

# «НАНОДОСТАВКА» ЛЕКАРСТВ



**Фахруллин Равиль Фаридович**

Научный руководитель лаборатории «Бионанотехнологии» Института фундаментальной медицины и биологии КФУ, доцент кафедры микробиологии, доктор биологических наук



**Львов Юрий Михайлович**

Профессор Института микротехнологии Технического университета Луизианы (США), доктор физико-математических наук

«Умные» лекарства – то, о чем все больше говорят в российской и мировой медицине. Все чаще ученые прибегают к технологиям, которые могут лекарство превратить в «суперагента», способного проникнуть в клетку заболевшего органа, при этом не оставив вредного следа в организме. Биологи Института фундаментальной медицины и биологии КФУ совместно с учеными Технического университета Луизианы (США) опубликовали статью в научном журнале *Scientific reports*, где описали новый метод доставки лекарства с использованием наноматериалов. О том, какие кардинальные изменения нанотехнологии несут в медицину, мы поговорили с научным руководителем лаборатории «Бионанотехнологии» КФУ доктором биологических наук Фахруллиным Равилем Фаридовичем.

**– Равиль Фаридович, расскажите, в чем заключалась суть вашей новой научной работы с использованием наноматериалов.**

– Мы разработали систему доставки лекарства с помощью нанотрубок галлуазита, использованных в качестве наноконтейнеров. Такие нанотрубки поглощаются клетками, в том числе и клетками человека. При этом они безвредны, то есть каких-либо существенных изменений метаболизма мы не наблюдали. Соответственно, можно было предположить, что нанотрубки могут выступить в качестве вектора, средства доставки лекарств. Наша система доставки лекарств состоит из трех компонентов – носителя (нанотрубки), второй компонент – это лекарство, третий – некое покрытие, которое позволяет нам до-

биться того, чтобы лекарство начинало действовать не сразу, а через какое-то время. Таким образом, у нас появляется возможность доставить это лекарство только в определенный тип клеток. В результате, соответственно, только эти клетки погибли после взаимодействия с лекарством.

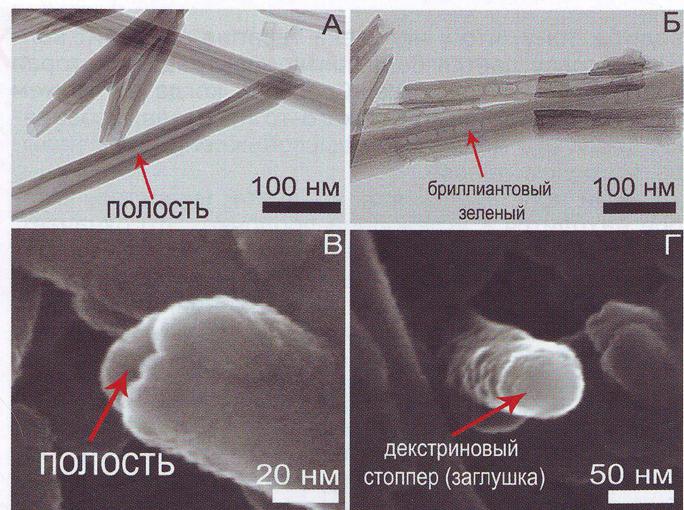
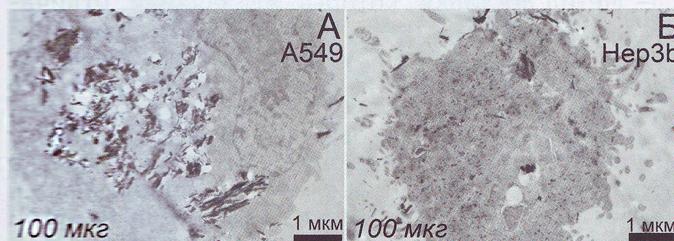
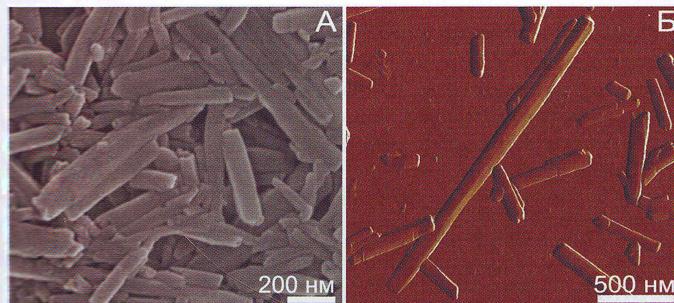
**– Как проводилось исследование? С чем вы работали?**

– Мы использовали эпителиальные клетки рака легкого (A549) и печени (Нер3b). В качестве лекарственного (цитотоксического) вещества использовали бриллиантовый зеленый (зеленку). После наполнения зеленкой наноконтейнеры были «запечатаны» дектрином (производное крахмала).

