

2-ая МЕЖДУНАРОДНАЯ ШКОЛА  
«НАНОМАТЕРИАЛЫ И НАНОТЕХНОЛОГИИ В ЖИВЫХ  
СИСТЕМАХ. БЕЗОПАСНОСТЬ И НАНОМЕДИЦИНА»

19–24 СЕНТЯБРЯ 2011 г.

Пансионат «Заря», Московская область



**RUSNANO**

FUND FOR INFRASTRUCTURE  
AND EDUCATIONAL PROGRAMS



Lomonosov

Moscow State University

2nd INTERNATIONAL SCHOOL  
«NANOMATERIALS AND NANOTECHNOLOGIES IN  
LIVING SYSTEMS. SAFETY AND NANOMEDICINE»

SEPTEMBER 19–24, 2011

Hotel «Zarya», Moscow region, Russia

Генеральный спонсор  
General Sponsor







## **СОДЕРЖАНИЕ**

Общая информация о школе	4
Информация об организаторах	6
Программа школы	7
Тезисы лекций и докладов	19
Тезисы стендовых докладов	63
Информация об участниках выставки	199

## **TABLE OF CONTENTS (turn to page 105 for the English version)**

General information about the School	107
Information on organizers	109
Program of the School	110
Abstracts of lectures and oral presentations	121
Abstracts of poster presentations	162
Information on exhibitors	199



## ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ О 2-ОЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ ШКОЛЕ «НАНОМАТЕРИАЛЫ И НАНОТЕХНОЛОГИИ В ЖИВЫХ СИСТЕМАХ. БЕЗОПАСНОСТЬ И НАНОМЕДИЦИНА»

### Организаторы

ФОНД ИНФРАСТРУКТУРНЫХ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА

### При участии

ООО «МЕТРОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР РОСНАНО»

ЗАО «МОСКОВСКИЙ ЦЕНТР ТРАНСФЕРА ТЕХНОЛОГИЙ»

ООО «ИННОВАЦИИ И ВЫСОКИЕ ТЕХНОЛОГИИ МГУ»

### Цель школы

- развитие междисциплинарных компетенций специалистов организаций, выполняющих работы в области медицинских применений нанотехнологий и работы в области обеспечения безопасности нанотехнологий и продукции nanoиндустрии;
- ориентация деятельности исследовательских организаций на потребности компаний nanoиндустрии в сфере обеспечения безопасности;
- выработка оптимальных подходов по оценке и управлению рисками при производстве и использовании наноматериалов и содержащих их продуктов.

### Тематика школы

1. Получение и характеристика наноматериалов, применяемых в медицинских разработках и исследованиях по обеспечению безопасности.
  - Синтез и функционализация наноматериалов.
  - Методы характеристики наноматериалов.
  - Стандартные образцы наноматериалов: области применения, разработка и аттестация.
2. Обеспечение безопасности наноматериалов и нанотехнологий.
  - Токсикология наноматериалов: пути проникновения в организм, методы детектирования и оценка токсичности.
  - Детектирование наноматериалов в окружающей среде, продуктах питания, промышленных товарах.
  - Оценка и управление рисками при производстве и использовании наноматериалов.
3. Наномедицина – проблемы и перспективы.
  - Адресная доставка лекарств и других терапевтических агентов с применением наноматериалов.
  - Диагностика в медицине с применением нанобъектов.
  - Регенеративная медицина.



## ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Свинаренко А.Г.	сопредседатель Фонд инфраструктурных и образовательных программ
Хохлов А.Р.	сопредседатель Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
Скрябин К.Г.	сопредседатель Центр «Биоинженерия» РАН
Бушманов А.Ю.	ФГУ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Дятлов И.А.	Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии
Иванов В.В.	Метрологический центр РОСНАНО
Кабанов А.В.	Центр наномедицины университета Небраски, США
Калюжный С.В.	ОАО «РОСНАНО»
Качак В.В.	Министерство образования и науки РФ
Клячко Н.Л.	Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
Лахов В.М.	Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии
Марквичева Е.А.	Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
Плутенко А.Д.	Фонд инфраструктурных и образовательных программ
Попов В.О.	Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН
Ткачук Ю.Г.	Фонд инфраструктурных и образовательных программ
Тутельян В.А.	НИИ питания РАМН
Шпичко О.Ю.	ОАО «РОСНАНО»
Сымон А.В.	Метрологический центр РОСНАНО
Осипова Т.А.	секретарь Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
Сухарев В.С.	секретарь Метрологический центр РОСНАНО



