надати нових «відтінків» фармакодинаміці наноманетиту, а й зменшити його побічну дію, наприклад активацію пероксидного окиснення ліпідів.

### Література

1. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація : монографія / [І.С. Чекман, З.Р. Ульберг, В.О. Маланчук та ін.]. – К.: Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
2. Behrens S. Preparation of functional magnetic nanocomposites and hybrid materials: recent progress and future directions / S. Behrens // *Nanoscale*. – 2011. – Vol. 3. – P. 877-892.
3. Zhang L. Multifunctional superparamagnetic iron oxide nanoparticles: design, synthesis and biomedical photonic applications / L. Zhang, W.F. Dong, H.B. Sun // *Nanoscale*. – 2013. – Vol. 5, №17. – P. 7664-7684.
4. Чекман І.С. Клініко-фармакологічні властивості наночастинок заліза / І.С. Чекман, А.М. Дорошенко // *Український медичний часопис*. – 2010. – №3(77). – С. 44-50.
5. Yoon M. Equilibrium structure of ferrofluid aggregates / M. Yoon, D. Tománek // *J. Phys. Condens. Matter*. – 2010. – Vol. 22, №45. – P. 455105.
6. Ведерникова І.О. Синтез, властивості та біологічна активність магнетиту і магнітокерованої рідини : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / І.О. Ведерникова. – Харків, 2005. – 20 с.
7. Цихановська І.В. Визначення ефективності використання магнетиту в ліпідно-магнетитових суспензіях / І.В. Цихановська, З.В. Барсова, О.В. Александров [та ін.] // *Восточно-Европейский журнал передовых технологий*. – 2014. – №3(6). – С. 4-8.
8. Antonelli A. Encapsulation of superparamagnetic nanoparticles into red blood cells as new carriers of MRI contrast agents / A. Antonelli, C. Sfara, E. Manuali [et al.] // *Nanomedicine (Lond.)*. – 2011. – Vol. 6, №2. – P. 211-223.

