

*На правах рукописи*



**Карьгина Ирина Викторовна**

**Изучение противоопухолевого потенциала и некоторых аспектов безопасности применения адресных систем доставки лекарственных средств в эксперименте**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Самышина Елена Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Шимановский Николай Львович** – чл.-корр. РАН доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, заведующий кафедрой

**Папуша Людмила Ивановна** – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нейроонкологии, заведующий отделением, отдел солидной онкологии, ведущий научный сотрудник

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Защита состоится «24» февраля 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Дроздов Владимир Николаевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из основных причин смертности людей, представляя серьезную угрозу для жизни и здоровья человека. Рак легкого занимает третье место среди наиболее распространенных видов рака в Российской Федерации [А.Д. Каприн и др., 2024]. Некоторые из традиционных и новых методов лечения злокачественных опухолей, такие как хирургическая резекция, лучевая терапия, химиотерапия, таргетная терапия и иммунотерапия, имеют соответствующие побочные эффекты, которые отрицательно влияют на качество жизни пациентов [J. Ferlay et al., 2021, В. Li Zhang, 2024]. Например, химиотерапевтические препараты обладают высокой цитотоксичностью и также поражают нормальные клетки во время лечения [Н. Marwah, Н.К. Dewangan, 2024]. Таким образом, разработка новых препаратов с высокой селективностью и низкой цитотоксичностью важна для современной онкофармакологии.

В последние годы металлические наночастицы стали шагом к более эффективным стратегиям лечения опухолевых процессов, которые способны одновременно инкапсулировать и вводить несколько противоопухолевых препаратов с различными терапевтическими механизмами, что делает их идеальными кандидатами для терапии в онкологии [N. Shukla et al., 2020].

Селен (Se), необходимый микроэлемент для человека, жизненно важен для здоровья организма [А. Nheidari et al., 2024]. Селен является компонентом аминокислоты селеноцистеина, которая производит селенопротеины, включая антиоксидантный фермент глутатионпероксидазу (GPx) [Y. Sun et al., 2023]. Кроме того, селен участвует в метаболизме, регуляции иммунной и репродуктивной систем, синтезе ДНК и апоптозе, устойчивости к окислительному повреждению, а также развитию и регенерации мышечной ткани [В.К. Shimada et al., 2022, G. Genchi et al., 2023]. Как дефицит, так и избыток селена могут влиять на физиологические функции у людей [А. Mojadadi et al., 2024]. Из-за узкого диапазона физиологических потребностей селена и токсических доз рациональное и активное применение этого металла для контроля заболеваний и здоровья человека остается большой проблемой [M.P. Rayman, 2020].

В последние годы, с развитием нанотехнологий, было показано, что наночастицы селена (НЧС, SeNP) обладают меньшей токсичностью и более высокой биодоступностью по сравнению с органическими или неорганическими формами соединений селена [G. Chen et al., 2022]. Наночастицы селена проявляют самостоятельную значительную противоопухолевую активность и используются для лечения различных заболеваний, таких как сахарный диабет, воспалительные заболевания, фиброз печени и лекарственная токсичность [Карьгина И.В., 2017, Н. Singh et al.,

2023, M. Ikram et al., 2021]. Однако наноразмерный селен очень нестабилен и склонен к спонтанной агрегации в кластеры и осаждению, что приводит к снижению биоактивности и биодоступности [N. Chen et al., 2023].

Все это обуславливает сохраняющийся высокий интерес исследователей во всем мире к разработке наночастиц селена с оптимальными функциональными и фармакологическими свойствами, определению наиболее востребованных терапевтических ниш для клинического применения НЧС в онкологии в качестве либо самостоятельного онкофармакологического агента, либо в качестве эффективного и безопасного фармакологического контейнера для селективной и направленной доставки других лекарственных препаратов в область опухолевого роста. Это обуславливает несомненную актуальность выполнения настоящего диссертационного исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

В последнее десятилетие большое внимание уделяется разработке новых подходов к лечению онкологических заболеваний с использованием нанотехнологий. Среди перспективных наночастиц для лечения онкологических заболеваний следует выделить наночастицы селена, обладающие наименее выраженной токсичностью по отношению к нормальным тканям и эффективным цитотоксическим действием в отношении опухолевых клеток. Биогенно полученный наноселен способен вызывать остановку клеточного цикла в моделях ЗНО эпителиального происхождения *in vitro* и *in vivo* [P. Wan et al., 2017]. Биогенные НЧС индуцировали не только апоптоз в клетках карциномы толстой кишки мышей (СТ26) или человека (HT29 и CaCo-2), но и повышенную иммуногенность. На основе наноселена созданы сложные наноконструкции, среди которых следует отметить SeNVs@NE-IL32-EcN, представляющие собой внеклеточные везикулы, нагруженные наночастицами селена, интерлейкином-32 и пробиотиком *Escherichia coli* Nissle 1917. Использование этого наноконструкта показало высокую эффективность против различных злокачественных новообразований на гуманизированных мышинных моделях [E.G. Varlamova et al., 2023]. Также НЧС хорошо поддаются функциональным изменениям при допировании активными соединениями, когда наноселен является носителем активного вещества.

Наночастицы селена, функционализированные лентинаном, показали высокую противоопухолевую эффективность против клеток карциномы толстой кишки человека HCT-116 за счет регуляции пути апоптоза, опосредованного митохондриями, и вызвали остановку клеточного цикла в фазе G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>. Интересно, что авторы использовали в исследовании 5 линий клеток — линии клеток рака толстой кишки человека (HCT-116, HT-29, CaCo-2 и SW620) и линию клеток рака толстой кишки мыши (СТ26), а функционализированные НЧС показали

наибольшую противоопухолевую эффективность против клеток НСТ-116 [E.G. Varlamova et al., 2023], что говорит о необходимости поиска молекулярных различий в разных типах рака с целью разработки наиболее эффективной наносистемы для лечения.

Интересные исследования в последние годы были выполнены российской академической группой под руководством д.б.н. Туровского Е.А. и д.б.н. Варламовой Е.А. Учеными были продемонстрированы как широкий противоопухолевый потенциал НЧС в отношении неоплазий неэпителиального происхождения, а также обоснованы основные положения влияния наночастиц селена на молекулярные механизмы стресса эндоплазматического ретикулума при экспериментальном канцерогенезе в опытах *in vitro* [E.G. Varlamova et al., 2023]. Кроме того, большой научно-практический потенциал представляют результаты исследования противоопухолевой активности нового класса соединений гетероциклической природы – производных дигидроакридона, выполненные в последние годы Кудрявцевым М.Ю. и Самышиной Е.А.

### **Цель и задачи исследования**

На основании комплексного исследования *in vitro* и *in vivo* определить противоопухолевый потенциал наночастиц селена, допированных производным дигидроакридона, а также установить механизмы их влияния на паранеопластическую воспалительную реакцию и клеточную гибель.

1. Определить острую токсичность наночастиц селена и их формы, допированной соединением ЛХТ-17-19, у мышей при внутрибрюшинном и внутривенном введении.

2. Изучить цитотоксичность наночастиц селена при их культивировании в культуре клеток аденокарциномы легкого человека А549 в сравнении с липосомальной формой доксорубина и на фоне допирования известным ингибитором EGFR производным дигидроакридона ЛХТ-17-19.

3. Изучить противоопухолевый потенциал допированных ЛХТ-17-19 и недопированных наночастиц селена (динамика объема опухолевого узла, веса тела животных, количество отдаленных метастазов) при их курсовом внутрибрюшинном введении в дозах 5 и 10 мг/кг мышам С57В<sub>1</sub> с сингенной гетеротопической аденокарциномой легкого Льюис.