## ФОНД ИНФРАСТРУКТУРНЫХ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ

Фонд инфраструктурных и образовательных программ, созданный в марте 2011 года в результате реорганизации государственной корпорации «Российская корпорация нанотехнологий», выполняет задачи корпорации по созданию нанотехнологической инфраструктуры и реализации образовательных программ. Фонд инфраструктурных и образовательных программ создан на основании Федерального закона «О реорганизации Российской корпорации нанотехнологий» от 27.07.2010 № 211-ФЗ

### Основные цели и задачи

- Содействие развитию в Российской Федерации современной инновационной инфраструктуры в сфере нанотехнологий, механизмов и инструментов для реализации потенциала nanoиндустрии.
- Содействие развитию в Российской Федерации современного кадрового потенциала nanoиндустрии, в том числе образовательных программ.

В своей деятельности Фонд оказывает содействие реализации государственной политики в сфере нанотехнологий.

### Основные направления деятельности

Для содействия развитию в Российской Федерации инновационной инфраструктуры в сфере нанотехнологий Фонд:

- осуществляет разработку и реализацию инфраструктурных проектов и программ в сфере nanoиндустрии;
- осуществляет содействие, разработку и реализацию программ стимулирования спроса;
- реализует мероприятия и организует проведение работ по стандартизации, сертификации, метрологическому обеспечению, содействию обеспечению безопасности продукции nanoиндустрии;
- содействует формированию системы статистического мониторинга;
- осуществляет мероприятия и организует проведение работ в сфере научного прогнозирования и разработки дорожных карт;
- осуществляет разработку и реализацию мероприятий по популяризации нанотехнологий;
- содействует развитию институциональных и законодательных основ инновационной экономики в Российской Федерации;
- оказывает содействие в создании, развитии и поддержании площадок для обмена опытом, развития сотрудничества, трансфера технологий в nanoиндустрии.

Для содействия развитию в Российской Федерации современного кадрового потенциала nanoиндустрии Фонд:

- разрабатывает и содействует реализации комплекса образовательных программ профессиональной подготовки и переподготовки кадров;
- оказывает содействие формированию рынка квалифицированных специалистов, в том числе посредством разработки профессиональных стандартов и создания условий для развития системы общественно-профессиональной аккредитации образовательных программ.

## МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА (МГУ)

МГУ является крупнейшим классическим университетом Российской Федерации, особо ценным объектом культурного наследия народов России. Он осуществляет подготовку студентов на 39 факультетах по 128 направлениям и специальностям, аспирантов и докторантов на 28 факультетах по 18 отраслям наук и 168 научным специальностям, которые охватывают практически весь спектр современного университетского образования. В настоящее время в МГУ обучается более 40 тысяч студентов, аспирантов, докторантов, а также специалистов в системе повышения квалификации. Кроме того, около 10 тысяч школьников занимаются при МГУ. Научная работа и преподавание ведутся в музеях, на учебно-научных базах практики, в экспедициях, на научно-исследовательских судах, в центрах повышения квалификации.

МГУ — ведущий научный центр страны, в составе которого сформировались крупные научные школы, работали и работают нобелевские лауреаты, лауреаты Ленинской премии, Государственных премий СССР и России. Из 18 лауреатов Нобелевской премии наших соотечественников 11 являлись выпускниками или профессорами Московского университета. 12% всех открытий, зарегистрированных в СССР, принадлежат ученым МГУ. Их труд отмечен 60 Ленинскими премиями, 120 Государственными премиями СССР. За последние 10 лет более 40 работ ученых МГУ удостоены Государственной премии Российской Федерации.