9. Wahajuddin. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: magnetic nanoplastforms as drug carriers / Wahajuddin, S. Arora // *Int. J. Nanomedicine*. – 2012. – Vol. 7. – P. 3445-3471.
10. Simberg D. Differential proteomics analysis of the surface heterogeneity of dextran iron oxide nanoparticles and the implications for their in vivo clearance / D. Simberg, J.H. Park, P.P. Karmali [et al.] // *Biomaterials*. – 2009. – Vol. 23-24. – P. 3926-3933.
11. Ni F. Effects of PEG length and iron oxide nanoparticles size on reduced protein adsorption and non-specific uptake by macrophage cells / F. Ni, L. Jiang, R. Yang [et al.] // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2012. – Vol. 12, №3. – P. 2094-2100.
12. Häfeli U.O. Cell uptake and in vitro toxicity of magnetic nanoparticles suitable for drug delivery / U.O. Häfeli, J.S. Riffle, L. Harris-Shekhawat [et al.] // *Mol. Pharm.* – 2009. – Vol. 6, №5. – P. 1417-1428.
13. Hong J. Stabilization of chymotrypsin by covalent immobilization on amine-functionalized superparamagnetic nanogel / J. Hong, P. Gong, D. Xu [et al.] // *J. Biotechnology*. – 2007. – Vol. 128. – P. 597-605.
14. Karabulut N. Contrast agents used in MR imaging of the liver / N. Karabulut, N. Elmas // *Diagn. Interv. Radiol.* – 2006. – Vol. 12, №1. – P. 22-30.
15. Wang J. Pharmacokinetic parameters and tissue distribution of magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles in mice / J. Wang, Y. Chen, B. Chen [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2010. – Vol. 21, №5. – P. 861-866.
16. Islam T. The pharmacokinetics of the lymphotropic nanoparticle MRI contrast agent ferumoxtran-10 / T. Islam, G. Wolf // *Cancer Biomark.* – 2009. – Vol. 5, №2. – P. 69-73.
17. van Beers B.E. Biodistribution of ultrasmall iron oxide particles in the rat liver / B.E. van Beers, C. Sempoux, R. Materne [et al.] // *J. Magn Reson Imaging*. – 2001. – Vol. 13, №4. – P. 594-599.
18. Oude Engberink R.D. Dynamics and fate of USPIO in the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis / R.D. Oude Engberink, E.L. Blezer, C.D. Dijkstra [et al.] // *NMR Biomed.* – 2010. – Vol. 23, №9. – P. 1087-1096.
19. Roohi F. Studying the effect of particle size and coating type on the blood kinetics of superparamagnetic iron oxide nanoparticles / F. Roohi, J. Lohrke, A. Ide [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2012. – Vol. 7. – P. 4447-4458.
20. Almeida J.P. In vivo biodistribution of nanoparticles / J.P. Almeida, A.L. Chen, A. Foster [et al.] // *Nanomedicine (Lond)*. – 2011. – Vol. 6, №5. – P. 815-835.
21. Scialabba C. Inulin-based polymer coated SPIONs as potential drug delivery systems for targeted cancer therapy / C. Scialabba, M. Licciardi, N. Mauro [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2014. – Vol. 88, №3. – P. 695-705.
22. Choi W.I. Targeted anti-tumor efficacy and imaging via multifunctional nano-carrier conjugated with anti-HER2 trastuzumab / W.I. Choi, J.H. Lee, J.Y. Kim [et al.] // *Nanomedicine*. – 2015. – Vol. 11, №2. – P. 359-368.
23. Saxena V. Folate receptor targeted 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) loaded polymeric nanoparticles for breast cancer / V. Saxena, Y. Naguib, M.D. Hussain // *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. – 2012. – Vol. 94. – P. 274-280.
24. Yang R. Preparation of folic acid-conjugated, doxorubicin-loaded, magnetic bovine serum albumin nanospheres and their antitumor effects in vitro and in vivo / R. Yang, Y. An, F. Miao [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2014. – Vol. 9. – P. 4231-4243.