4. Определить концентрацию наночастиц селена в периферической крови, тканях печени и первичного опухолевого узла после окончания курсового внутрибрюшинного введения наночастиц селена мышам с С57В<sub>1</sub> с сингенной гетеротопической аденокарциномой легкого Льюис в зависимости от вводимой дозы.

5. С использованием ПЦР в режиме реального времени и протеомного анализа определить влияние курсового внутрибрюшинного введения наночастиц селена в дозах 5 и 10 мг/кг на метаболическую регуляцию паранеопластического воспалительного процесса.

6. Установить основные закономерности регуляции стресса эндоплазматического ретикулума и клеточной гибели аденокарциномы легкого Льюис у лабораторных мышей на фоне курсового внутрибрюшинного введения наночастиц селена, в том числе при их допировании ЛХТ-17-19.

### **Научная новизна**

Впервые проведено комплексное молекулярно-фармакологическое исследование противоопухолевого потенциала наночастиц селена, полученных методом лазерной абляции, в зависимости от их загрузки противоопухолевым агентом ЛХТ-17-19, на субклеточном, клеточном, тканевом и организменном уровне при экспериментальном канцерогенезе – в моделях аденокарциномы легкого человека и мыши с определением ведущих молекулярных паттернов паранеопластической воспалительной реакции, стресса эндоплазматического ретикулума опухолевых клеток, регуляции программируемой гибели клеток.

В культуре клеток аденокарциномы легкого человека А549 было впервые показано, что наночастицы селена обладают собственной цитотоксической активностью в широком диапазоне концентраций с вычисленным показателем  $IC_{50}$  равным  $5,2 \times 10^{-6}$  М, при этом по силе подавления роста опухолевых клеток НЧС превосходят препарат сравнения доксорубин липосомальный. Допирование наночастиц селена ингибитором рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) соединением дигидроакридон ЛХТ-17-19 дозозависимо повышало ингибиторный потенциал НЧС.

При изучении острой токсичности наночастиц селена показано, что при внутрибрюшинном введении наночастиц селена расчетные значения  $LD_{16}$  составили 378 [322 ÷ 434] мг/кг; значение  $LD_{50}$  было равно 502 [430 ÷ 575] мг/кг; показатель  $LD_{94}$  составил 654 [584 ÷ 724] мг/кг; показатель  $LD_{100}$  наночастиц селена при внутривенном введении мышам составил 415 [355 ÷ 480] мг/кг. Загрузка наночастиц селена противоопухолевым соединением ЛХТ-17-19 повышает их токсичность, но снижает токсикологический профиль антибластомного вещества. Токсикологический профиль НЧС для мышей при внутрибрюшинном и внутривенном введении соответствует 3 классу – умеренно токсичных веществ по ГОСТ 12.01.007 – 76 и 4 классу токсичности и опасности по классификации ОЕСД.

На модели сингенной гетеротопической аденокарциномой легкого Льюис курсовое внутрибрюшинное в течение 20 суток введение допированных ЛХТ-17-19 наночастиц селена в дозе 5 мг/кг и недопированного нанселена в дозе 10 мг/кг сопровождается при сравнении с

контролем торможением роста первичного опухолевого узла и метастазирования опухоли, причем эффект допирорванного производным дигироакридона ЛХТ-17-19 селенового контейнера превосходит по противоопухолевой эффективности незагруженный наноселен. Также установлена способность наночастиц селена сдерживать формирование паранеопластической кахексии лабораторных животных – носителей опухоли.

Использование метода позитронно-эмиссионной микроскопии для детекции наночастиц селена (по фракции селена) в периферической крови лабораторных животных, печени и опухолевом узле позволило установить, что вне зависимости от вводимой дозы наноселена в крови и ткани печени сохраняются сопоставимые концентрации селена при заборе материала через 1 сутки после последнего введения нанофармакологической лекарственной формы. Первичный опухолевый узел накапливает тем более, чем в большей дозе наночастицы селена вводились внутрибрюшинно мышам, что подтверждает гипотезу о способности НЧС к адресному селективному накоплению в ткани опухоли.

Курсовое введение наночастиц селена дозозависимо приводило к 2-3-кратному снижению уровней экспрессии мРНК провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-17, ИЛ-6 и ИЛ-33, что также подтверждалось результатами протеомного анализа методом вестерн-блот. В обеих исследуемых дозах НЧС снижали почти в 3 раза экспрессию и клеточное содержание одного из ключевых регуляторов воспаления – Casp-1 на фоне умеренного влияния на продукцию противовоспалительного ИЛ-10 в опухолевой ткани, при этом увеличивая экспрессию и содержание белка провоспалительных факторов TNF $\alpha$  и TGF $\beta$ .

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Наночастицы селена, полученные методом лазерной абляции, имеющие сферическую форму, размеры по данным ПЭМ-изображений от 50 до 200 нанометров, и мономодальное распределение по размерам с максимумом 150 нанометров и полушириной 150 нанометров с пиком распределения дзета-потенциала, расположенным при значениях около -25 мВ, с содержанием в 1 мл коллоида  $1,4 \times 10^{13}$  наночастиц, могут выступать в качестве самостоятельных нанолекарственных форм для проведения противоопухолевой терапии.

Загрузка НЧС веществом с противоопухолевым действием ЛХТ-17-19 снижает токсикологические свойства производного дигидроакридона и повышает его противобластомный эффект.

При планировании доклинических и клинических испытаний для исследования системной и тканевой фармакокинетики лекарственных препаратов на основе наночастиц селена в качестве аналитического метода может быть использована атомно-абсорбционная спектрометрия.

Наночастицы селена с указанными выше физико-химическими свойствами могут быть использованы в качестве фармакологических контейнеров для адресной доставки действующих лекарственных веществ, обладающих антибластомной активностью, к очагу патологического процесса.

### **Методология и методы исследования**

Объектом в диссертационной работе являлись наночастицы селена, в связи с чем, для получения доказательств их фармакологической активности при экспериментальном опухолевом процессе использовали методы биологической физики, биохимии, молекулярной и клеточной биологии.

Наночастицы селена были получены методом лазерной абляции. Для изучения их физико-химических свойств применяли комплекс физических методов: для определения размеров – позитронно-эмиссионную микроскопию, для анализа коллоидного раствора рентгеноконтрастный структурный анализ, определение дзета-потенциала.

Цитотоксические свойства наночастиц селена были изучены в сравнении с известной лекарственной наноразмерной формой противоопухолевого антибиотика – цисплатина липосомального. Для определения цитотоксических свойств наноселена в качестве биологического контейнера использовали наночастицы, допированные известным антагонистом рецептора эпидермального фактора роста – производного дигироакридона ЛХТ-17-19. Применяли клеточную культуру аденокарциномы легкого человека А549, выживаемость клеток определяли в тесте с трифенилтетразолием хоридом (МТТ-тест).

Токсикологические свойства допированного и недопированного наноселена определены в остром опыте на мышах при внутрибрюшинном и внутривенном введении. Для расчета показателя ЛД<sub>50</sub> использовали пробит-анализ по Миллеру и Тейнтеру.

Противоопухолевая активность НЧС изучена на животной модели канцерогенеза – у лабораторных мышей С57Вl<sub>6</sub> с сингенной гетеротопической аденокарциномой легкого Льюис: определяли динамику роста опухоли, веса животного, интенсивность метастатического процесса на фоне курсового внутрибрюшинного введения допированных ЛХТ-17-19 и недопированных НЧС в дозах 5 и 10 мг/кг.

Для определения накопления в биологических жидкостях и тканях проводили определение концентрации селена в крови, печени и опухолевом узле на 21 сутки эксперимента методом атомно-абсорбционной спектрометрии.

Экспрессию генов – регуляторов стресса эндоплазматического ретикулума, гибели опухолевых клеток, паранеопластической воспалительной реакции определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Протеомный анализ проводили методом вестрен-блот.