Учебный процесс и научную работу в МГУ обеспечивает уникальный коллектив преподавателей и ученых. Это — 2,5 тысячи докторов и почти 6 тысяч кандидатов наук, около 5 тысяч профессорско-преподавательского состава. В Московском университете работает более 300 академиков и член-корреспондентов РАН и отраслевых академий. В университетской фундаментальной и прикладной науке занято 4,5 тысячи научных работников, ведущих в настоящее время исследования по более 350 приоритетным научным направлениям и программам.

В структуре Московского университета на сегодняшний день 39 факультетов, 15 научно-исследовательских институтов, 4 музея, 5 филиалов, около 380 кафедр, Научный парк, Ботанический сад, Научная библиотека, имеющая фонд в 9 млн томов, издательство, типография, Культурный центр, школа-интернат, в которой обучается около 300 талантливых ребят со всей России.



ПРОГРАММА 2-ой МЕЖДУНАРОДНОЙ ШКОЛЫ  
«НАНОМАТЕРИАЛЫ И НАНОТЕХНОЛОГИИ В  
ЖИВЫХ СИСТЕМАХ. БЕЗОПАСНОСТЬ И  
НАНОМЕДИЦИНА»

Воскресенье **18 сентября**

---

15.00 - 15.30	Сбор участников школы (Москва, станция метро «Царицыно»)
15.30	Отправление из Москвы заказными автобусами
17.00	Прибытие в пансионат «Заря»
17.00 – 18.30	Регистрация и размещение
19.00 – 20.00	Ужин

---

Понедельник **19 сентября**

---

8.30 – 9.30	Завтрак
9.30 – 10.00	Открытие школы

---

**СЕКЦИЯ: ПОЛУЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ  
НАНОМАТЕРИАЛОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В  
МЕДИЦИНСКИХ РАЗРАБОТКАХ И  
ИССЛЕДОВАНИЯХ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ  
БЕЗОПАСНОСТИ**

**Сессия 1**      **Председатели:**  
проф. Н.Л.Клячко, чл.-корр. РАН В.В.Иванов

---

10.00 – 10.40	<b>Л1.* NANOMEDICINE: CROSSING BIOLOGICAL BARRIERS FOR DRUG DELIVERY</b> <b>Alexander V. Kabanov</b> (Ph.D., Dr. Sci. in Chemistry, Parke-Davis Professor of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Director, Center for Drug Delivery and Nanomedicine, University Of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA)
---------------	--

---

\* **СЕКЦИЯ: НАНОМЕДИЦИНА – ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

---

10.40 – 11.20	<b>Л2. НАНОМАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ</b> <b>Третьяков Юрий Дмитриевич</b> (Академик РАН, профессор, декан факультета наук о материалах, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия)
---------------	---

---

11.20 – 11.40 Кофе-брейк, выставка

---

11.40 – 12.20	<b>Л3. ОДНОСТЕННЫЕ УГЛЕРОДНЫЕ НАНОТРУБКИ – НОВЫЙ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ БИОФИЗИКИ</b> <b>Образцова Елена Дмитриевна</b> (К.ф.-м.н., доцент, зав. лабораторией спектроскопии наноматериалов, Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия)
---------------	---

---

---

12.20 – 13.00	<b>Л4.* GEOMETRICALLY DEFINED NANOCONSTRUCTS: IMPLICATIONS IN BIOLOGICAL FATE AND DRUG DELIVERY</b> <b>Hamid Ghandehari</b> (Ph.D., Professor, University of Utah, USA)
---------------	---

---

13.00 – 13.20 ПРЕЗЕНТАЦИЯ ОБОРУДОВАНИЯ:  
**ТОКЮ ВОЕКІ**

13.30 – 14.30 Обед

**Сессия 2**      **Председатели:**  
Prof. A.V.Kabanov, проф. Ю.И.Головин

---

14.30 – 15.10	<b>Л5. MBICS: MAGNETIC BLOCK IONOMER COMPLEXES FOR DUAL IMAGING AND THERAPEUTICS</b> <b>Judy S. Riffle</b> (PhD, Professor, Macromolecules and Interfaces Institute and the VA-MD School of Veterinary Medicine, Virginia Tech, Blacksburg, VA, USA)
---------------	--