25. Weissleder R. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity / R. Weissleder, D.D. Stark, B.L. Engelstad [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1989. – Vol. 152, №1. – P. 167-173.
26. Briley-Saebø K. Long-term imaging effects in rat liver after a single injection of an iron oxide nanoparticle based MR contrast agent / K. Briley-Saebø, S.O. Hustvedt, A. Haldorsen [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2004. – Vol. 20, №4. – P. 622-631.
27. López-Castro J.D. From synthetic to natural nanoparticles: monitoring the biodegradation of SPIO (P904) into ferritin by electron microscopy / J.D. López-Castro, A.V. Maraloui, J.J. Delgado [et al.] // *Nanoscale*. – 2011. – Vol. 3, №11. – P. 4597-4599.
28. Dai L. One-pot facile synthesis of PEGylated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MRI contrast enhancement / L. Dai, Y. Liu, Z. Wang [et al.] // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* – 2014. – Vol. 41. – P. 161-167.
29. Jin R. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MR imaging and therapy: design considerations and clinical applications / R. Jin, B. Lin, D. Li [et al.] // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 18. – P. 18-27.
30. Калиниченко Е.А. Влияние формы и размеров наночастиц магнетита на время релаксации магнитного момента / Е.А. Калиниченко // *Мінералогічний журнал*. – 2011. – Т. 33, №2. – С. 42-48.
31. Béalle G. Ultra magnetic liposomes for MR imaging, targeting, and hyperthermia / G. Béalle, R. Di Corato, J. Kolosnjaj-Tabi [et al.] // *Langmuir*. – 2012. – Vol. 28, №32. – P. 11834-11842.
32. Hayashi K. Superparamagnetic nanoparticle clusters for cancer theranostics combining magnetic resonance imaging and hyperthermia treatment / K. Hayashi, M. Nakamura, W. Sakamoto [et al.] // *Theranostics*. – 2013. – Vol. 3, №6. – P. 366-376.
33. Urban C. Externally modulated theranostic nanoparticles / C. Urban, A.S. Urban, H. Charron [et al.] // *Transl. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 2, №4. – P. 292-308.
34. Widder K.J. Magnetic microspheres: a model system for site specific drug delivery in vivo / K.J. Widder, A.E. Senyei, D.G. Scarpelli // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1978. – Vol. 58. – P. 141-146.
35. Wang C. Multifunctional chitosan magnetic-graphene (CMG) nanoparticles: a theranostic platform for tumor-targeted co-delivery of drugs, genes and MRI contrast agents / C. Wang, S. Ravi, U.S. Garapati [et al.] // *J. Mater. Chem. B. Mater. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 1, №35. – P. 4396-4405.
36. Fütterer S. Structural characterization of iron oxide/hydroxide nanoparticles in nine different parenteral drugs for the treatment of iron deficiency anaemia by electron diffraction (ED) and X-ray powder diffraction (XRPD) / S. Fütterer, I. Andrusenko, U. Kolb [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2013. – Vol. 86. – P. 151-160.
37. Rosner M.H. Ferumoxylol for the treatment of iron deficiency / M.H. Rosner, M. Auerbach // *Expert. Rev. Hematol.* – 2011. – Vol. 4, №4. – P. 399-406.
38. Kowalczyk M. Ferumoxylol: a new era of iron deficiency anemia treatment for patients with chronic kidney disease / M. Kowalczyk, M. Banach, J. Rysz // *J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 24, №6. – P. 717-722.
39. Biggar P. Importance of the different i.v. iron generations for everyday medical practice / P. Biggar, K.M. Hahn // *MMW Fortschr. Med.* – 2013. – Vol. 155, Suppl.1. – P. 18-24.
40. Vadhan-Raj S. Efficacy and safety of IV ferumoxylol for adults with iron deficiency anemia previously unresponsive to or unable to tolerate oral iron / S. Vadhan-Raj, W. Strauss, D. Ford [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2014. – Vol. 89, №1. – P. 7-12.