Статистический анализ полученных результатов выполняли методами вариационной и описательной статистики с использованием лицензионных программных пакетов SPSS и BioStat.

### **Личный вклад автора**

Диссертант совместно с научным руководителем выдвинул гипотезу работы, сформулировал научный вопрос, цель и задачи исследования; самостоятельно провел определение цитотоксичности на клеточной модели аденокарциномы легкого человека; лично выполнила постановку эксперимента по определению острой токсичности наноселена с расчетом токсикологических интегральных показателей; автор самостоятельно спланировала и провела все эксперименты по перевивке опухоли животным, введению НЧС и регистрации показателей эффективности; диссертант принимала включенное участие в выполнении молекулярного раздела работы и лично выполнила статистический анализ результатов, принимала самое деятельное участие в подготовке публикаций. Лично автор подготовила настоящую рукопись и автореферат диссертации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Наночастицы селена имеющие сферическую форму, размеры по данным ПЭМ-изображений от 50 до 200 нанометров, с мономодальным распределением по размерам с максимумом 150 нанометров и полушириной 150 нанометров с пиком распределения дзета-потенциала, расположенным при значениях около -25 мВ, с содержанием в 1 мл коллоида  $1,4 \times 10^{13}$  наночастиц, обладают умеренной токсичностью при внутрибрюшинном и внутривенном путях введения у лабораторных мышей, при этом внутрибрюшинный путь может рассматриваться как биоэквивалент внутривенному. Допирование НЧС производным дигидроакридона ЛХТ-17-19 повышает острую токсичность наноселена, но снижает токсичность ЛХТ-17-19.

2. При инкубировании культуры аденокарциномы легкого человека А549 в присутствии наночастиц селена и при их внутрибрюшинном курсовом введении лабораторным мышам с экспериментальной сингенной гетеротопической аденокарциномой легкого Льюис установлен самостоятельный противоопухолевый эффект наноселена, проявляющийся в подавлении роста клеток культуры, замедлении прогрессии роста опухолевого узла, предотвращении паранеопластической кахексии лабораторных животных и снижении метастазирования. Допирование наноселена соединением дигидроакридона ЛХТ-17-19 повышает противоопухолевую активность последнего при его курсовом введении при сравнении с аналогичным режимом введения чистой фармацевтической субстанции вещества.

3. В основе противоопухолевого эффекта наночастиц селена лежат дискоординация стресса эндоплазматического ретикулума, активация экспрессии и тканевого содержания

факторов некроза опухолей альфа и бета, фактора CASP-1, снижение регуляции и тканевой концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10, подавление экспрессии противоапоптотических сигнальных путей в клетках неоплазии и запуск программы программируемой гибели, при этом, загрузка наноселена веществом с противоопухолевой активностью ЛХТ-17-19 приводит к росту экспрессии противовоспалительных цитокинов и одновременному снижению экспрессии антирадикальных ферментов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а именно п. 3. Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*; п. 5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток; п.7. Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности лекарственных средств. Изучение токсичности при однократном и многократном введении, включая оценку специфической токсичности и нежелательных побочных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию, аллергизирующее действие, иммунотоксичность и канцерогенность).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность положений и выводов диссертации основывается на выборе адекватных поставленным цели и задачам методов экспериментально-фармакологического исследования, использованием в работе валидированных клеточных и животных моделей немелкоклеточного рака легкого/альвеолярного рака человека и животного, признанных оценочных средств, достаточных для получения репрезентативных результатов объемов наблюдений и выполненных экспериментов, корректным методам фиксации результатов, ведения базы данных диссертации и примененных методов медико-биологической статистики, сертифицированных животных, прошедших своевременную поверку приборов и аппаратов.

Диссертация выполнена при частичной финансовой и научно-методологической поддержке гранта Президента Российской Федерации для научной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации НШ-843.2022.3 «Разработка биологических *in vivo* платформ для изучения новых подходов к персонализированной терапии рака мочевого пузыря и немелкоклеточного рака легких» (2022-2023 гг.).

Основные научные и научно-практические результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, внедрены в учебную работу кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», используются в работе научного семинара кафедр онкологии, кафедры фундаментальной медицины ИФИБ НИЯУ МИФИ, кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертационная работа заслушана и рекомендована к публичной защите на расширенном заседании кафедры фундаментальной медицины и лаборатории бионанопластики ИФИБ НИЯУ МИФИ с участием докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, протокол №10 от 10.10.2025 г.

Результаты, нашедшие отражение в настоящей диссертации докладывались и обсуждались на 1st International Symposium Physics, Engineering and Technologies for Bio-Medicine (Москва, 2017), XXXII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2025).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, из них 2 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 статья в издании, рецензируемом международной базой Scopus, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, 4 – в иных изданиях.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация оформлена по традиционному плану, состоит из введения и шести глав: глава 1 – литературный обзор; глава 2 – материалы и методы исследования; главы 3-5 с собственными результатами исследования; глава 6 – заключение с описанием итогов работы и перспектив дальнейшего развития темы работы; выводов; практических рекомендаций; списка условных обозначений и сокращений; библиографического указателя.

Диссертация изложена на 123 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 21 рисунком и 2 таблицами. Библиографический список содержит выходные данные 210 работ, из которых 11 ссылок – на публикации отечественных и 199 – зарубежных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

## **Материалы и методы исследования**

Для исследования противоопухолевой активности наночастиц селена в опытах *in vitro* использовалась культура клеток аденокарциномы легкого человека A549. Противоопухолевую активность наночастиц селена на описываемой культуре изучали при добавлении в среду культивирования недопированного наноселена и НЧС, загруженных ЛХТ-17-19, а также препарата сравнения цисплатина липосомального по подавлению роста опухолевых клеток в лабораторном тесте с трифенилтетразолия хлоридом (МТТ-тест, Merck Sigma-Aldrich, Германия). Рассчитывали показатель среднеподавляющей концентрации  $IC_{50}$  в сравнении с цисплатином липосомальным

Для определения острой токсичности наночастиц селена в неизменном виде и на фоне допирования провели острый токсикологический эксперимент на белых лабораторных мышах обоего пола с определением показателя  $LD_{50}$  при внутрибрюшинном и  $LD_{100}$  при внутривенном введении.

Для анализа противоопухолевой активности использовали экспериментальную сингенную модель гетеротопической аденокарциномой легкого Льюис, который перевивали мышам линии C<sub>57</sub>Bl/6J. Наночастицы селена, в неизменном виде и допированные ЛХТ-17-19, вводили внутрибрюшинно в двух дозах с оценкой динамики опухолевого роста, динамики веса животных, метастазирования опухоли.

Для оценки влияния инновационных нанолекарственных форм на паранеопластический воспалительный процесс оценивали уровень экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов в опухолевой ткани методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (рвПЦР). Этот же метод применяли для определения экспрессии мРНК проапоптотических генов и генов – ингибиторов программируемой гибели клеток.

Протеомное подтверждение молекулярно-генетических находок проводили методом вестерн-блоттинга.

Анализ результатов исследования выполняли методами вариационной статистики с использованием средней арифметической и стандартного отклонения в качестве интегральных величин для характеристики совокупностей после проверки нормальности распределения и уровня дисперсии. Сравнительный анализ осуществляли с помощью параметрических и непараметрических критериев. Непрерывные переменные сравнивали с помощью метода анализа вариант (ANOVA), тогда как дискретные величины сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Значимость различий принимали при значении вероятности ошибки менее 5%.