---

---

15.10– 15.50	<b>Л6. ГИПЕРТЕРМИЯ В РАДИОЧАСТОТНОМ МАГНИТНОМ ПОЛЕ: ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПРИЛОЖЕНИЯ</b> <b>Головин Юрий Иванович</b> (Д.-ф.-м.н., профессор, директор Научно-образовательного центра «Нанотехнологии и наноматериалы», Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, Тамбов, Россия)
--------------	--

---

---

15.50 – 16.10	<b>Д7. МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ МЕТАЛЛА: ОТ СИНТЕЗА НОВЫХ МАТЕРИАЛОВ ДО ПРИМЕНЕНИЯ В НАНОБИОТЕХНОЛОГИИ</b> <b>Мажуга Александр Георгиевич</b> (К.х.н., Химический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия)
---------------	---

---



---

16.10 – 16.30	<b>Д8. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ НАНОМАТРИЦ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ</b> <b>Филатова Любовь Юрьевна</b> (К.х.н., химический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва)
16.30 – 17.00	Кофе-брейк, выставка
17.00 – 19.00	<b>КРУГЛЫЙ СТОЛ «ОБРАЗОВАНИЕ ДЛЯ ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»</b> <b>Модераторы:</b> <b>Скрябин Константин Георгиевич</b> (Академик, директор Центра «Биоинженерия», зав. кафедрой биотехнологии МГУ имени М.В. Ломоносова Москва, Россия) <b>Беренфельд Борис Семенович</b> (К.б.н., Президент и Главный исполнительный директор, Международная лаборатория инновационных образовательных технологий) <b>Спикеры:</b> <b>Кирпичников Михаил Петрович</b> (Академик, декан биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, зав. кафедрой Биоинженерии МГУ, Председатель Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации) <b>Яблонскене Наталья Леонидовна</b> (Руководитель отдела образовательных проектов ОАО «РОСНАНО») <b>Леонтович Александр Владимирович</b> (К.псх.н., зам. директора МГДД(Ю)Т, Председатель ООД "Исследователь", Председатель юношеских чтений им. В.И.Вернадского) <b>Ловягин Сергей Александрович</b> (К.п.н., учитель физики, заслуженный учитель России, директор Центра профориентации и профильного обучения «Полигон Про», Москва) <b>Семенов Алексей Львович</b> (Член-корр. РАН, академик РАО, Ректор Московского института открытого образования) <b>Уваров Александр Юрьевич</b> (Д.п.н., главный научный сотрудник, Федеральный институт развития образования, консультант Microsoft, Россия по вопросам школьного образования)
19.00 – 20.00	Ужин

---

Вторник

**20 сентября**

---

9.00 – 9.50	Завтрак
<b>Сессия 3</b>	<b>Председатели:</b> <b>проф. М.И.Штильман, проф. В.И.Тишков</b>
9.50 – 10.30	<b>Л9. ТАРГЕТНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ НА НОСИТЕЛЕ СО СТРУКТУРОЙ “МАГНИТНОЕ ЯДРО-УГЛЕРОДНАЯ ОБОЛОЧКА”</b> <b>Ермаков Анатолий Егорович</b> (Д.ф.-м.н., профессор, зав. лабораторией., Институт физики металлов УрО РАН, Екатеринбург, Россия)
10.30 – 10.50	<b>Д10. АГРЕГАТЫ АМФИФИЛЬНЫХ ПОЛИМЕРОВ - ВАЖНАЯ ГРУППА НАНОРАЗМЕРНЫХ СИСТЕМ</b> <b>Штильман Михаил Исаакович</b> (Д.х.н., профессор, руководитель Учебно-научного центра «Биоматериалы», Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева, Москва, Россия)
10.50 – 11.10	<b>Д11. БЕЛКОВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ ФЕРМЕНТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФАРМАЦЕВТИКИ</b> <b>Тишков Владимир Иванович</b> (Д.х.н., профессор, химический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия)
11.10 – 11.20	ПРЕЗЕНТАЦИЯ ОБОРУДОВАНИЯ: <b>TSE-Systems</b>
11.20 – 11.40	Кофе-брейк, выставка
11.40 – 12.20	<b>Л12. ПОВЕРХНОСТНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ</b> <b>Постников Павел Сергеевич</b> (К.х.н., зам. зав. кафедрой биотехнологии и органической химии, Томский политехнический университет, Томск, Россия)
12.20 – 12.40	<b>Д13. РАЗРАБОТКА СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ</b> <b>Левин Александр Давидович</b> (Д.т.н., ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт оптико-физических измерений», Москва, Россия)
12.40 – 13.00	<b>Д14. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НАНОАЛМАЗОВ ДЕТОНАЦИОННОГО СИНТЕЗА, ПОЛУЧЕННЫХ РАЗНЫМИ ПРОИЗВОДИТЕЛЯМИ</b> <b>Ивашевская Светлана Николаевна</b> (К.ф.-м.н., Институт геологии Карельского научного центра, Петрозаводск, Россия)

