

## ОЦІНКА МОЖЛИВИХ РИЗИКІВ ВИКОРИСТАННЯ НАНОЧАСТИНОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

*Матвейчук К. С., студ. (гр. БМ-81, ФБМІ КПІ ім. Ігоря Сікорського);  
Демчук Г. В., доц. (каф. ОППЦБ КПІ ім. Ігоря Сікорського);  
Орел В. Е., проф. (каф. БМК, ФБМІ КПІ ім. Ігоря Сікорського)*

**Анотація.** Розглянуто питання, пов'язане з можливими ризиками використання наночастинок для лікування онкологічних захворювань, наведено основні напрямки впливу наноматеріалів на організм людини, встановлено їх токсичні та небезпечні властивості, а також запропоновано можливі шляхи мінімізації або усунення негативного впливу.

**Ключові слова:** наночастинок, нанобезпека, лікування онкологічних захворювань, токсикологія.

**Abstract.** The issues related to the possible risks of using nanoparticles for the treatment of cancer are considered, the main directions of the impact of nanomaterials on the human body, their toxic and dangerous properties are identified, and possible ways to minimize or eliminate the negative impact.

**Keywords:** nanoparticles, nanosafety, cancer treatment, toxicology.

**Вступ.** Онкологічні захворювання посідають друге місце серед смертельних хвороб у всьому світі. Згідно з висновками з дослідження Глобального тягаря захворювань, у 2019 році новоутворення спричинили смерть понад 10 млн людей та склали 17,83% від загальної кількості смертей [1]. В Україні онкологічні захворювання входять до основних 5 причин смертності. До того ж вчені прогнозують погіршення ситуації і станом на 2030 рік очікується, що кількість хворих збільшиться до 23,6 мільйона [1].

Нині серед найпоширеніших методів лікування онкологічних захворювань виступають: хіміотерапія, хірургія, імунотерапія та променева терапія. Проте вони мають ряд недоліків та можуть викликати побічні ефекти в здорових тканинах. Тому зараз розроблені інноваційні технології терапії, що пов'язані з використанням наночастинок (НЧ) для мінімізації шкідливого токсикологічного ефекту хіміотерапії на організм людини. Токсичність – це рівень хімічної речовини або певної суміші речовин, що можуть завдати шкоди організму [2]. Наночастинка – частинка речовини довільної форми з розмірами від 1 до 100 нм [6]. Активний інтерес до наноматеріалів обумовлений тим, що при переході до нанорозмірів відбувається зміна ряду фундаментальних властивостей речовини. Одним із головних чинників, що визначають фізичні характеристики надзвичайно малих об'єктів, виступає досить розвинена поверхня частинок, що зумовлює переважання поверхневих явищ [5]. Збільшена площа поверхні НЧ найчастіше призводить до зростання хімічної реакційної здатності цих частинок, що може вплинути на їх спроможність перетнути клітинні мембрани та потрапити у середину клітини [2]. Поряд з цим також постає питання точного моделювання їхньої поведінки з

компонентами клітини, тому існує ймовірність, що НЧ можуть мати токсичний вплив на організм людини, а також ініціювати негативні мутації генів.

**Аналіз стану питання.** Наноматеріали – це продукція та матеріали, що містять структурні елементи у вигляді НЧ, що володіють якісно новими властивостями, що дозволяють здійснювати їх інтеграцію в повноцінно функціонуючі нано-, мікро- або макросистеми [7]. Наноризики – це кількісні або якісні прояви негативного впливу наноматеріалів на здоров'я, репродуктивну систему людей і тварин та середовище їх проживання [3]. Критерії нанобезпеки – це відсутність або вкрай низький рівень об'єктивних параметрів наноризиків щодо людини і навколишнього середовища. Ще не до кінця вивчено питання щодо певних ризиків при використанні НЧ, адже розвиток негативних реакцій індивідуальний, необхідно враховувати окремо особливості частинок та організму, в якому ці реакції будуть відбуватися. У цьому і полягає складність встановлення та моделювання можливих ризиків перед проведенням хіміотерапії. Також важливим фактором ризику ускладнень при використанні наноматеріалів є наявність в організмі людини НЧ, що потрапили туди природнім шляхом. Таким чином, важко відокремити безпосередньо побічні ефекти від введених наноматеріалів у процесі лікування [5]. Тож, виникає необхідність систематизації інформації щодо можливих ризиків, пов'язаних з використанням тих чи інших НЧ, а також більш глибоке дослідження їх імовірного негативного впливу на організм людини.