## **Результаты исследования**

Наночастицы, используемые в медико-биологических целях, должны обладать определенными физико-химическими и биомеханическими свойствами, позволяющими им реализовывать свой терапевтический потенциал. Наночастицы селена (НЧС, SeNP), полученные методом лазерной абляции твердой селеновой мишени в деионизированной воде имели сферическую форму, размеры НЧС по данным ПЭМ-изображений составляли от 50 до 200 нанометров. При определении распределения частиц по размерам с помощью анализатора размеров частиц DLS было установлено, что наночастицы селена имеют мономодальное распределение по размерам с максимумом 150 нанометров и полушириной 150 нанометров. Ключевой особенностью спектра поглощения водного коллоида, содержащего наночастицы селена, является наличие выраженного максимума поглощения при 590 нм, что характерно для сферических аморфных частиц селена. Пик распределения дзета-потенциала расположен при значениях около -25 мВ. Выявлено, что 1 мл коллоида содержит  $1,4 \times 10^{13}$  наночастиц. Также проведен рентгеноконтрастный структурный анализ наночастиц селена, который соответствует аморфной фазе наночастиц с незначительным содержанием кристаллических моноклинной и гексагональной фаз. Таким образом, по своим физическим структурным показателям полученные наночастицы селена соответствуют описанным в литературе критериям для неорганических нанолекарственных форм с позиций их проникновения в опухолевую ткань и распределения в ней.

При определении острой токсичности допированных и незагруженных наночастиц селена у мышей расчетные значения для недопированных НЧС ЛД<sub>16</sub> составили 378 [322 ÷ 434] мг/кг; значение ЛД<sub>50</sub> было равно 502 [430 ÷ 575] мг/кг; показатель ЛД<sub>94</sub> составил 654 [584 ÷ 724] мг/кг. Расчетные значения для наноселена, допированного противоопухолевым соединением из класса производных дигидроакридона ЛХТ-17-19, ЛД<sub>16</sub> составили 107 [73 ÷ 141] мг/кг; значение ЛД<sub>50</sub> было равно 152 [131 ÷ 183] мг/кг; показатель ЛД<sub>94</sub> составил 238 [197 ÷ 279] мг/кг ( $p < 0,05$  при сравнении со значениями для недопированных НЧС для всех значений) (рисунок 1).

Значение среднетоксической дозы для мышей при внутрибрюшинном введении недопированных и загруженных НЧС соответствует 3 классу – умеренно токсичных веществ по ГОСТ 12.01.007 – 76 и 4 классу токсичности и опасности по классификации ОЕСД [170]. При этом, следует обратить внимание на то, что показатель ЛД<sub>50</sub> соединения ЛХТ-17-19 равен при внутрибрюшинном введении мышам 74 [43 ÷ 105] мг/кг, что соответствует почти вдвое большей токсичности, чем при загрузке вещества в селеновый наноконтейнер.

Показатель ЛД<sub>100</sub> недопированных наночастиц селена составил 415 [355 ÷ 480] мг/кг. При загрузке НЧС веществом ЛХТ-17-19 острая токсичность также возрастала до 257 [218 ÷ 296] мг/кг, однако был более, чем в два раза ниже, чем у чистого вещества. Значение токсической дозы НЧС вне зависимости от загрузки для мышей при внутривенном введении соответствует 3 классу

– умеренно токсичных веществ по ГОСТ 12.01.007 – 76 и 4 классу токсичности и опасности по классификации ОЕСД.

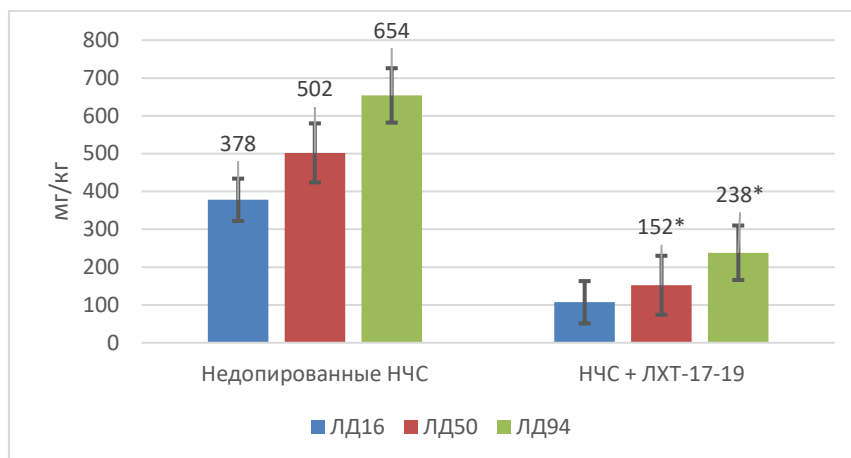


Рисунок 1 – Значение показателей ЛД<sub>16</sub>, ЛД<sub>50</sub> и ЛД<sub>94</sub> с 95% доверительным интервалом при внутрибрюшинном введении наночастиц селена (пробит-анализ по Миллеру и Тейнтеру); \*  $p < 0,05$  при сравнении со значениями для недопированных НЧС

Полученное соотношение токсичности при внутривенном и внутрибрюшинном введении свидетельствует о биоэквивалентности этих путей друг другу и хорошей биодоступности НЧС при внутрибрюшинном введении.

При определении противоопухолевого действие наночастиц селена в культуре клеток аденокарциномы легкого А549 было показано, что жидкая наноформа подавляла рост опухолевых клеток также как и у препарата сравнения цисплатина липосомального в широком диапазоне концентраций. Расчет показателя  $IC_{50}$  позволил установить среднеподавляющую концентрацию, равную  $5,2 \times 10^{-6}$  М, что позволяет утверждать наличие противоопухолевой активности НЧС в культуре клеток аденокарциномы легкого.

Допирование (загрузка) НЧС известным ингибитором EGFR ЛХТ-17-19 в пропорциональных концентрациях сопровождалось ростом цитотоксического потенциала наночастиц селена. Расчет показателя  $IC_{50}$  позволил установить среднеподавляющую концентрацию, равную  $6,7 \times 10^{-7}$  М. При сравнении с данными о цитотоксической активности соединения в аналогичных условиях культивирования, полученных М.Ю. Кудрявцевым для чистой фармацевтической субстанции ЛХТ-17-19 показано, что использование селенового наноконтейнера повышает противоопухолевый потенциал соединения дигидроакридона, а закономерность роста активности соответствует феномену суммации эффекта при фармакологическом однонаправленном взаимодействии лекарственных средств.

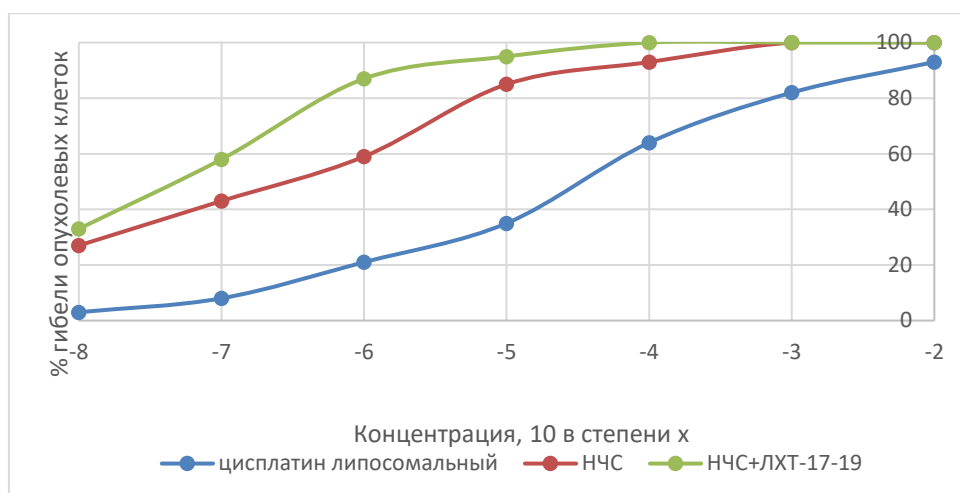


Рисунок 2 – Подавление клеточного роста клетками культуры аденокарциномы легкого А549 в присутствии наночастиц селена и цисплатина липосомального в диапазоне концентраций от  $10^{-8}$  до  $10^{-2}$  М (МТТ-тест)

Для определения противоопухолевого действия наночастиц селена недопированных и допированных ЛХТ-17-19 на сингенной опухолевой модели аденокарциномы легкого Льюис у мышей использовали дозы НЧС - 5 мг/кг и НЧС + 3,7 мг/кг ЛХТ-17-19. Выбор доз основывался на определении показателей острой токсичности, а также предыдущих исследованиях на моделях *in vitro* и *in vivo*, где наблюдались мощные проапоптотические эффекты НЧС в концентрации 10 мкг/мл, которые были зарегистрированы как для линий опухолевых клеток, так и для «нормальных» неизмененных клеток.