---





---

13.00 – 13.20	<b>Д15.</b> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ ДЛЯ ХАРАКТЕРИЗАЦИИ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА <b>Курек Денис Вячеславович</b> (К.х.н., Центр «Биоинженерия» РАН, Москва, Россия)
13.20 – 13.40	<b>Д16.</b> ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА NTA (NANOPARTICLE TRACKING ANALYSIS) ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ НАНОБИООБЪЕКТОВ, ПРОЦЕССОВ АГРЕГАЦИИ БЕЛКОВ, А ТАКЖЕ ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИЗАЦИИ НАНОЧАСТИЦ <b>Евтушенко Евгений Геннадиевич</b> (Химический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия)
13.40 – 14.30	Обед
<b>Сессия 4</b>	<b>Председатели:</b> <b>д.т.н. Г.Г.Левин, д.м.н. В.Ю.Усов</b>
14.30 – 15.10	<b>Л17.*</b> ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НАНОПРЕПАРАТОВ В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ <b>Усов Владимир Юрьевич</b> (Д.м.н., Руководитель лаборатории томографии, ГУ НИИ Кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск, Россия)
15.10 – 15.30	<b>Д18.</b> НАНОКОМПОЗИТНЫЕ ПОКРЫТИЯ И МИКРОКАПСУЛЫ: СОЗДАНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ БИОМЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ <b>Горин Дмитрий Александрович</b> (Д.х.н., Факультет нано- и биомедицинских технологий, Саратовский государственный университет, Саратов, Россия)
15.30 – 15.50	<b>Д19.</b> ВОДНЫЕ СИСТЕМЫ С УГЛЕРОДНЫМИ НАНОТРУБАМИ: ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И МЕТОДЫ ХАРАКТЕРИЗАЦИИ <b>Королович Владимир Феликсович</b> (Физический факультет, Киевский национальный университет имени Т. Шевченко, Киев, Украина)
15.50 – 19.00	<b>Стендовая сессия</b>
19.00 – 20.00	Ужин