**Мета роботи.** Метою роботи є встановлення основних біологічних ризиків використання НЧ, виготовлених з різних матеріалів, при лікуванні онкологічних захворювань.

**Методики, матеріали і результати досліджень.** Основним недоліком наноматеріалів є те, що їх структурні елементи у вигляді НЧ не мають спільних властивостей, крім їх розміру. Отже, кожену частинку потрібно оцінювати окремо. Крім того, зміни форми та розміру можуть призвести до різноманітних фізичних та хімічних взаємодій – тобто речовина, що є нетоксичною при 100 нм, може стати токсичною при 1 нм або навпаки [4]. Як було вказано вище, НЧ мають збільшену площу поверхні. Питому поверхню можна розрахувати, якщо відомо розмір та форму частинки. Якщо припустити, що НЧ є сферою, то формула площі питомої поверхні  $S_{\text{пит.}}$  буде мати наступний вигляд:

$$S_{\text{пит.}} = \frac{S_{\text{кулі}}}{V_{\text{кулі}}} = \frac{4\pi r^2}{\frac{4}{3}\pi r^3} = \frac{3}{r} = \frac{6}{d} = 6D,$$

де  $r$  – радіус НЧ,  $d$  – діаметр для сферичних частинок,  $D$  – дисперсність, тобто величина обернена до поперечного розміру частинок [5]. Це і обумовлює збільшення площі питомої поверхні НЧ при зменшенні їх розміру.

Іншим обмеженням є залежність цих частинок від умов довкілля. Так частинки можуть розпадатися або агрегувати, що може призвести до зміни їх форми та розміру, і в свою чергу, по впливати на токсичні властивості

наноматеріалу. Інші фактори, що також можуть впливати на токсичність, – це хімічний склад, структура поверхні, поверхневий заряд, розчинність та наявність функціональних груп на НЧ [2].

Відповідно до сучасних уявлень про форму, склад і фізико-хімічні властивості наноматеріалів, можна виділити наступні напрямки досліджень [4]:

- вуглецеві НЧ (фулерени, нанотрубки, графени, нанопили, нанопроводи тощо);
- неуглецеві прості НЧ на основі кремнію, магнію, цинку, титану, золота, срібла та інших металів;
- квантові точки, нанороботи;
- НЧ бінарних і композитних сполук;
- препарати НЧ полімерів, біополімерів і інших складних речовин.

Реалізація токсичних властивостей наноматеріалів забезпечується їх фізичною спорідненістю до біологічних структур. Органами-мішенями для НЧ можуть стати легені, печінка, нирки, головний мозок, шлунково-кишковий тракт [7]. Простежується залежність органів-мішеней від шляху надходження частинок. Механізми розвитку токсичного ефекту при дії НЧ і наноматеріалів різноманітні.

#### ***Ризики на клітинному рівні***

Ряд вчених припускають можливість наявності у НЧ генотоксичної і мутагенної дії, обумовлених високою проникністю для них клітин і тканин, індукцією ними вільних радикалів, здатністю проникати в ядро клітини. Можна вважати, що мішенями для НЧ, в тому числі вуглецевих, є біологічні макромолекули (ДНК, РНК, білки), біологічні мембрани, в тому числі гематопаренхіматозний та гематоенцефалічний бар'єри, системи окислення та відновлення [2]. Підвищена хімічна реакційна здатність НЧ викликає вироблення активних форм кисню (АФК), що може спричинити окислювальний стрес – нездатність клітини подолати збільшення виділення активних форм кисню та запобігти пошкодженню клітинних структур в результаті цього збільшення [5]; запалення та пошкодження ДНК, білків та мембран, що в кінцевому підсумку призводить до токсичності.