**– Почему в качестве лекарства, которое должна была «съесть» раковая клетка, вы использовали «зеленку»?**

– Сочетание «зеленки» и нанотрубок мы начали использовать два года назад, применяя ее для создания бактерицидных поверхностей. Допустим, в больничной палате необходимо покрасить труднодоступные для промывания места таким образом, чтобы бактерии там не скапливались. Для этого «зеленку» загружают в нанотрубки, а трубы покрываются веществом, которое реагирует на бактерии. При появлении микробов на поверхностях из трубок происходит высвобождение антисептика, и микроорганизмы гибнут.

В качестве лекарства для заполнения трубок была использована зеленка – эффективное антибактери-



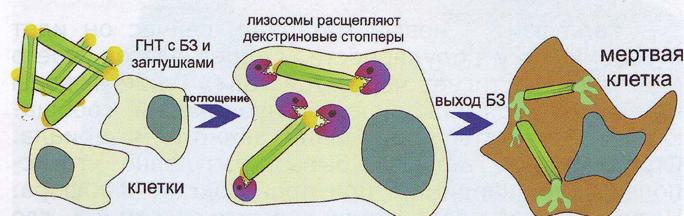
альное средство, при этом оно обладает и токсическим действием в отношении человеческих клеток. В некоторых работах бриллиантовый зеленый использовали как цитотоксичное вещество с выраженной активностью против раковых клеток. Это не означает, конечно же, что рак можно лечить «зеленкой», обратите на это внимание.

**— Ранее вами было установлено, что одни клетки поглощают нанотрубки лучше, а другие менее интенсивно. Как это было сделано? И почему вы решили опробовать трубки с лекарствами?**

— Мы исследовали токсичность нанотрубок галлуазита на клетках разного типа. Брали раковые клетки легкого (клетки аденокарциномы легкого человека) и раковые клетки печени (клетки гепатомы человека). Оказалось, что одни клетки в больших количествах поглощали нанотрубки, в других клетках трубок либо вообще не было, либо они были обнаружены только на поверхности. Данное свойство может быть применено для так называемой дифференцированной доставки. Клетки получают одинаковую концентрацию вещества, но в силу своих биологических особенностей один из типов клеток с большей охотой, с большим аппетитом поглощает эти нанотрубки.

**— Можно ли назвать метод, который вы описали в последней работе, «адресной доставкой» лекарства?**

— Не в полной мере. Адресная доставка – это когда нанотрубка, скажем так, знает, куда, в какую клетку ей нужно попасть. В нашем случае не трубка знает, в какую клетку попасть, а какие-то клетки спонтанно лучше «поедают» трубки, какие-то – хуже. Селективность заключается в том, что высвобождения лекарства до проникновения в клетку не происходит. Можно было бы, например, присоединить к этой трубке антитела, и тогда эта трубка связывалась только с какими-то конкретными клетками. Но мы старались сделать систему как можно проще. Конечно же, присоединение антител, с научной точки зрения, очень интересно и перспективно. Но с точки зрения реальной жизни очень сложно. Та схема, которую мы опробовали на практике (если до этого дойдет дело), осуществляется очень легко: нет необходимости использовать сложные методики присоединения антител к поверхности трубок.



Рисунки адаптированы из научного журнала Scientific Reports 5, Article number:10560 (2015) doi:10.1038/srep10560

**— Если это не «адресная доставка», как тогда можно называть ваш способ?**

— Я назвал наш метод «контролируемой доставкой» лекарства. В данном случае поглощение зависит от типа клеток. Декстрин играет роль «капсул», препятствуя высвобождению лекарства вне клетки. Высвобождение лекарства происходит преимущественно внутри клетки, за счет активности внутриклеточных ферментов, расщепляющих декстрин. Вероятно, в некоторых клетках эти ферменты работают лучше, в каких-то хуже, это требует дополнительных исследований.

**— Хотелось бы, чтобы вы пояснили: человек направляет нанотрубки по определенному маршруту или нанотрубки сами находят путь?**

— Сложно сказать. Мы работаем пока с достаточно простой системой. В наших экспериментах у клеток нет выбора, они вынуждены «поедать» трубы. Как это будет происходить в организме, мы не знаем.

**— Тогда предположите, пожалуйста, для лечения каких заболеваний и при каких условиях можно использовать данный способ доставки лекарств?**

— Существуют такие заболевания, для лечения которых необязательно вводить лекарство в кровь, но можно применять местное лечение – мази, суппозитории. Нужно подчеркнуть, пока мы говорим о теоретических возможностях использования способа.

**— То есть мы говорим о том, когда врач наносит лекарство на конкретную область, пораженную раковыми клетками?**

— Да, верно! Все это и сейчас делается. Но сейчас лекарственное вещество действует сразу, оно не накапливается и не выделяется постепенно. Это при-

водит к тому, что у человека терапия проходит волнами: сразу дается большая концентрация, которая и расходуется сразу же. Способы, когда мы можем вести вещество внутрь какого-то носителя, позволяют достигать медленного высвобождения, так называемого *slow release*.