## References

1. Nanonauka, nanobiologija, nanofarmacija : monografija / [I.S. Chekman, Z.R. Ul'berg, V.O. Malanchuk ta in.]. – K.: Poligraf pljus, 2012. – 328 s.
2. Behrens S. Preparation of functional magnetic nanocomposites and hybrid materials: recent progress and future directions / S. Behrens // *Nanoscale*. – 2011. – Vol. 3. – P. 877-892.
3. Zhang L. Multifunctional superparamagnetic iron oxide nanoparticles: design, synthesis and biomedical photonic applications / L. Zhang, W.F. Dong, H.B. Sun // *Nanoscale*. – 2013. – Vol. 5, №17. – R. 7664-7684.
4. Chekman I.S. Kliniko-farmakologični vlastivosti nanochastinok zaliza / I.S. Chekman, A.M. Doroshenko // *Український медичний часопис*. – 2010. – №3(77). – С. 44-50.
5. Yoon M. Equilibrium structure of ferrofluid aggregates / M. Yoon, D. Tománek // *J. Phys. Condens. Matter*. – 2010. – Vol. 22, №45. – R. 455105.
6. Vedernikova I.O. Sintez, vlastivosti ta biologična aktivnist' magnetitu i magnitokerovanoj ridini : avtoref. dis. na zdobuttja nauk. stupenja kand. farm. nauk : spec. 15.00.02 «Farmaceutična himija ta farmakognozija» / I.O. Vedernikova. – Harkiv, 2005. – 20 s.
7. Cihanovs'ka I.V. Vznachennja efekтивnosti vikoristannja magnetitu v lipido-magnetitovih suspensijah / I.V. Cihanovs'ka, Z.V. Barsova, O.V. Aleksandrov [ta in.] // *Vostočno-Evropejskij žurnalпередovih tehnologij*. – 2014. – №3(6). – С. 4-8.
8. Antonelli A. Encapsulation of superparamagnetic nanoparticles into red blood cells as new carriers of MRI contrast agents / A. Antonelli, C. Sfara, E. Manuelli [et al.] // *Nanomedicine (Lond)*. – 2011. – Vol. 6, №2. – P. 211-223.
9. Wahajuddin. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: magnetic nanoplastforms as drug carriers / Wahajuddin, S. Arora // *Int. J. Nanomedicine*. – 2012. – Vol. 7. – P. 3445-3471.
10. Simberg D. Differential proteomics analysis of the surface heterogeneity of dextran iron oxide nanoparticles and the implications for their in vivo clearance / D. Simberg, J.H. Park, P.P. Karmali [et al.] // *Biomaterials*. – 2009. – Vol. 23-24. – P. 3926-3933.
11. Ni F. Effects of PEG length and iron oxide nanoparticles size on reduced protein adsorption and non-specific uptake by macrophage cells / F. Ni, L. Jiang, R. Yang [et al.] // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2012. – Vol. 12, №3. – P. 2094-2100.
12. Häfeli U.O. Cell uptake and in vitro toxicity of magnetic nanoparticles suitable for drug delivery / U.O. Häfeli, J.S. Riffle, L. Harris-Shekhawat [et al.] // *Mol. Pharm.* – 2009. – Vol. 6, №5. – P. 1417-1428.
13. Hong J. Stabilization of chymotrypsin by covalent immobilization on amine-functionalized superparamagnetic nanogel / J. Hong, P. Gong, D. Xu [et al.] // *J. Biotechnology*. – 2007. – Vol. 128. – P. 597-605.
14. Karabulut N. Contrast agents used in MR imaging of the liver / N. Karabulut, N. Elmas // *Diagn. Interv. Radiol.* – 2006. – Vol. 12, №1. – P. 22-30.