Попередні дослідження на культурах клітинних ліній зі злоякісних пухлин печінки HepG2 (гепатоцелюлярної карциноми) та молочної залози MCF-7 (аденокарциноми), показали статистично значущу різницю ( $p < 0,01$ ) між концентрацією хіміотерапевтичного препарату доксорубіцину у формі розчиненого порошку гідрохлориду та ліпосомальних НЧ, що призводила до 50% інгібування росту клітин (IC50). Через 48-72 години після впливу препарату, IC50 виявилась відповідно на три порядки меншою для HepG2 та MCF-7 у звичайній формі ( $0.478 \pm 0.031$  мкмоль та  $0.547 \pm 0.22$  мкмоль), аніж для НЧ ( $111 \pm 62$  мкмоль та  $164 \pm 79$  мкмоль), що свідчить про менш виражену цитотоксичність доксорубіцину у формі НЧ [8].

#### ***Ризики для системи дихання***

Однією з тенденцій НЧ є здатність викликати пошкодження легень. Досі не до кінця вивчено механізм пошкодження легень, але нещодавно

дослідження, опубліковане в Journal of Molecular Cell Biology, показало, що поліамінові дендримери (РАМАМ) викликають запрограмовану загибель клітин, що називається аутофагічною загибеллю клітин, тим самим спричиняючи пошкодження легень [6]. Аутофагія – це нормальний процес очищення клітин; він руйнує пошкоджені клітини і регулює нормальний ріст клітин [6]. Надмірна активність цього процесу призводить до загибелі легеневих клітин, що призводить до пошкодження органів. Не підтверджено, чи інші групи НЧ (крім РАМАМ) працюють за тим же механізмом. Запалення легень також може призвести до зміни проникності мембран, що здатне спричинити поширення НЧ за їх межами.

Було встановлено, що внутрішньотрахеальне введення фулеренів у високих дозах може спричинити хронічне запалення легень. Крім того, ці вуглецеві нанотрубки можуть блокувати здатність легень приймати кисень, стискаючи дихальні шляхи [2].

Також може відбуватися поглинання НЧ через нюховий епітелій, що призводить до пошкодження епітеліальних клітин та спричинення порушення основних функцій слизової оболонки носа [3].

#### ***Ризики для серцево-судинної системи***

Запалення легень і розподіл частинок за їх межами – це потенційна небезпека для збільшення ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Невеликі за розміром НЧ більш реакційноспроможні, ніж ті, що мають більший розмір, оскільки мають більшу площу поверхні. Поверхневий заряд НЧ важливий для визначення їх токсичності у тканинах серцево-судинної системи. Аніонні НЧ мають більш помірну токсичність в порівнянні з катіонними. Останні ініціюють гемоліз, згортання крові, та в окремих випадках можуть прискорювати агрегацію тромбоцитів [4].

#### ***Ризики для центрально-нервової системи***

Деякі дослідження показали, що фулерени можуть викликати пошкодження мозку, викликаючи перекисне окислення ліпідів. Робота *in vitro* над нещодавно розробленими нанотрубками показала, що вони можуть викликати вироблення АФК, окислювальний стрес, перекисне окислення ліпідів, мітохондріальну дисфункцію, а також зміни морфології клітин і агрегацію тромбоцитів [6].

Також НЧ виробляють АФК, ініціюючи виникнення окислювального стресу, що може спричинити нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера чи Паркінсона [4].

#### ***Ризики для організму в цілому***

Згідно з дослідженнями, НЧ можуть накопичуватися в органах різних тварин. Більш того, ми не завжди можемо передбачити, чи здатний організм вивести їх, чи вони залишаться у ньому. Хоча біорозкладані НЧ зазвичай виводяться з організму, але нерозкладані можуть накопичуватися в організмі і потенційно завдавати шкоду [3]. Частинки, які не руйнуються або розкладаються повільно, можуть накопичуватися на місці введення ліків і викликати хронічне запалення.

