

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Институт фундаментальной медицины и биологии  
Кафедра микробиологии

Направление подготовки (специальность): 06.04.01 – Биология

Профиль (специализация, магистерская программа): Микробиология и вирусология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ  
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОМЕХАНИЧЕСКИХ  
СВОЙСТВ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ КЛАСТЕРОВ

Обучающийся 2 курса  
группы 01-940-2




Ч.К. Нуриева

Научный руководитель  
д-р биол. наук, г.н.с.



Р. Ф. Фахруллин

Научный руководитель  
канд. биол. наук, доцент



П. В. Зеленихин

Заведующий кафедрой микробиологии  
д-р биол. наук, профессор



О.Н. Ильинская

Казань – 2021

## ВВЕДЕНИЕ

Клеточные культуры являются ключевым инструментом в исследовании токсичности наноматериалов, а также используются для скрининга эффективности и цитотоксичности лекарственных препаратов. Для получения наиболее достоверных и реалистичных результатов модель культуры клеток должна быть максимально приближена по организации и свойствам к клеткам в условиях *in vivo*.

По сравнению с монослойным культивированием 3D- культивирование улучшает биологические свойства клеток, что приводит к повышению жизнеспособности, пролиферации и дифференцировки клеток, а также к формированию близких к *in vivo* фенотипу и генотипу.

Противоопухолевые препараты – это лекарственные средства, используемые в онкологии для нарушения развития или уничтожения клеток системных злокачественных заболеваний крови, истинных локальных опухолей и их метастазов.

В нашей работе мы использовали три вида противоопухолевых препаратов широкого спектра действия: паклитаксел, метотрексат и берберин.

Направленная доставка лекарственных средств, при помощи специально разработанных систем адресной доставки является удачной альтернативой классическому пероральному использованию. Метод адресной доставки с использованием наноносителей позволяет решить ряд проблем, связанных с терапией рака: снимает дозоограничивающую цитотоксичность препарата и предотвращает развитие лекарственной устойчивости.

Нанотрубки галлуазита ( $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) – это природная алюмосиликатная глина с полой трубчатой структурой, позволяющая загружать малорастворимые лекарственные препараты с использованием их насыщенных растворов в органических растворителях. Хорошая биосовместимость, нетоксичность, низкая стоимость и экологичность делают

нанотрубки галлуазита перспективным наноматериалом для инкапсуляции биологически активных молекул.

В связи с этим, целью настоящей работы было сравнение биомеханических свойств нормальных и раковых клеток млекопитающих, инкубированных в среде с чистыми лекарственными средствами и загруженными в нанотрубки галлуазита.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

- 1) Получить данные о гидродинамических характеристиках и дзета-потенциале чистых лекарственных соединений, а также о нанотрубках галлуазита, загруженных исследуемыми препаратами.
- 2) Исследовать жизнеспособность клеток МСК и А549, культивированных в среде с чистыми и загруженными в нанотрубки галлуазита противоопухолевыми лекарствами в трех концентрациях в течение 24 и 48 ч, с использованием МТТ-теста.
- 3) Провести сравнение показателей жесткости клеток МСК, культивированных в среде с паклитакселом в течение 24 и 48 ч с помощью АСМ.
- 4) Оценить воздействие лекарственных препаратов, загруженных в полость нанотрубок галлуазита, с использованием трехмерных клеточных структур.

## ВЫВОДЫ

1) Получены данные о гидродинамических характеристиках и дзета-потенциале чистых лекарственных соединений, а также о нанотрубках галлуазита, загруженных исследуемыми препаратами. Нанотрубки галлуазита, загруженные берберинном, обладали гидродинамическим размером  $3034.67 \pm 942.78$  нм, - метотрексатом  $584.8 \pm 19.31$  нм и - паклитакселом  $829.23 \pm 118.88$  нм. Дзета-потенциал образцов составил  $13.73 \pm 1.55$  мВ, -  $30.03 \pm 1.097$  мВ и  $-23.93 \pm 0.404$  мВ, соответственно.

2) Проведено сравнение показателей жесткости клеток МСК, культивированных в среде с паклитакселом в течение 24 и 48 ч с помощью АСМ. Показано, что через 24 ч совместной инкубации наблюдалось снижение показателей жесткости клеток МСК, культивированных в среде с паклитакселом, при концентрации 10 и 20 мкг/мл в два раза и через 48 ч в 1.5 раза относительно контрольного образца.

3) Показатели жесткости клеток А549, полученные с помощью АСМ, через 24 ч инкубации с паклитакселом в концентрациях 10 и 20 мкг/мл значимо не отличались от контрольных образцов.

4) Исследована жизнеспособность клеток МСК и А549, культивированных в среде с чистыми и загруженными в нанотрубки галлуазита противоопухолевыми лекарствами в трех концентрациях в течение 24 и 48 ч, с использованием МТТ-теста.

5) Загрузка паклитаксела внутрь нанотрубок галлуазита позволила снизить его токсический эффект и жизнеспособность клеток МСК составила 75% при культивировании в течение 24 ч и до 47.4% через 48 ч.

6) Показана эффективность использования нанотрубок галлуазита в качестве наноносителя для берберина и метотрексата через 24 ч инкубации с клетками А549, поскольку наблюдалось снижение жизнеспособности клеток до 76 и 57.56%, соответственно.