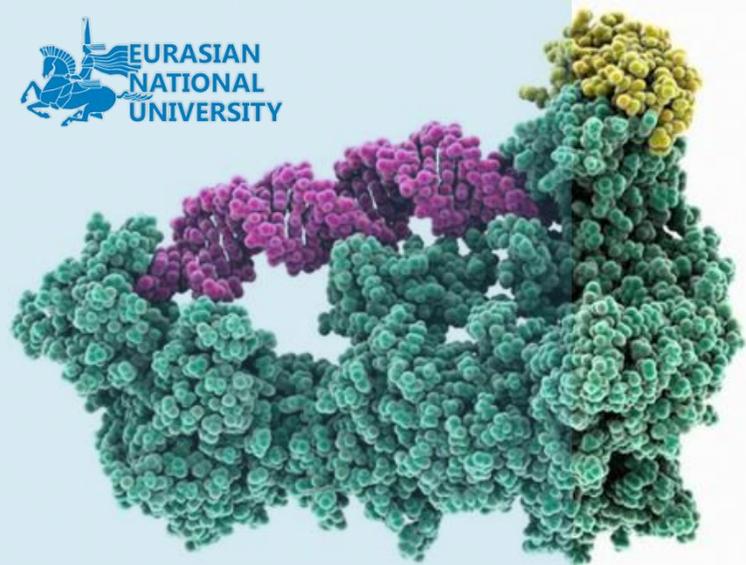


ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ МИНИСТРЛІГІ
МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ



Л. Н. ГУМИЛЕВА АТЫНДАҒЫ
ЕУРАЗИЯ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ

ЕВРАЗИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Л. Н. ГУМИЛЕВА

АСТАНА, ҚАЗАҚСТАН
14 СӘУІР 2023 ЖЫЛ

АСТАНА, КАЗАХСТАН
14 АПРЕЛЯ 2023 ГОД

"ОМАРОВ ОҚУЛАРЫ: ХХІ
ҒАСЫРДЫҢ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ
БИОТЕХНОЛОГИЯСЫ" АТТЫ
ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ
ФОРУМНЫҢ БАЯНДАМАЛАР
ЖИНАҒЫ

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ
МЕЖДУНАРОДНОГО НАУЧНОГО
ФОРУМА "ОМАРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ:
БИОЛОГИЯ И БИОТЕХНОЛОГИЯ
ХХІ ВЕКА"

УДК 57 (063)
ББК 28.0
Ж 66

Жалпы редакцияны басқарған т.ғ.д., профессор Е.Б. Сыдықов
Под редакцией д.и.н., профессора Е.Б. Сыдыкова

Редакция алқасы:
Редакционная коллегия:

Ж.К. Масалимов, А.Б. Курманбаева, А.Ж. Акбасова, С.Б. Жангазин, Н.Н. Иқсат.

«Омаров оқулары: ХХІ ғасыр биология және биотехнологиясы» халықаралық ғылыми форумының баяндамалар жинағы. – Астана: Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, 2023. – 298 б., қазақша, орысша, ағылшынша.

Сборник материалов международного научного форума «Омаровские чтения: Биология и биотехнология ХХІ века». – Астана. Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, 2023. – 298 с., казахский, русский, английский.

ISBN 978-601-337-847-3

Жинақ «Омаров оқулары: ХХІ ғасыр биология және биотехнологиясы» атты халықаралық ғылыми форумына қатысушылардың баяндамаларымен құрастырылған. Бұл басылымда биология, биотехнология, молекулалық биология және генетиканың маңызды мәселелері қарастырылған. Жинақ ғылыми қызметкерлерге, PhD докторанттарға, магистранттарға, сәйкес мамандықтағы студенттерге арналған.

Сборник составлен по материалам, представленным участниками международного научного форума «Омаровские чтения: Биология и биотехнология ХХІ века». Издание освещает актуальные вопросы биологии, биотехнологии, молекулярной биологии и генетики. Сборник рассчитан на научных работников, PhD докторантов, магистрантов, студентов соответствующих специальностей.



УДК 57
ББК 28
О-58

©Коллектив авторов, 2023
©Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, 2023

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНОВЫХ ЧАСТИЦ

Құрманғали Диана Есқазықызы, Шапекова Нэйля Лукпановна
Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана,
Казахстан
d.qurmangali@gmail.com

В последние два десятилетия повышенное внимание уделяется уникальным свойствам и применению нанотехнологий для доставки лекарств, косметики, тканей, очистки воды и упаковки пищевых продуктов. Применение наночастиц в медицине быстро развивается, что требует тщательного изучения токсичности перед клиническим применением[1]. Наночастицы на основе хитозана имеют много преимуществ для доставки противоопухолевых препаратов[2]. В целом, многочисленные исследования показали захватывающую противоопухолевую эффективность наночастиц на основе хитозана в последние годы[3-4].