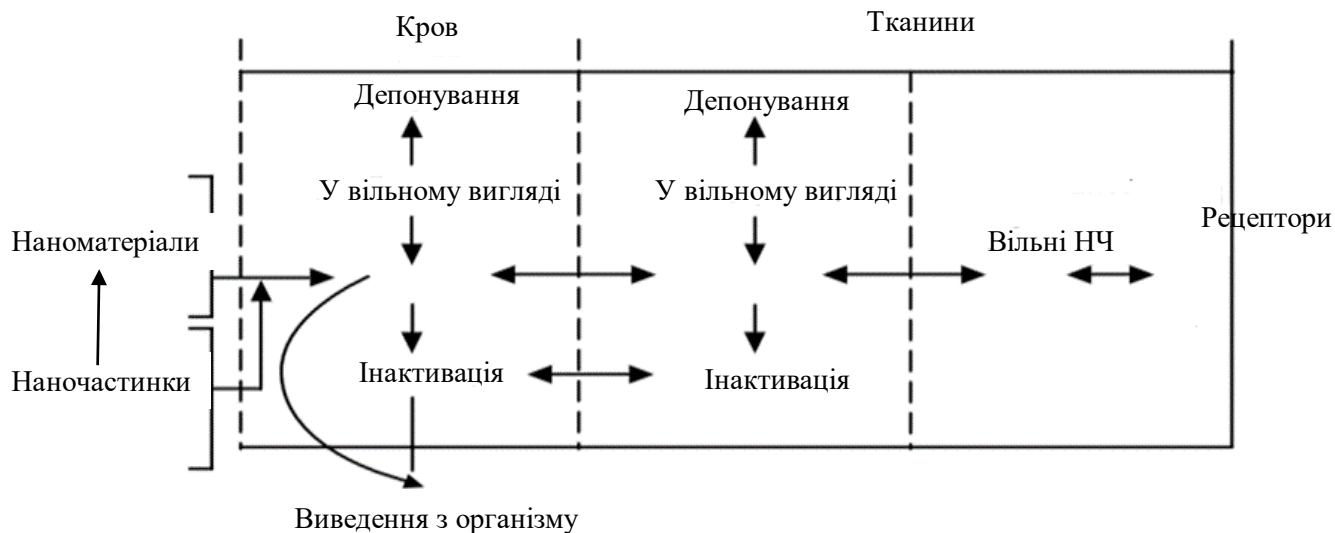


Рис. 1. Теоретичні засади адсорбції, розподілу і виведення наноматеріалів, а також комплементарності НЧ з рецепторами

Щоб дослідити потенційні ризики нанотехнологій було створено Alliance for Nanotechnology in Cancer при Національному інституті раку (США), що надає послуги своєї лабораторії для спільнот дослідників нанотехнологій, що потенційно можуть використовуватися для лікування та діагностики раку. Alliance for Nanotechnology in Cancer проводить випробування наноматеріалів на безпеку та токсичність *in vitro* (у лабораторії) та з використанням моделей тварин [2]. Тести призначені для характеристики наноматеріалів, які потрапляють в організм, незалежно від маршруту. Це тестування використовується для оцінки фізико-хімічних властивостей, біосумісності та ефективності наноматеріалів, призначених для терапії та діагностики раку. На сьогодні Alliance for Nanotechnology in Cancer оцінив більше 125 різних типів НЧ, призначених для медичного застосування [2].

#### ***Ризики для навколишнього середовища***

Крім очевидних ризиків для пацієнта, НЧ можуть бути токсичними і для довкілля. НЧ, у яких відсутня здатність до біодеградації, ймовірно, будуть спричиняти забруднення землі, води або повітря. І якщо вони потім ще потраплять у біомережу через рослини, то важко буде передбачити їх шкідливий вплив на біосистему. Тому для їх використання необхідно буде розробити надзвичайно вимогливі правила використання.

#### ***Оцінка загального ризику***

Ризик – це ймовірність заподіяння шкоди з урахуванням її тяжкості. Чисельно ризик визначається за формулою:

$$R = P \cdot A,$$

де  $P$  – ймовірність виникнення небезпеки;  $A$  – очікуваний розмір шкоди (збитку), що може завдати реалізована небезпека [9].

Оскільки ймовірність – величина безрозмірна, ризик має вимірюватися в одиницях шкоди (збитку), заподіяної небезпекою.