Курсовое введение и недопированных и допированных ЛХТ-17-19 НЧС в обеих концентрациях приводили к существенному снижению массы тела мышей на 6-10-е сутки после трансплантации опухоли по сравнению с контролем. В течение 12-15 дней масса тела мышей опытной и контрольной групп выравнивалась и достоверно не различалась. Однако у мышей контрольной группы с 16 по 20 день наблюдалось резкое снижение массы тела, тогда как у мышей опытной группы этот показатель выходил на плато и не изменялся (рисунок 3 А).

Анализ изменений опухолей у мышей показал, что в контрольной группе в течение 9-12 дней наблюдался экспоненциальный рост объема опухоли с дальнейшим достижением, вероятно, максимальных размеров и выходом на плато (рисунок 3 Б). У мышей опытной группы до 9-го дня инъекций обоих видов и обеих доз наночастиц селена существенных отличий от контроля не наблюдалось, но начиная с 10-го дня инъекций наблюдалось уменьшение объемов опухолей по сравнению с контролем и уже на 12-й день наблюдалось заметное торможение роста опухоли. Причем показатель размера опухолевого узла был в 2-2,5 раза меньше, чем в контроле, и существенных отличий между двумя опытными группами, получавшими разные дозы наночастиц селена, допированных и незагруженных, не было до 19-20 дней наблюдения, когда в

группе НЧС 5 мг/кг + ЛХТ-17-19 3,7 мг/кг продолжилось снижение размера опухолевого узла, достигшего статистической достоверности ( $p < 0,01$  при сравнении с контролем, при сравнении с НЧС 10 мг/кг).

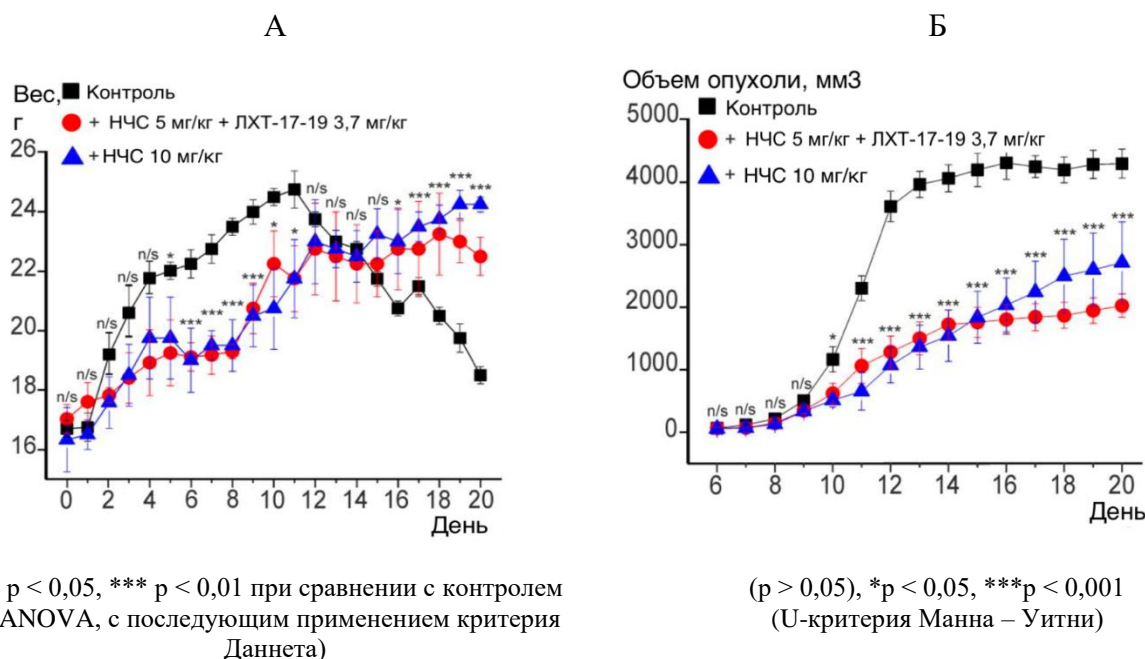


Рисунок 3 – А. Динамика массы тела мышей носителей сингенной гетеротопической аденокарциномы легкого Льюис, Б. Динамика объема сингенной гетеротопической аденокарциномы легкого Льюис у мышей на фоне экспериментального воздействия наночастицами селена (НЧС) в дозе 10 мг/кг и допированными наночастицами селена в дозе 5 мг/кг + ЛХТ-17-19 3,7 мг/кг.

Анализ гомогенатов ткани опухолевых узлов и образцов крови у мышей после 20 дней инъекций допированных и недопированных наночастиц селена с использованием атомно-абсорбционной спектрометрии показал, что концентрация селена в крови контрольных мышей (не получавших экспериментального воздействия, только физиологический раствор) составила  $0,372 \pm 0,004$  мг/кг, тогда как у мышей, получавших инъекции 5 мг/кг или 10 мг/кг наночастиц селена, концентрация селена составила  $0,54 \pm 0,012$  мг/кг и  $0,575 \pm 0,008$  мг/кг соответственно (рисунок 4), что говорит об отсутствии статистически достоверных различий между исследуемыми дозами при том, что в группе животных, получавших НЧС 5 мг/кг наноселен использовался в виде контейнера для соединения ЛХТ-17-19.



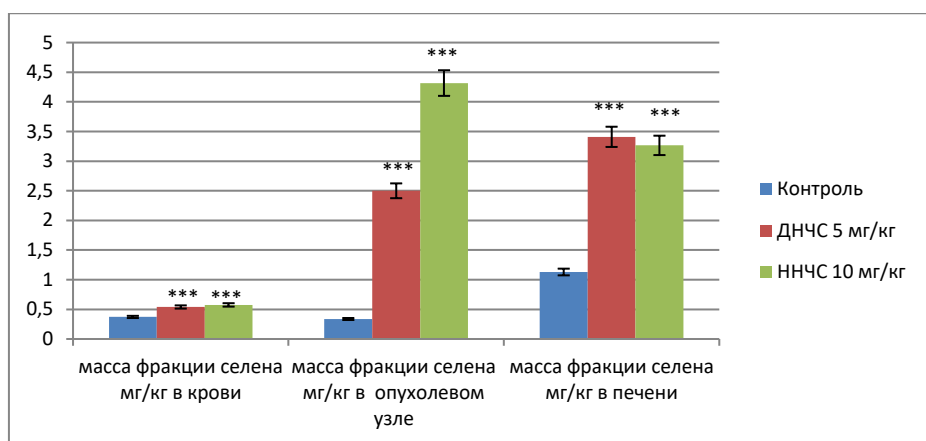


Рисунок 4 - Концентрация селеновой фракции в крови, опухолевом узле и печени мышей с сингенной гетеротопической аденокарциномой легкого Льюис на фоне 20-суточного экспериментального воздействия недопированными (ННЧС) в дозах 5 и 10 мг/кг и допированными ЛХТ-17-19 (ДНЧС) наночастицами селена. Результаты представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартная ошибка. Статистические сравнения результатов проводились с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия между экспериментальными группами отмечены звездочками. n/s, данные не значимы ( $P > 0,05$ ), \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$

В образцах опухолей от контрольных мышей концентрация селена составила  $0,337 \pm 0,008$  мг/кг, тогда как в опухолях, извлеченных у мышей, которым вводили допированные наночастицы селена в дозе 5 мг/кг и недопированный наноселен в дозе 10 мг/кг, концентрация селена составила  $2,5 \pm 0,412$  мг/кг и  $4,317 \pm 0,056$  мг/кг соответственно (рисунок 4).