Самый простой пример: вы пьете лекарство, которое находится в углеводной оболочке. Это означает, что вещество не высвободится в желудке, а поступит в кишечник и уже там начнет действовать. Наши исследования основываются на том же принципе, но только на клеточном уровне. Мы пытаемся сделать так, чтобы отдельные клеточки получали такое лечение.

**— Это не первое ваше исследование, в котором используются нанотрубки галлуазита. Почему именно с этим материалом ведется работа? Как вы пришли к тому, что нанотрубки могут быть использованы в качестве контейнера для лекарств?**

— Галлуазит — новый материал, сейчас он идет к своему пику популярности. Скорее всего, своего апогея он достигнет через три года. Такие выводы я делаю исходя из количества публикаций, сообщающих результаты применения данного материала. Строго говоря, галлуазит был открыт давно, его использовали, например, при производстве фарфора. Несколько лет назад стали появляться работы, где эти трубы начали применять в совершенно разных направлениях, в том числе и в области биомедицины.

**— Насколько исследования в области нанотехнологий сейчас являются актуальными в медицинской области?**

— Весьма актуальными. Пример с фарфором показателен с той позиции, что наноматериалы человеком используются давно. На самом деле человечество тысячелетиями использует нанотехнологии. Древние китайцы не знали, что в глине есть нанотрубки, но при этом заметили, что определенная глина обладает, скажем так, лучшими свойствами, и именно такую глину использовали для создания фарфора высочайшего качества.

Последние двадцать лет люди начали целенаправленно использовать нанотехнологии. Сейчас применяется много трубчатых материалов. Мы конкретно работаем с галлуазитом, но есть и другие примеры. В чем перспектива нанотехнологии? Если все пойдет по плану и те тренды науки, которые сейчас существуют, будут реализованы хотя бы на 20-30%, уже будет хорошо. Разрабатываются интересные способы целенаправленного уничтожения раковых клеток. Известно большое количество интересных способов борьбы с инфекциями. Много новых методов генетической терапии. Это позволит лечить огромное количество заболеваний.

**— То есть наноматериалы позволяют развиваться медицине на микроуровне?**

— В том числе. Дело в том, что с использованием наноматериалов появляется больше возможностей контролировать процессы. Например, представьте ситуацию, когда оболочка лекарства открывается только при локальном повышении температуры. Или другой пример — носители на основе магнитных наночастиц, которые позволяют и лекарство доставить, и очаг заболевания определить при помощи магнитно-резонансной томографии.

Сейчас использование этих маленьких частичек, наночастиц, один из инструментов в медицине. Ведь врач, по сути, работает с клетками. Клетки, как известно, имеют микроскопические размеры. Но при этом на них нужно как-то воздействовать. Соответственно, инструмент воздействия должен быть меньше, чем сами клетки. Для этого вполне подходят наноматериалы, наночастицы.

**— В чем заключается новизна ваших исследований?**

— Метод доставки, который мы заявили, отличается комбинацией трех составляющих: неорганические нанотрубки в качестве носителя; использование очень дешевого, доступного и удобного, с точки зрения практики, вещества в качестве лекарственного средства; применение дешевого и доступного органического полимера в качестве оболочки. Кроме того, фермент, высвобождающий лекарство, находится преимущественно внутри клеток.

Те контейнеры, которые внутрь клетки не попали, остаются безвредными. Допустим, если вы введете лекарство непосредственно в кровь, оно будет убивать все клетки. А в нашем случае будут уничтожаться только те клетки, которые, скажем так, «съели» наноконтейнеры. Вот в этом и заключается новизна нашего способа доставки лекарства.

**Львов Юрий Михайлович, профессор Института микротехнологии Технического университета Луизианы (США), доктор физико-математических наук, который работал с казанскими учеными, также отмечает уникальность описанного метода доставки лекарства.**

— Мы показали, что нанотрубки глинистого минерала галлуазита имеют низкую токсичность, и галлуазит является наиболее безопасным среди глинистых наноматериалов. Так, в биомедицинских составах он имеет большое преимущество по сравнению с другими глинами, которые широко используются в косметике, формировании таблетированных лекарственных форм и медицинских имплантов.

Галлуазит — это трубчатый глинистый минерал. Просвет трубы может быть загружен лекарствами, которые впоследствии медленно, в течение десятидвадцати часов высвобождаются, обеспечивая продолжительное лечение болезни. В этой статье было впервые продемонстрировано, что на концах нанотрубок галлуазита, загруженных препаратом, могут быть сформированы пробки (стопперы), так что препарат запечатывается внутри и может храниться в течение длительного времени. Эти концевые стопперы могут быть открыты внутри клеток, обеспечивая высокую эффективность препарата.

Мы думаем о применении данной технологии для инициирования преобразования соматических клеток в стволовые клетки. Это в перспективе, а в настоящем — косметические композиции и таблетки с пролонгированным высвобождением лекарственного средства. Мы являемся мировыми лидерами в исследовании глинистых нанотрубок, и эта позиция позволяет нам налаживать успешные промышленные контакты для реализации лекарственно-глинистых препаратов с повышенной эффективностью.

Альбина Миннебаева