15. Wang J. Pharmacokinetic parameters and tissue distribution of magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles in mice / J. Wang, Y. Chen, B. Chen [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2010. – Vol. 21, №5. – P. 861-866.
16. Islam T. The pharmacokinetics of the lymphotropic nanoparticle MRI contrast agent ferumoxtran-10 / T. Islam, G. Wolf // *Cancer Biomark*. – 2009. – Vol. 5, №2. – P. 69-73.
17. van Beers B.E. Biodistribution of ultrasmall iron oxide particles in the rat liver / B.E. van Beers, C. Sempoux, R. Materne [et al.] // *J Magn Reson Imaging*. – 2001. – Vol. 13, №4. – P. 594-599.
18. Oude Engberink R.D. Dynamics and fate of USPIO in the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis / R.D. Oude Engberink, E.L. Blezer, C.D. Dijkstra [et al.] // *NMR Biomed*. – 2010. – Vol. 23, №9. – P. 1087-1096.
19. Roohi F. Studying the effect of particle size and coating type on the blood kinetics of superparamagnetic iron oxide nanoparticles / F. Roohi, J. Lohrke, A. Ide [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2012. – Vol. 7. – P. 4447-4458.
20. Almeida J.P. In vivo biodistribution of nanoparticles / J.P. Almeida, A.L. Chen, A. Foster [et al.] // *Nanomedicine (Lond)*. – 2011. – Vol. 6, №5. – P. 815-835.
21. Scialabba C. Inulin-based polymer coated SPIONs as potential drug delivery systems for targeted cancer therapy / C. Scialabba, M. Licciardi, N. Mauro [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm*. – 2014. – Vol. 88, №3. – P. 695-705.
22. Choi W.I. Targeted anti-tumor efficacy and imaging via multifunctional nano-carrier conjugated with anti-HER2 trastuzumab / W.I. Choi, J.H. Lee, J.Y. Kim [et al.] // *Nanomedicine*. – 2015. – Vol. 11, №2. – P. 359-368.
23. Saxena V. Folate receptor targeted 17-allyl amino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) loaded polymeric nanoparticles for breast cancer / V. Saxena, Y. Naguib, M.D. Hussain // *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. – 2012. – Vol. 94. – P. 274-280.
24. Yang R. Preparation of folic acid-conjugated, doxorubicin-loaded, magnetic bovine serum albumin nanospheres and their antitumor effects in vitro and in vivo / R. Yang, Y. An, F. Miao [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2014. – Vol. 9. – P. 4231-4243.
25. Weissleder R. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity / R. Weissleder, D.D. Stark, B.L. Engelstad [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol*. – 1989. – Vol. 152, №1. – P. 167-173.
26. Briley-Saebø K. Long-term imaging effects in rat liver after a single injection of an iron oxide nanoparticle based MR contrast agent / K. Briley-Saebø, S.O. Hustvedt, A. Haldorsen [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2004. – Vol. 20, №4. – P. 622-631.
27. López-Castro J.D. From synthetic to natural nanoparticles: monitoring the biodegradation of SPIO (P904) into ferritin by electron microscopy / J.D. López-Castro, A.V. Maraloui, J.J. Delgado [et al.] // *Nanoscale*. – 2011. – Vol. 3, №11. – P. 4597-4599.
28. Dai L. One-pot facile synthesis of PEGylated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MRI contrast enhancement / L. Dai, Y. Liu, Z. Wang [et al.] // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* – 2014. – Vol. 41. – P. 161-167.
29. Jin R. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MR imaging and therapy: design considerations and clinical applications / R. Jin, B. Lin, D. Li [et al.] // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 18. – P. 18-27.
30. Kalinichenko E.A. Vliyanie formy i razmerov nanochastich magnetita na vremja relaksacii magnitnogo momenta / E.A. Kalinichenko // *Mineralogichnij zhurnal*. – 2011. – T. 33, №2. – S. 42-48.
31. Béalle G. Ultra magnetic liposomes for MR imaging, targeting, and hyperthermia / G. Béalle, R. Di Corato, J. Kolosnjaj-Tabi [et al.] // *Langmuir*. – 2012. – Vol. 28, №32. – P. 11834-11842.
32. Hayashi K. Superparamagnetic nanoparticle clusters for cancer theranostics combining magnetic resonance imaging and hyperthermia treatment / K. Hayashi, M. Nakamura, W. Sakamoto [et al.] // *Theranostics*. – 2013. – Vol. 3, №6. – P. 366-376.
33. Urban C. Externally modulated theranostic nanoparticles / C. Urban, A.S. Urban, H. Charron [et al.] // *Transl. Cancer Res*. – 2013. – Vol. 2, №4. – P. 292-308.
34. Widder K.J. Magnetic microspheres: a model system for site specific drug delivery in vivo / K.J. Widder, A.E. Senyei, D.G. Scarpelli // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1978. – Vol. 58. – P. 141-146.
35. Wang C. Multifunctional chitosan magnetic-graphene (CMG) nanoparticles: a theranostic platform for tumor-targeted co-delivery of drugs, genes and MRI contrast agents / C. Wang, S. Ravi, U.S. Garapati [et al.] // *J. Mater. Chem. B. Mater. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 1, №35. – P. 4396-4405.
36. Fütterer S. Structural characterization of iron oxide/hydroxide nanoparticles in nine different parenteral drugs for the treatment of iron deficiency anaemia by electron diffraction (ED) and X-ray powder diffraction (XRPD) / S. Fütterer, I. Andrusenko, U. Kolb [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2013. – Vol. 86. – P. 151-160.
37. Rosner M.H. Ferumoxylol for the treatment of iron deficiency / M.H. Rosner, M. Auerbach // *Expert. Rev. Hematol.* – 2011. – Vol. 4, №4. – R. 399-406.
38. Kowalczyk M. Ferumoxylol: a new era of iron deficiency anemia treatment for patients with chronic kidney disease / M. Kowalczyk, M. Banach, J. Rysz // *J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 24, №6. – P. 717-722.
39. Biggar P. Importance of the different i.v. iron generations for everyday medical practice / P. Biggar, K.M. Hahn // *MMW Fortschr. Med.* – 2013. – Vol. 155, Suppl.1. – P. 18-24.
40. Vadhan-Raj S. Efficacy and safety of IV ferumoxylol for adults with iron deficiency anemia previously unresponsive to or unable to tolerate oral iron / S. Vadhan-Raj, W. Strauss, D. Ford [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2014. – Vol. 89, №1. – P. 7-12.