Анализ образцов печени лабораторных мышей с экспериментальным канцерогенезом показал, что в контроле концентрация селена составляла  $1,13 \pm 0,04$  мг/кг, тогда как в печени мышей, которым вводили 5 мг/кг допированных ЛХТ-17-19, или 10 мг/кг незагруженных НЧС, концентрация селена составляла  $3,41 \pm 0,066$  мг/кг и  $3,266 \pm 0,233$  мг/кг соответственно (рисунок 4), что также говорит об отсутствии статистически значимых различий между тканевой концентрацией НЧС в зависимости от вводимой дозы нанофармакологической лекарственной формы и особенностей применения их в виде наноконтейнера для противобластомного средства.

Оказалось, что внутривенные курсовые инъекции водного раствора наночастиц селена в дозе 5 мг/кг, допированных соединением дигидроакридон ЛХТ-17-19 в дозе 3,7 мг/кг, снижали количество метастазов в 3 раза, а курсовое введение незагруженных антибластомным веществом наночастиц селена в дозе 10 мг/кг имело менее выраженный эффект, существенно не отличаясь от инъекций в дозе 5 мг/кг.

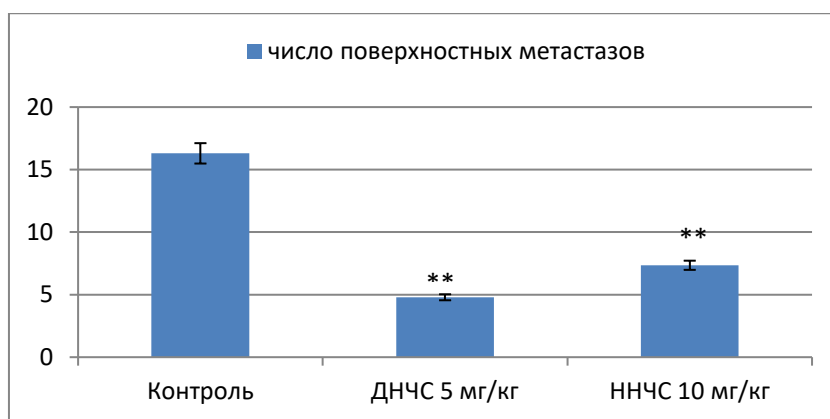


Рисунок 5 – Количество поверхностных метастазов в легких, печени и головном мозге мышей с сингенной гетеротопической аденокарциномы легкого Льюис на фоне 20-суточного экспериментального воздействия недопированными (ННЧС) в дозах 5 и 10 мг/кг и допированными ЛХТ-17-19 (ДНЧС). Результаты представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартная ошибка. Статистические сравнения результатов проводились с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия между экспериментальными группами отмечены звездочками. n/s, данные не значимы ( $P > 0,05$ ), \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,05$  при сравнении с НЧС в дозе 10 мг/кг

Известно, что рак легкого и воспалительные заболевания легкого являются тесно связанными заболеваниями, поэтому крайне важно изучить, как изменяются паттерны экспрессии про- и противовоспалительных генов как один из терапевтических эффектов, которые могут оказывать наночастицы селена в исследуемых дозах.

Анализируя полученные результаты с помощью ПЦР в реальном времени, мы получили противоречивые данные (рисунок 5). С одной стороны, после курсового внутрибрюшинного введения допированных наночастиц селена в концентрации 10 мг/кг наблюдалось 2-3-кратное снижение уровней экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-17, ИЛ-6 и ИЛ-33, а курсовое введение 5 мг/кг НЧС, допированных производным дигидроакридон ЛХТ-17-19 в дозе 3,7 мг/кг, показало еще более выраженное снижение их экспрессии и снижение большего количества генов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-33 (рисунок 5).

Данные протеомного анализа, представленные на рисунке 6 подтверждают результаты ПЦР в реальном времени. Вестерн-блоттинг показывает, что содержание провоспалительных белков (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-33) снижается после курсового введения как наноселена 5 мг/кг, загруженного 3,7 мг/кг ЛХТ-17-19, так и 10 мг/кг чистых наночастиц селена (Рисунок 6).

Кроме того, в обоих случаях экспрессия Casp-1, который, как известно, является ключевым медиатором воспалительных процессов, снижалась примерно в 3 раза.

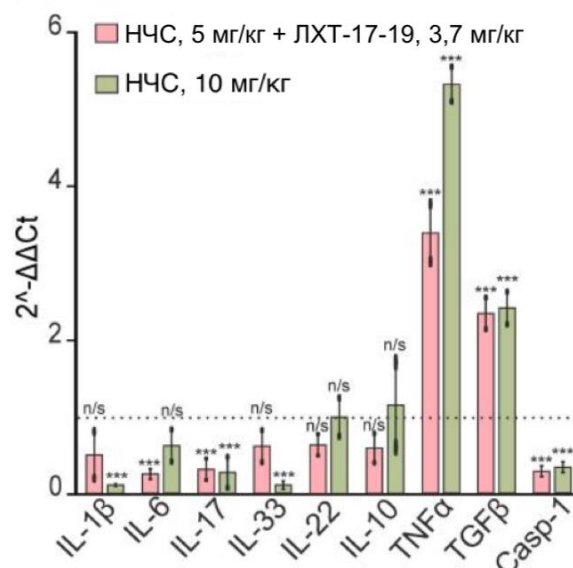


Рисунок 5 – Результаты ПЦР в реальном времени по изучению паттернов экспрессии мРНК про- и противовоспалительных маркеров и вестерн-блоттинга ключевых белков после курсового введения НЧС мышам в дозе 10 мг/кг и допированным ЛХТ-17-19 наноселеном в дозе 5 мг/кг. Относительные уровни экспрессии мРНК генов в опухоли после введения наночастиц селена относительно контрольных значений (опухоль без инъекций НЧС), принятых за 1 и отмеченных пунктирной линией. Уровень экспрессии мРНК в контроле (опухолевая ткань без инъекций НЧС) принят за 1. Статистическую значимость оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента. Сравнения между экспериментальными группами и контролями отмечены звездочками: n/s - данные незначимы ( $p > 0,05$ ) и \*\*\*  $p < 0,001$ ,  $n = 4$

Casp-1 является ферментом, участвующим в превращении про-ИЛ-1β в активный секретируемый ИЛ-1β, поэтому курсовое внутрибрюшинное введение НЧС в обеих дозах, и особенно при их допировании ЛХТ-17-19 дозе 3,7 мг/кг, способствуют ингибированию воспалительных процессов в опухоли.

С другой стороны, мы не обнаружили значительного увеличения экспрессии противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10, а экспрессия (Рисунок 5), содержание белка (Рисунок 6) провоспалительных цитокинов TNFα и TGFβ значительно увеличились после курсового введения наночастиц селена в обеих концентрациях, но наиболее значительно при введении наивысшей дозы НЧС 10 мг/кг, не загруженным антибластомным средством ЛХТ-17-19.