Наночастицы хитозана

В последние годы хитозан привлек значительное внимание в качестве материала-носителя лекарственных средств, это связано с его биосовместимостью и биоразлагаемостью, а также с простыми и мягкими методами приготовления наночастиц[2,4]. Хитозан обладает способностью электростатически взаимодействовать отрицательно заряженными молекулами, такими как клетки, наночастицы, липиды, лекарства и полимеры, благодаря функциональным аминогруппам на поверхности молекулы[3].

В зависимости от способа получения наночастицы можно разделить на три категории: самособирающиеся наночастицы, сшитые ионами наночастицы и полиэлектролитные комплексы. Их структуры изображены на рис. 1.

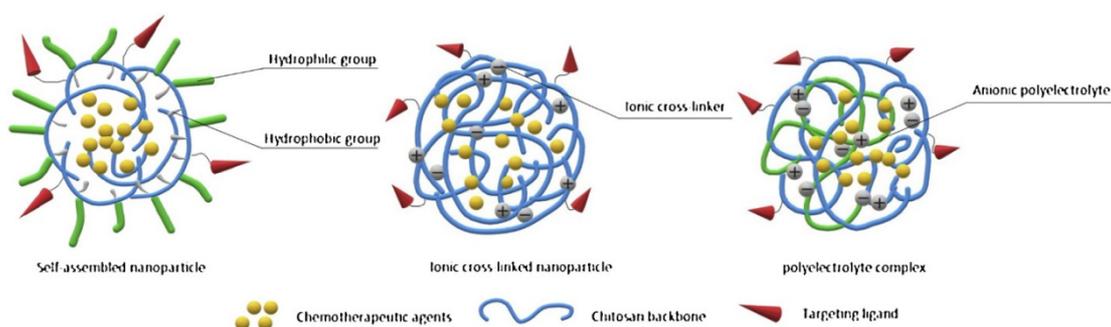


Рисунок 1 - Структуры самоорганизующейся наночастицы, сшитой ионной наночастицы и полиэлектролитного комплекса [4].

Самособирающиеся наночастицы

Самособирающиеся наночастицы имеют мицеллоподобную структуру с гидрофобным внутренним ядром и гидрофильной внешней оболочкой, которые образованы амфифильными производными хитозана (рис. 1). В водной фазе гидрофобные цепи спонтанно агрегировались вместе, образуя резервуар как для растворимых, так и для труднорастворимых лекарств, а гидрофильные цепи служили оболочкой, окружающей ядро, подвергающееся воздействию водной фазы[3-4].

Гидрофобно модифицированный гликольхитозан является одним из наиболее часто используемых производных для изготовления самособирающихся наночастиц[5].

Амфифильные сополимеры с привитым хитозаном также были исследованы для изготовления самособирающихся наночастиц. Сяо и др. синтезировали амфифильный сополимер гексаноил-хитозан-ПЭГ, который использовали для покрытия наночастиц оксида железа, загруженных паклитакселом и привитых хлортоксеном, для адресной доставки паклитаксела в клетки глиобластомы[6].

Наночастицы, полученные методами ионного сшивания

Наночастицы хитозана могут быть получены методами ионного сшивания[4]. Этот метод заключается в ионном сшивании путем самосборки хитозана или производных хитозана и противоположно заряженных макромолекул или путем добавления низкомолекулярного анионного сшивающего агента, такого как триполифосфат (ТФП), сульфат натрия или циклодекстрин (ЦД)[5,7]. Благодаря своим превосходным свойствам и способности образовывать гели за счет ионных взаимодействий в присутствии различных агентов, ТФФ часто используется для получения наночастиц хитозана. Ионное взаимодействие может контролироваться плотностью заряда ТФФ и хитозана, которая зависит от рН раствора[8]. Комплексообразование между полимерами на основе хитозана и противоположно заряженными макромолекулами может быть использовано для получения микро/наночастиц, подходящих для доставки лекарств[9].

Полиэлектролитные комплексы

Наночастицы полиэлектролитного комплекса на основе хитозана также образуются за счет электростатических взаимодействий[6]. После смешивания хитозана с отрицательно заряженными полиэлектролитами в растворе полимерные цепи взаимодействуют друг с другом, образуя прочные[4,7], но обратимые электростатические сети без использования сшивающих агентов (рис. 1). Весь процесс также легок, прост и позволяет избежать использования токсичных реагентов. Сообщалось, что различные полианионы образуют наночастицы полиэлектролитного комплекса с хитозаном, включая альгинат, каррагинан, пектин, полиакриловую кислоту и т.д.[10]. Стокке и др. исследовали факторы, влияющие на физико-химические свойства полиэлектролитных комплексов, образованных хитозаном и альгинатом[11]. Коэффициент чистого заряда и молекулярная масса полимеров были наиболее важными параметрами, которые влияли на размер и рН полученных комплексов[8,10].