**Реферат**

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА**

Важничая Е.М., Девяткина Т.А., Мокляк Е.В.

Ключевые слова: наночастицы оксида железа, магнетит, фармакодинамика, фармакокинетика, тераностика.

Одним из направлений нанофармакологии является изучение магнитных наночастиц (НЧ), к которым относятся НЧ нуль-валентного железа и оксидов железа, а также композитные материалы на их основе. Цель работы – на основе обзора литературных источников обобщить сведения о фармакокинетике и фармакодинамике НЧ магнетита (оксида железа II, III). Показано, что их фармакокинетика характеризуется широким распределением в организме, процессингом в клетках ретикулоэндотелиальной системы, накоплением в железоздепонирующих органах и отличается управляемостью при наложении внешнего магнитного поля. Специфичность значений фармакокинетических параметров отдельных видов НЧ магнетита и препаратов на их основе обусловлена размерами частиц и использованным покрытием. В фармакодинамике НЧ магнетита кроме антианемического эффекта выражены магнитные свойства, которые обуславливают магнитно-резонансное (диагностическое), транспортное и гипертермическое действия. Таким образом, НЧ магнетита имеют своеобразную фармакокинетическую и фармакодинамическую, которые определяются их размерами, структурой, характером стабилизирующих веществ. Магнитные свойства этих НЧ позволяют сочетать в одном препарате диагностическое и терапевтическое действие, реализуя принцип тераностики, а особенности антианемического эффекта – создавать средства, которые имеют преимущества над существующими стимуляторами эритропоэза.

**Summary**

**PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF MAGNETITE NANO-PARTICLES**

Vazhnichaya Ye.M., Devyatkina T.A., Moklyak Ye.V.

Key words: nano-particles of iron oxide, magnetite, pharmacodynamics, pharmacokinetics, theranostics.

One of nano-pharmacology branches is the study of magnetic nano-particles (NPs), which include the low zero-valent iron and iron oxides, as well as composite materials on their basis. The purpose of work is to summarize information on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LF magnetite (iron oxide II, III) based on literature available. It has been shown that their pharmacokinetics is characterized by a wide

distribution in the body, processing in cells of the reticuloendothelial system, iron accumulation in depot organs and different by applying external magnetic field. Specificity values of pharmacokinetic parameters of individual species and magnetite NP preparations are based on particle sizes used and coating. The pharmacodynamics of LF magnetite except antianemic effect shows pronounced magnetic properties, which determine the magnetic resonance imaging (diagnostic), transport and hyperthermia action. Thus, magnetite LF demonstrates such pharmacokinetics and pharmacodynamics, which are defined by their size, structure, nature of the stabilizing agents. Properties of LF can be combined in a single preparation providing diagnostic and therapeutic effect and involving principles and features for antianemic effect - to develop tools that have advantages over the existing stimulators of erythropoiesis.

УДК 616.72 – 002.78 - 08

**Капустянська А.А., Вахненко А.В., Моїсєєва Н.В., Рум'янцева М.О.**

## **РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КОМПЛЕКСНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ З УРАХУВАННЯМ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Подагра, історія якої сягає вглиб століть, перестала бути якоюсь «екзотичною хворобою». Ризик захворювання в молодому віці та темпи поширеності подагри щорічно зростають. Безсумнівно наукову та клінічну зацікавленість викликає використання комплексних методів лікування в якості коригуючих засобів при гіперурикемії з метою стабілізації пуринового обміну.*

Ключові слова: подагричний артрит, комплексне лікування, гіперурикемія.