Так, для TGFβ он увеличился более чем в два раза после экспериментально-терапевтических курсов, тогда как для TNFα он увеличился более чем в 3 и 6 раз соответственно.

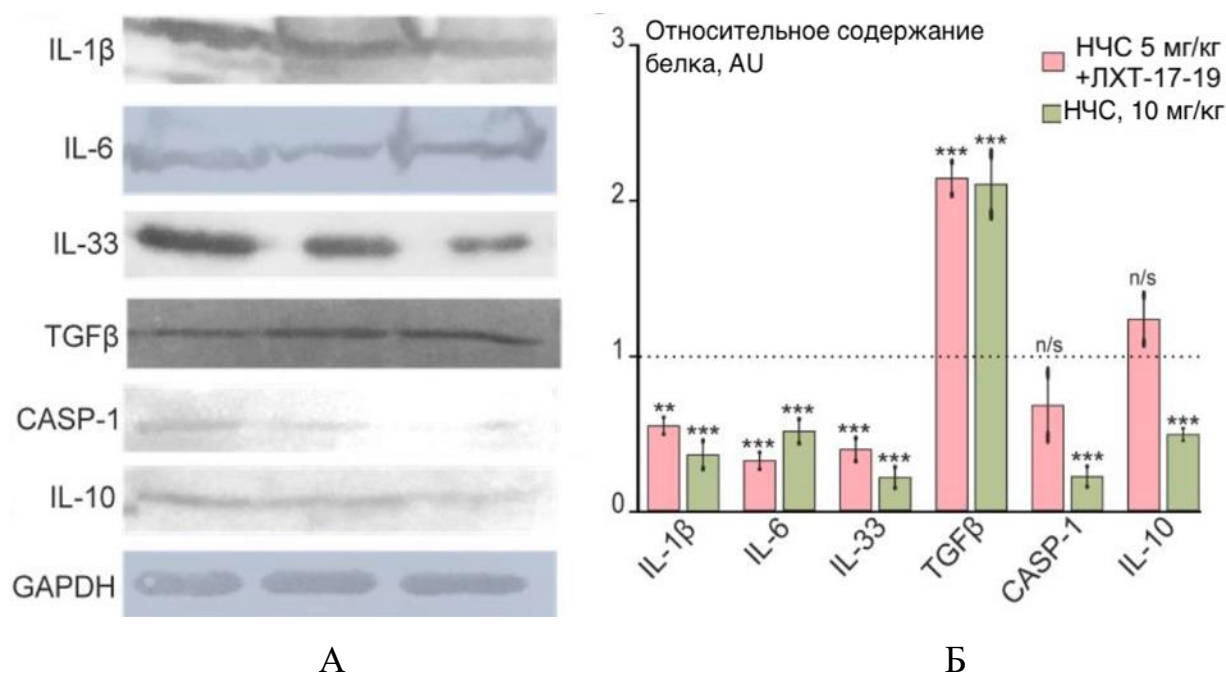


Рисунок 6 – Относительный уровень содержания белков воспалительного статуса в опухоли после курсового внутрибрюшинного введения 5 мг/кг (+ЛХТ-17-19 3,7 мг/кг) или 10 мг/кг наночастиц селена (А). Контроль – содержание белков в опухоли без инъекций НЧС; Б – Количественная оценка исследуемых белков в образцах, полученных с помощью программного обеспечения ImageJ, представленная как среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка трех независимых экспериментов. В качестве контроля для нормализации использовали GAPDH; n/s – данные незначимы, \*\*\*  $p < 0,001$ ,  $n = 3$ . Сокращения: IL-1 $\beta$  – интерлейкин-1 бета; IL-6, IL-17, IL-33, IL-22, IL-10 – интерлейкины 6, 17, 33, 22, 10; TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли; TGF $\beta$  – трансформирующий фактор роста бета; Casp-1 – каспаза 1

Таким образом, с помощью ПЦР и протеомного анализа удалось установить, что курсовое введение наночастиц селена приводит к повышению экспрессии генов, кодирующих противовоспалительные и антигипоксические белки, но снижает экспрессию антиоксидантных селенсодержащих белков на модели сингенной ортотопической колоректальной аденокарциномы. Обе концентрации НЧС приводили к схожим эффектам, но стоит отметить, что допирование наноселена ЛХТ-17-19 сопровождалось менее контрастными проявлениями гиперэкспрессии провоспалительных и антигипоксических генов в ткани опухоли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка и изучение эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов на основе наночастиц является актуальной задачей современной биомедицины. Особый интерес представляют попытки перевести исследования с уровня *in vitro* на уровень доклинических исследований *in vivo*. В представленном диссертационном исследовании при изучении острой токсичности при внутрибрюшинном и внутривенном введении мы установили, что наночастицы

селена относится к умеренно токсичным веществам, их допирование соединением дигидроакридона ЛХТ-17-19 сопровождается ростом токсичности наноселена с одновременным уменьшением токсических свойств антибластомной субстанции. В культуре опухолевых клеток немелкоклеточного рака легкого – аденокарциномы легкого человека была показана цитостатическая активность НЧС, превышающая таковую препарата сравнения – цисплатина липосомального. Применение наноселена в виде контейнера для соединения ЛХТ-17-19 приводит к увеличению противоопухолевой цитотоксичности.

На этапе исследований *in vivo* мышам подкожно имплантировали синегную опухоль легкого – клеточную линию карциномы легкого Льюис, выращивали опухоль и вводили внутривентриально наночастицы селена диаметром 100 нм, полученные методом лазерной абляции, а также те же наночастицы, загруженные соединением дигидроакридона ЛХТ-17-19. С помощью морфометрических измерений установлено, что курсовое введение 5 мг/кг допированных или 10 мг/кг недопированных НЧС тормозило потерю веса у мышей при развитии опухоли, уменьшало размер опухоли в 2-2,5 раза и подавляло метастазирование в 1,5-3 раза, причем наибольший антиметастатический эффект, превышающий эффект НЧС и ЛХТ-17-19 в виде монотерапии. Анализ уровня селена в крови, печени и опухолевых образцах мышей методом атомно-абсорбционной спектрометрии после окончания экспериментального воздействия показал, что наночастицы повышали уровень селена в крови и печени мышей без существенной дозозависимости, тогда как в опухолях было выявлено дозозависимое увеличение концентрации селена от концентрации наночастиц, причем 10 мг/кг НЧС вызывало более выраженное увеличение концентрации селена.

С помощью ПЦР и вестерн-блоттинга удалось установить, что введение НЧС приводило к повышению экспрессии генов, кодирующих противовоспалительные и антигипоксические белки, но снижало экспрессию антиоксидантных селенсодержащих белков и белков, ответственных за пролиферацию опухолевых клеток. Обе дозы и допирование НЧС веществом ЛХТ-17-19 приводили к схожим эффектам, но повышение вводимой дозы наноселена до 10 мг/кг влияло на экспрессию большего числа генов, а эффекты на экспрессию были более «яркими». Таким образом, комплекс представленных экспериментов показал, что курсовое внутривентриальное введение наночастиц селена в дозах 5 мг/кг, допированных ЛХТ-17-19 в дозе 3,7 мг/кг, или 10 мг/кг недопированных НЧС сопровождается транспортировкой наночастиц кровотоком и накоплением в наибольшей концентрации в аденокарциноме легкого, по сравнению с печенью, что свидетельствует о направленности НЧС в отношении опухолей даже без функционализации специфическими молекулами. В результате наблюдалось изменение паттернов экспрессии генов и ряда белков, и как следствие, наблюдалось уменьшение объема

опухоли, нормализация веса мышей и сохранение положительной динамики на протяжении всего периода наблюдения

## ВЫВОДЫ

1. При внутрибрюшинном введении наночастиц селена расчетные значения  $LD_{16}$  составили 378 [322 ÷ 434] мг/кг; значение  $LD_{50}$  было равно 502 [430 ÷ 575] мг/кг; показатель  $LD_{94}$  составил 654 [584 ÷ 724] мг/кг; показатель  $LD_{100}$  наночастиц селена при внутривенном введении мышам составил 415 [355 ÷ 480] мг/кг. Допирование НЧС соединением ЛХТ-17-19 повышает острую токсичность наноселена, но более, чем в два раза снижает острую токсичность ЛХТ-17-19. Токсикологический профиль НЧС для мышей при внутрибрюшинном и внутривенном введении соответствует 3 классу – умеренно токсичных веществ по ГОСТ 12.01.007 – 76 и 4 классу токсичности и опасности по классификации ОЕСД.