Хитозан в сочетании с липосомами

Липосомы представляют собой небольшие искусственные пузырьки сферической формы, состоящие из одного или нескольких бислоев фосфолипидов[11]. Фосфолипиды могут быть получены из природных соединений, таких как соя и яйцо, или тканей крупного рогатого скота, или они могут быть синтетическими[9]. Свойства липосом зависят от липидных компонентов. Таким образом, могут быть созданы такие качества, как заряд, проницаемость и стабильность[12]. Липосомы обладают способностью инкапсулировать как гидрофильные, так и гидрофобные вещества благодаря своему уникальному составу как с гидрофильными, так и с гидрофобными частями[12-13]. Хитозан может спонтанно взаимодействовать с отрицательно заряженными липосомами благодаря функциональным аминогруппам в молекуле хитозана и таким образом покрывать липосомы[7,11].

Таблица 1 - Данные о наночастицах хитозана в сочетании с липосомами, основные выводы [1,4].

Chitosan characteristics	Nanoparticle composition	Active ingredient	Cell line/species	Toxicity assay	Cytotoxicity results	References
Chitosan low MW	Chitosan/lipid	Cisplatin	A2780 cells	Cell Titer Blue assay	Unloaded NPs showed approximately 100% cell viability up to 6.2 µg/ml.	Khan et al. (2019)
Chitosan hydrochloride	Chitosan/SoyPC/EggPG		TR146 cell line	MTS/PMS assay	NPs reduced cell viability of proliferating cells to approximately 10% viability, the cell viability of the stratified cells was around 40%.	Klemetsrud et al. (2018)
Chitosan MW 3.1 × 10 ⁵ DDA 83%	Chitosan/SoyaPC/EggPG		HT29-MTX cell-line	MTT assay Permeation of paracellular marker	NPs showed high degree of biocompatibility and low toxicity in both confluent monolayer and cells in exponential growth.	Adamczak et al. (2016)
Chitosan 80kD DDA 80%	Chitosan/DOPG/DOPE	Anti-caries DNA vaccine (pGJA-P/VAX)	RAW 264.7 cells Female Balb/c mice	MTT assay Fluorescence imaging	DNA-loaded NPs showed >70% cell viability for concentrations up to 60 µg/ml.	Chen et al. (2013a)
Chitosan hydrochloride	Chitosan/TPP Chitosan/TPP/DSPC/DPPS/CHOL Chitosan/TPP/DSPC/CHOL Chitosan/TPP/DPPS/CHOL		IOBA-NHC cells Female albino New Zealand Rabbit eyeball and lid tissues	XXT assay Macroscopic Histology Cytology	Chitosan NPs showed cell viability >70% for all concentrations (0.25, 0.5, and 1 mg/ml) and incubation times (15, 30 and 60 min), except for 1 mg/ml at 15 min (recovery after 15 min). All liposome-chitosan-NPs showed higher cell viability than chitosan NPs. Chitosan NPs and liposomes-chitosan NPs both showed good tolerance <i>in vivo</i> .	Diebold et al. (2007)

Было выявлено пять работ, касающихся цитотоксичности липосом в сочетании с хитозаном; три исследования *in vitro* (Adamczak et al., 2016; Klemetsrud et al., 2018; Khan et al., 2019) и два исследования *in vivo*. Исследования цитотоксичности наночастиц с липосомами и хитозаном представлены в таблице 1. Во всех исследованиях использовались разные клеточные линии и подопытные животные. В одной из работ Клеметсруда и др. была продемонстрирована 10% жизнеспособность клеток после инкубации с липосомами, покрытыми хитозаном [9,14]. В остальных четырех статьях был сделан вывод о низкой токсичности, высокой степени биосовместимости и хорошей переносимости. Таким образом, результаты жизнеспособности клеток могут отражать концентрацию хитозана и количество потенциально свободного хитозана, а не токсичность липосом, покрытых хитозаном [7,15].

Два исследования показали некоторое снижение жизнеспособности клеток после инкубации с наночастицами хитозана. В нескольких работах показано, что хитозан в форме наночастиц менее цитотоксичен, чем хитозан в свободной форме. Активный ингредиент (клотримазол и гидрохлоротиазид) также показал меньшую цитотоксичность при включении в наночастицы хитозана.