Серед багатьох захворювань опорно-рухового апарату окреме місце посідає подагра. Відомо, що подагра, маючи хронічний перебіг, обмежує працездатність людини та впливає на якість життя [3, 4]. Поширеність гіперурикемії у світі – 2-12% (до 25%) [2, 16, 18]. На подагру хворіє 2% дорослого населення, причому у віці до 70 років чоловіки хворіють в 20 разів частіше, ніж жінки. Серед чоловіків 55-65 років частота подагри сягає 4,3-6,1% [3, 4, 13].

Актуальність проблеми полягає в зростанні показників поширеності та захворюваності, більш частому розвитку подагри у молодому віці [4]. Верифікація подагри, очевидна в силу яскравих, схильних до запам'ятовування, артритів, в той же час не завжди є простою [1]. Правильний діагноз встановлюється лише в 10% випадків на 1-му році хвороби та в 30% – протягом перших 5-6 років (у т.ч. і через численні варіанти дебюту та проявів) [3, 9, 13].

Комплексною базисною терапією передбачене дієтичне харчування, застосування фітотерапії, фармакотерапії, а також проведення ентеросорбції [2, 6]. З метою лікування гострого подагричного артрити призначають спокій, низькопуринову низькокалорійну дієту. В той же час, голудування протипоказане, хворому слід пити до 2,5 л лужної рідини протягом дня. Локально застосовують холод (нетривалі кріопроцедури), а з 3-4-го дня – тепло [11]. Для купірування та запобігання суглобовому нападу препаратом вибору залишається колхіцин. Одразу призначають 1 мг колхіцину, потім по 1 мг кожні 2 години чи 0,5 мг щогодини (сумарно до 6 мг/добу) або до появи діареї. На 2-4-й день колхіцин приймають у дозі 2-3 мг/добу. При появі нудоти чи діареї наступного дня дозу колхіцину зменшують вдвічі. Засіб

гальмує міграцію поліморфно-ядерних лейкоцитів та фагоцитоз уратів, посилює екскрецію цих солей та їхню розчинність у тканинах. Після купірування нападу колхіцин слід приймати ще протягом 3-4 днів [13].

Безперечно, ефективними при гострому подагричному артриті є НПЗЗ [8, 9, 13]. Призначають їх у великій разовій дозі, застосовуючи неретардні форми: цефекоксид або німесулід по 200 мг 2 рази на добу, мелоксикам – 15 мг/добу однократно. Рекомендуються також препарати арилоцтової кислоти (диклофенак натрію чи калію) та індолоцтової (індометацин, суліндак – у пацієнтів молодого віку). Протипоказані саліцилати та похідні арилпропіонової кислоти (ібупрофен, напроксен, кетопрофен, флорбіпрофен), оскільки в терапевтичних дозах вони затримують виділення уратів нирками за рахунок зниження секреції та посилення реабсорбції в каналцях. За наявності протипоказань до колхіцину та НПЗЗ або їх непереносимості застосовують кортикостероїди. Допускається також комбінація кортикостероїдів та НПЗЗ [14]. Важливу роль відводять фізіотерапії: до появи гіперемії та набряку суглоба ефективно ультрафіолетове опромінення суглоба в еритемній дозі, калій-літєвий електрофорез або аплікації розчину димексиду [2].

Основою лікування подагри є низькопуринова дієта (6 та 6с за Певзнером). Рекомендований вміст білка в раціоні – 1 г/кг/добу, жирів – менше 1 г/кг/добу. Кожні 7-10 днів доцільно проводити розвантажувальні дні [12].

Метою базисної терапії є зменшення гіперурикемії, лікування хронічного поліартрити та вісцеральної (ниркової) патології [7]. Базисну терапію застосовують при частих нападах подагрич-