2. Жидкая лекарственная форма наноселена подавляет рост опухолевых клеток аденокарциномы легкого А549 в широком диапазоне концентраций и превосходит по силе эффекта препарат сравнения цисплатин липосомальный. Среднеподавляющая концентрация НЧС равна  $5,2 \times 10^{-6}$  М, что позволяет утверждать наличие противоопухолевой активности лекарственной формы в исследуемой культуре. Допирование НЧС ингибитором EGFR соединением ЛХТ-17-19 приводит к повышению цитотоксического потенциала как ингибитора, так и наноселена.

3. На сингенной модели гетеротопической аденокарциномы легкого Льюис курсовое внутрибрюшинное введение 5 мг/кг допированных ЛХТ-17-19, или 10 мг/кг недопированных наночастиц селена тормозило потерю веса у мышей при развитии опухоли, уменьшало размер опухоли в 2-2,5 раза и подавляло метастазирование в 1,5-3 раза, повышало выживаемость животных.

4. Анализ уровня селена в крови, печени и опухолевых образцах мышей методом атомно-абсорбционной спектрометрии после окончания экспериментального воздействия показал, что наночастицы повышали уровень селена в крови и печени мышей без существенной дозозависимости, тогда как в опухолях было выявлено дозозависимое увеличение концентрации селена от концентрации наночастиц, причем 10 мг/кг НЧС вызывало более выраженное увеличение концентрации селена, что можно рассматривать как доказательство селективности накопления НЧС опухолью и направленности действия.

5. Введение НЧС приводило к повышению экспрессии генов, кодирующих противовоспалительные и антигипоксические белки. Обе дозы НЧС приводили к схожим эффектам, при этом допирование НЧС противоопухолевым соединением ЛХТ-17-19 влияло на экспрессию большего числа генов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для разработки лекарственных форм противоопухолевых препаратов могут быть использованы полученные методом лазерной абляции наночастицы селена, имеющие сферическую форму, размеры по данным ПЭМ-изображений от 50 до 200 нанометров, имеющие мономодальное распределение по размерам с максимумом 150 нанометров и полушириной 150 нанометров с пиком распределения дзета-потенциала, расположенным при значениях около -25 мВ, с содержанием в 1 мл коллоида  $1,4 \times 10^{13}$  наночастиц.

2. Для исследования системной и тканевой фармакокинетики лекарственных препаратов на основе наночастиц селена может быть использована аналитическая методика на основе атомно-абсорбционной спектрометрии.

3. Наночастицы селена могут быть использованы в качестве фармакологических контейнеров для адресной доставки действующих лекарственных веществ, обладающих антибластомной активностью, к очагу патологического процесса.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Изучение эффективности и безопасности адресных систем доставки на основе наночастиц селена при экспериментальном канцерогенезе / **Карьгина И.В.**, Пакина В.А., Шимановский Д.Н., Куторкина Е.А., Блинова Е.В., Мазова К.А., Радаева О.А., Блинов Д.С., Самышина Е.А. // **Вестник «Биомедицина и Социология»**. – 2025. Т.10. №2. – С.72-78.

2. Противоопухолевая активность и безопасность нового производного бензоксаинона / Иксанова Е.З., Дерябина О.Н., Тумутолова О.М., Богословская Е.В., Пакина В.А., Толстов М.В., **Карьгина И.В.**, Самышина Е.А // **Вестник «Биомедицина и Социология»**. – 2025. Т.10. №3. – С.64-72

3. An effective way for targeting egfr-mediated carcinogenesis: an in vitro study / Pakina V.A., Iksanova E.Z., Shikh E.V., Tumutolova O.M., Arutiunian K.K., **Kargina I.V.**, Blinov K.D., Pilgaev F.P., Epishkina A.A., Blinov D.S., Grebenkin E.V., Blinova E.V. // **Research Results in Pharmacology**. 2024. Т. 10. № 2. С. 17-26. [Scopus]

4. Динамика патоморфологических изменений в тканях паренхиматозных органов у крыс в условиях экспериментальной гепатомы Зайдела на фоне применения доксорубина и нанодоксорубина / **Карьгина И.В.**, Медвежонков В.Ю., Плотникова Н.А., Дерябина О.Н., Чаиркина Н.В. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2018. № 1 (45). С. 5-17

5. Сравнительная оценка биохимических показателей крови и изменений со стороны внутренних органов под влиянием доксорубина и наноструктурированного доксорубина в условии

перевиваемого канцерогенеза (экспериментальная асцитная гепатома зайдела) / Чаиркин И.Н., Дерябина О.Н., Чаиркина Н.В., **Карьгина И.В.**, Медвежонков В.Ю., Стрижков А.Е., Булыгин К.В. // Сеченовский вестник. 2018. № 2. С. 33-37.

6. Исследование продолжительности жизни крыс под влиянием доксорубина и нанодоксорубина в условиях экспериментальной гепатомы зайдела / Медвежонков В.Ю., **Карьгина И.В.**, Плотникова Н.А., Пятаев Н.А. // Российский биотерапевтический журнал. 2017. Т. 16. № 5. С. 51-52.

7. Влияние доксорубина и нанодоксорубина на продолжительность жизни крыс в условиях экспериментальной гепатомы зайдела // **Карьгина И.В.**, Медвежонков В.Ю., Плотникова Н.А., Пятаев Н.А. Огарёв-Online. 2017. № 7 (96). С. 6.

8. Synthesis and investigation of the specific activity of the dna-doxorubicin conjugates / Kokorev A.V., Kotlyarov A.A., Zaborovskiy A.V., Gurevich K.G., Balykova L.A., Malkina M.A., **Kargina I.V.**, Gromova E.V., Medvezhonkov V.Y., Shchukin S.A., Pyataev N.A. // 1st International Symposium Physics, Engineering and Technologies for Bio-Medicine. electronic collection. «Journal of Physics: Conference Series» - 2017. - С. 012026.

9. Изучение процессов ранозаживления на фоне экспериментального канцерогенеза при местном применении наночастиц церия и производного дигидроакридина / Шимановский Д. Н., Блинов К. Д., Тимошкин С. П., Струц И. С., Сорокваша И. Н., **Карьгина И. В.**, Куторкина Е. А., Иксанов Е.З.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. Т.24 (6S). – С.140

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЗНО – злокачественные новообразования	BCL-xL – В-клеточная лимфома-экстра большая
ИЛ – интерлейкины	CASP-1, 3, 12 – каспаза 1, 3, 12
ЛД – летальная доза	EGF – эпидермальный фактор роста
МТТ – тест с триметилтетразолием хлоридом	EGFR – рецептор эпидермального фактора роста
НЧС – наночастицы селена	IC <sub>50</sub> – среднеподавляющая концентрация
ПЭМ – позитронно-эмиссионная микроскопия	TNF $\alpha$ – фактор некроза опухоли
ЭР – эндоплазматический ретикулум	TGF $\beta$ – трансформирующий фактор роста бета
BCL-2 – регулятор апоптоза Bcl-2	