Список использованной литературы:

1. Frigaard, J., Jensen, J. L., Galtung, H. K., & Hiorth, M. (2022). The Potential of Chitosan in Nanomedicine: An Overview of the Cytotoxicity of Chitosan Based Nanoparticles. *Frontiers in pharmacology*, 13, 880377. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.880377>
2. Zhang, E., Xing, R., Liu, S., Qin, Y., Li, K., & Li, P. (2019). Advances in chitosan-based nanoparticles for oncotherapy. *Carbohydrate polymers*, 222, 115004. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115004>
3. Matalqah, S. M., Aiedeh, K., Mhaidat, N. M., Alzoubi, K. H., Bustanji, Y., & Hamad, I. (2020). Chitosan Nanoparticles as a Novel Drug Delivery System: A Review Article. *Current drug targets*, 21(15), 1613–1624. <https://doi.org/10.2174/1389450121666200711172536>

4. Zhang, E., Xing, R., Liu, S., Qin, Y., Li, K., & Li, P. (2019). Advances in chitosan-based nanoparticles for oncotherapy. *Carbohydrate polymers*, 222, 115004. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115004>
5. Shoueir, K. R., El-Desouky, N., Rashad, M. M., Ahmed, M. K., Janowska, I., & El-Kemary, M. (2021). Chitosan based-nanoparticles and nanocapsules: Overview, physicochemical features, applications of a nanofibrous scaffold, and bioprinting. *International journal of biological macromolecules*, 167, 1176–1197. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.072>
6. Choukaife, H., Seyam, S., Alallam, B., Doolaanea, A. A., & Alfatama, M. (2022). Current Advances in Chitosan Nanoparticles Based Oral Drug Delivery for Colorectal Cancer Treatment. *International journal of nanomedicine*, 17, 3933–3966. <https://doi.org/10.2147/IJN.S375229>
7. Li, Y. J., Wu, J. Y., Liu, J., Xu, W., Qiu, X., Huang, S., Hu, X. B., & Xiang, D. X. (2021). Artificial exosomes for translational nanomedicine. *Journal of nanobiotechnology*, 19(1), 242. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-00986-2>
8. Li, L., He, D., Guo, Q., Zhang, Z., Ru, D., Wang, L., Gong, K., Liu, F., Duan, Y., & Li, H. (2022). Exosome-liposome hybrid nanoparticle codelivery of TP and miR497 conspicuously overcomes chemoresistant ovarian cancer. *Journal of nanobiotechnology*, 20(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01264-5>
9. Rahim, M. A., Jan, N., Khan, S., Shah, H., Madni, A., Khan, A., Jabar, A., Khan, S., Elhissi, A., Hussain, Z., Aziz, H. C., Sohail, M., Khan, M., & Thu, H. E. (2021). Recent Advancements in Stimuli Responsive Drug Delivery Platforms for Active and Passive Cancer Targeting. *Cancers*, 13(4), 670. <https://doi.org/10.3390/cancers13040670>
10. Shoueir, K. R., El-Desouky, N., Rashad, M. M., Ahmed, M. K., Janowska, I., & El-Kemary, M. (2021). Chitosan based-nanoparticles and nanocapsules: Overview, physicochemical features, applications of a nanofibrous scaffold, and bioprinting. *International journal of biological macromolecules*, 167, 1176–1197. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.072>
11. Rizeq, B. R., Younes, N. N., Rasool, K., & Nasrallah, G. K. (2019). Synthesis, Bioapplications, and Toxicity Evaluation of Chitosan-Based Nanoparticles. *International journal of molecular sciences*, 20(22), 5776. <https://doi.org/10.3390/ijms20225776>
12. Rahim, M. A., Jan, N., Khan, S., Shah, H., Madni, A., Khan, A., Jabar, A., Khan, S., Elhissi, A., Hussain, Z., Aziz, H. C., Sohail, M., Khan, M., & Thu, H. E. (2021). Recent Advancements in Stimuli Responsive Drug Delivery Platforms for Active and Passive Cancer Targeting. *Cancers*, 13(4), 670. <https://doi.org/10.3390/cancers13040670>
13. Liu, A., Yang, G., Liu, Y., & Liu, T. (2022). Research progress in membrane fusion-based hybrid exosomes for drug delivery systems. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 10, 939441. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.939441> (table)
14. Zhang, X., Yang, X., Ji, J., Liu, A., & Zhai, G. (2016). Tumor targeting strategies for chitosan-based nanoparticles. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 148, 460–473. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.09.020>
15. Ghaz-Jahanian, M. A., Abbaspour-Aghdam, F., Anarjan, N., Berenjian, A., & Jafarizadeh-Malmiri, H. (2015). Application of chitosan-based nanocarriers in tumor-targeted drug delivery. *Molecular biotechnology*, 57(3), 201–218. <https://doi.org/10.1007/s12033-014-9816-3>