Загальний ризик застосування НЧ для лікування онкологічних захворювань буде дорівнювати сумі ризиків для кожного органу окремо або системи органів та навколишнього середовища. Тобто, формула матиме наступний вигляд:

$$R_{\text{заг.}} = R_{\text{кл.}} + R_{\text{д.с.}} + R_{\text{ССС}} + R_{\text{ЦНС}} + R_{\text{н.в.}}$$

де  $R_{\text{заг.}}$  – це загальний ризик,  $R_{\text{кл.}}$  – ризик на клітинному рівні,  $R_{\text{д.с.}}$  – ризик для дихальної системи,  $R_{\text{ССС}}$  – небезпека для серцево-судинної системи,  $R_{\text{ЦНС}}$  – це можливий ризик для центрально-нервової системи,  $R_{\text{н.в.}}$  – шкода навколишньому середовищу.

Наразі неможливо точно чисельно розрахувати ризик, який створюють НЧ для організму людини та довкілля. Над цим необхідно попрацювати в майбутньому, адже кількісна характеристика для кожного фактору може дати чітку інформацію про небезпеку, що створюють НЧ для організму людини. Саме завдяки таким даним в подальшому можна мінімізувати шкоду та створити необхідні умови для використання наноматеріалів при лікуванні.

**Висновки.** Зважаючи на високий рівень складності і невизначеності багатьох аспектів у цій сфері, оцінка небезпеки і науково-обґрунтована розробка відповідних стратегій і правил пов'язані з великими труднощами. Основною з них є той факт, що особливості токсичної дії НЧ на відміну від макроформ речовин залежать від багатьох факторів фізико-хімічної природи, властивостей поверхні, структури нанокластерів і НЧ, різноманітності розмірів, форм, способів отримання і диспергування, концентрації, складу, домішок, а також наслідків біомодифікації і біотрансформації одного і того ж матеріалу, біологічної моделі, на якій проводяться випробування. Таким чином, основною метою сьогодення є створення єдиної системи встановлення ризиків та безпеки використання наноматеріалів для лікування онкологічних захворювань.

## Література

1. У 2019 році новоутворення стали другою найчастішою причиною смерті українців. Висновки з дослідження глобального тягаря хвороб [Електронний ресурс] // Центр громадського здоров'я МОЗ України. – 2021. – Режим доступу до ресурсу: <https://phc.org.ua/news>.
2. Safety of Nanotechnology Cancer Treatment [Електронний ресурс] // National Cancer Institute. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.cancer.gov/nano/cancer-nanotechnology/safety>.
3. Каркищенко Н. Н. Нанобезопасность: новые подходы к оценке рисков и токсичности наноматериалов / Н. Н. Каркищенко. // Биомедицина. – 2009. – №1. – С. 5–27.

4. Леоненко Н. С. Сравнительный анализ токсичности и опасности химических соединений различной размерности (обзор литературы) [Электронный ресурс] / Н. С. Леоненко // Украинский журнал современных проблем токсикологии. – 2016. – Режим доступа до ресурсу: <http://protox.medved.kiev.ua>.

5. Sarah Moore. The Future of Cancer Treatment Using Nanotechnology [Электронный ресурс] / Sarah Moore. – 2021. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.azonano.com>.

6. Nanotechnology and medicine - The upside and the downside [Электронный ресурс] // International Journal of Drug Development and Research. – 2021. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.ijddr.in>.

7. Kumar Bishwajit Sutradhar. Nanotechnology in Cancer Drug Delivery and Selective Targeting [Электронный ресурс] / Kumar Bishwajit Sutradhar, Md. Lutful Amin // International Scholarly Research Notices. – 2018. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.hindawi.com>.

8. In Vitro Cell Toxicity and Intracellular Uptake of Doxorubicin Exposed as a Solution or Liposomes: Implications for Treatment of Hepatocellular Carcinoma [Электронный ресурс] / Fredrik Kullenberg, Oliver Degerstedt, Carlemi Calitz та ін.] // National Library of Medicine. – 2021. – Режим доступа до ресурсу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.

9. Ризик як оцінка небезпеки [Електронний ресурс]. – 2020. – Режим доступа до ресурсу: <http://орсб.kpi.ua>.