---

Среда

# 21 сентября

---

8.30 – 9.30	Завтрак
9.10 – 9.50	NIKON SUPER RESOLUTION MICROSCOPE RESEARCH SYSTEMS <b>Peter Drent</b> (Ph.D., General Manager, Nikon Instruments Europe BV)
<b>СЕКЦИЯ: ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ НАНОМАТЕРИАЛОВ И НАНОТЕХНОЛОГИЙ</b>	
<b>Сессия 5</b>	<b>Председатели:</b> <b>проф. Г.Т. Гурия, проф. А.Е. Ермаков</b>
10.00 – 10.40	<b>Л20.</b> MEASURING NANOPARTICLES IN COMPLEX MATRICES <b>Hans J.P. Marvin</b> (Dr, RIKILT – Institute of Food Safety, Netherlands )
10.40 – 11.20	<b>Л21.</b> REDOX ADVENTURES OF CARBON NANOTUBES: FROM OXIDATIVE LIPIDOMICS TO BIODEGRADATION <b>Valerian E. Kagan</b> (PhD, DSc., Professor, Vice-Chairman, Director, University of Pittsburgh, Graduate School of Public Health, Department of Environmental Health, Center for Free Radical and Antioxidant Health, USA)
11.20 – 11.40	Кофе-брейк, выставка
11.40 – 12.00	<b>Д22.</b> КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КОНТАКТА НАНОЧАСТИЦ С ЖИВЫМИ ОБЪЕКТАМИ НА ПРИМЕРЕ ДОМОВОЙ МЫШИ <b>Попик Василий Михайлович</b> (К.ф.-м.н., Институт ядерной физики СО РАН, Новосибирск, Россия)
12.00 – 12.20	<b>Д23.</b> ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННО ВВОДИМЫХ НАНОЧАСТИЦ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У КРЫС <b>Лобач Анатолий Степанович</b> (К.х.н., Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия)
12.20 – 12.40	<b>Д24.</b> ДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ЦЕЛОСТНОСТЬ ГАМЕТИЧЕСКОГО ДНП-КОМПЛЕКСА У САМЦОВ МЫШЕЙ <b>Павлюченкова Светлана Михайловна</b> (Биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия)

---

\* **СЕКЦИЯ: НАНОМЕДИЦИНА – ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ**



---

12.40 – 13.00 **Д25. БАКТЕРИЦИДНЫЕ СВОЙСТВА НАНОПЛЁНОК**  
**Плескова Светлана Николаевна**  
(Профессор, Нижегородский государственный университет, Нижний Новгород, Россия)

---

13.00 – 13.20 **Д26. ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПАСНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ НАНОМАТЕРИАЛОВ**  
**Сопова Евгения Андреевна**  
(Российская медицинская академия последипломного образования, Москва)

---

13.30 – 14.30 Обед

---

**Сессия 6** **Председатели:**  
**Dr. Christian Grandfils, Prof. V.R.Muzykantov**

---

14.30 – 15.10 **Л27.\*\* CELL RESPONSE TO NANOTOPOGRAPHICAL CUES: RELEVANCE TO REGENERATIVE MEDICINE AND NONVIRAL GENE TRANSFER**  
**Kam W. Leong**  
(Ph.D., Professor, Duke University, USA)

---

15.10 – 15.50 **Л28.\* POLYMER NANOCOMPOSITES FOR BIOMEDICAL APPLICATION**  
**Rainer Frank Jordan**  
(Dr., Professor, Chair of Macromolecular Chemistry, TU Dresden, Germany)

---

15.50 – 16.10 **Д29. ФИТОТОКСИЧНОСТЬ И ПРОНИКНОВЕНИЕ В ТКАНИ РАСТЕНИЙ МНОГОСТЕННЫХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК**  
**Гусев Александр Анатольевич**  
(К.с.-х.н., руководитель Центра медицинской экологии и нанотоксикологии, Тамбовский государственный университет, Тамбов, Россия)

---

16.10 – 16.30 **Д30. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ АЛМАЗА С КОМПОНЕНТАМИ КРОВИ IN VITRO И ИХ ВЛИЯНИЕ НА МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ**  
**Приезжев Александр Васильевич**  
(К.ф.-м.н., доцент, Физический факультет, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия)

---

16.30 – 17.00 Кофе-брейк, выставка

---

---

17.00 – 17.40 **Л31.\*\* TARGETED NANOCARRIERS FOR DELIVERY OF DRUGS INTO THE VASCULAR ENDOTHELIUM**

**Vladimir R. Muzykantov**

(MD, PhD., Professor of Pharmacology and Medicine, Vice-Chair of Department of Pharmacology, Director of Center for Translational Targeted Therapeutics and Nanomedicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Institute for Translational Medicine and Therapeutics, Philadelphia, USA)

---

17.40 – 18.20 **Л32.\*\* СВЕРХРАЗРЕШАЮЩАЯ ОПТИЧЕСКАЯ МИКРОСКОПИЯ ЖИВЫХ ОБЪЕКТОВ**  
**Левин Геннадий Генрихович**

(Профессор, ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт оптико-физических измерений», Москва, Россия)

---

18.20 – 18.40 **Д33. ОСОБЕННОСТИ ИНТЕРНАЛИЗАЦИИ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ НАНОЧАСТИЦ ЭУКАРИОТИЧЕСКИМИ КЛЕТКАМИ IN VITRO И IN VIVO**

**Рябчикова Елена Ивановна**

(Д.б.н., профессор, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия)

---

18.40 – 19.00 **Д35. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ ОКИСЛОВ Cu И ДРУГИХ МЕТАЛЛОВ С БИООБЪЕКТАМИ**

**Остроумов Сергей Андреевич**

(Д.б.н., Биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия)

---

19.00 – 20.00 Ужин

---

---

**\* СЕКЦИЯ: ПОЛУЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ НАНОМАТЕРИАЛОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В МЕДИЦИНСКИХ РАЗРАБОТКАХ И ИССЛЕДОВАНИЯХ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ.**

---

**\*\* СЕКЦИЯ: НАНОМЕДИЦИНА – ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ**



Четверг

22 сентября

9.00 – 10.00 Завтрак

**Сессия 7** **Председатели:**  
чл.-корр. РАН В.В.Иванов,  
д.б.н. И.В.Гмошинский

10.00 – 10.40 **Л36.** НОРМАТИВНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СИСТЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ НАНОТЕХНОЛОГИЙ И НАНОМАТЕРИАЛОВ  
**Гмошинский Иван Всеволодович**  
(Д.б.н., НИИ питания РАМН, Москва, Россия)

10.40 – 11.00 **Д37.** РАЗМЕР НАНОЧАСТИЦ В ВОЗДУШНЫХ И ВОДНЫХ СРЕДАХ, МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ  
**Карпов Олег Викторович**  
(К.ф.-м.н., Всероссийский научно-исследовательский институт физико-технических и радиотехнических измерений, Менделеево, Россия)

11.00 – 11.20 **Д38.** МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ НАНОЧАСТИЦ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ  
**Лесников Евгений Васильевич**  
(К.ф.-м.н., Всероссийский научно-исследовательский институт физико-технических и радиотехнических измерений, Менделеево, Россия)

11.20 – 11.40 Кофе-брейк, выставка

11.40 – 12.00 **Д39.** ДИАГНОСТИКА НАНОЧАСТИЦ В ГАЗОВОЙ ФАЗЕ НА ОСНОВЕ ДИФфуЗИОННОГО ДИНАМИЧЕСКОГО МЕТОДА  
**Загайнов Валерий Анатольевич**  
(К.ф.-м.н., зав. лабораторией физики аэродисперсных систем ФГУП НИФХИ им. Л.Я. Карпова, Москва, Россия)

12.00 – 12.20 **Д40.** МЕТОДИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ В ПРИРОДНЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОДАХ  
**Данькин Дмитрий Андреевич**  
(Всероссийский научно-исследовательский институт физико-технических и радиотехнических измерений, Менделеево, Россия)

12.20 – 12.40 **Д41.** ИЗМЕРЕНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИ ЗАРЯЖЕННЫХ НАНОЧАСТИЦ В ВОЗДУШНОЙ СРЕДЕ  
**Журавлёв Алексей Владимирович**  
(Всероссийский научно-исследовательский институт физико-технических и радиотехнических измерений, Менделеево, Россия)

12.40 – 13.20 **Л42.** НАНОСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАТРИКСОВ  
**Омельяненко Николай Петрович**  
(Д.м.н., профессор, ФГУ "ЦИТО им. Н.Н.Приорова" Минздравсоцразвития РФ, Москва, Россия)

13.20 – 13.40 **Л43.** BUILDING BLOCKS FOR CONTROLLED SELF-ASSEMBLY: FROM AMPHIPHILES TO SUPERAMPHIPHILES  
**Xi Zhang**  
(PhD, Professor, Member of Chinese Academy of Sciences, Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing, China)

13.40 – 14.30 Обед

**СЕКЦИЯ: НАНОМЕДИЦИНА – ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

**Сессия 8** **Председатели:**  
**Dr. Т.К. Bronich, проф. Е.А. Марквичева**

14.30 – 15.10 **Л44.** SELF-ASSEMBLING REDOX POLYMER DRUG FOR ANTI-OXIDATIVE STRESS INJURY  
**Yukio Nagasaki**  
(Ph.D. Professor, Department of Materials Science, Graduate School of Pure and Applied Sciences, Master's School of Medical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences and International Center for Materials Nanoarchitectonics, National Institute for Materials Science, University of Tsukuba, Japan)

15.10 – 15.50 **Л45.** IONIC NANOGELS AS A VERSATILE PLATFORM FOR DRUG DELIVERY IN TUMOR: OPPORTUNITIES AND CHALLENGES  
**Tatiana K. Bronich**  
(Ph.D., Associate Professor, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA)

15.50 – 16.10 **Д46.** ФОЛАТ-МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НАНОГЕЛИ ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ IN VIVO  
**Нуколова Наталия Владимировна**  
(К.х.н., Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, Москва, Россия)

16.10 – 16.30 **Д47.** РАЗРАБОТКА МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ PLGA С РЕКОМБИНАНТНЫМ С-КОНЦЕВЫМ ДОМЕНОМ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА  
**Годованный Артём Витальевич**  
(Институт биологии гена РАН, Москва, Россия)

16.30 – 17.00 Кофе-брейк, выставка



---

17.00 – 17.40	<b>Л48. INSPIRED BIO- AND NANOBIMATERIALS FOR TISSUE ENGINEERING.</b> <b>Christian Grandfils</b> (Dr., Associate Professor, Director of CEIB, Interfaculty Research Centre of Biomaterials (CEIB), University of Liege, Belgium)
17.40 – 18.00	<b>Д49. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛИПОСОМ С ЛИПОФИЛЬНЫМИ ПРОЛЕКАРСТВАМИ В БИСЛОЕ И ИХ ГЕМОСОВМЕСТИМОСТЬ</b> <b>Кузнецова Наталья Ростиславовна</b> (Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва, Россия)
18.00 – 18.20	<b>Д50. ПОЛУЧЕНИЕ НАНОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ</b> <b>Найденова Александра</b> (Московский научно-исследовательский институт медицинской экологии, Москва, Россия)
18.20 – 18.40	<b>Д51. РАЗРАБОТКА МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫХ СТРУКТУР ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ</b> <b>Яценко Алексей Михайлович</b> (К.ф.-м.н., Саратовский государственный университет, Саратов, Россия)
18.40 – 19.00	<b>Д52. КОНСТРУИРОВАНИЕ ВИРУСОПОДОБНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ЯДЕРНОГО БЕЛКА ВИРУСА ГЕПАТИТА Б И М2 БЕЛКА ВИРУСА ГРИППА</b> <b>Блохина Елена Александровна</b> (Центр «Биоинженерия» РАН, Москва, Россия)
19.00 – 20.00	Ужин
20.00 – 22.00	<b>КРУГЛЫЙ СТОЛ «КОММЕРЦИАЛИЗАЦИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В МЕДИЦИНЕ»</b> <b>Модератор:</b> <b>Татунашвили Леван Вахтангович</b> (Вице-президент, ООО «Сигма.инновации») <b>Спикеры:</b> <b>Гурия Георгий Теодорович</b> (проф., зав. лабораторией криобиофизики клеток крови, Гематологический научный центр РАМН, Москва, Россия) <b>Борисенко Григорий Геннадьевич</b> (К.б.н., ассоциат, управление по инвестиционной деятельности медицинских программ ОАО «РОСНАНО»)

---

Пятница

**23 сентября**

---

9.00 – 09.50	Завтрак
<b>Сессия 9</b>	<b>Председатели:</b> <b>проф. Н.Л.Клячко, проф. Б.Б.Дзантиев</b>
09.50 – 10.30	<b>Л53. НАНОТЕХНОЛОГИИ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ</b> <b>Ткачук Всеволод Арсеньевич</b> (Академик РАН, РАМН, профессор, декан факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия)
10.30 – 11.10	<b>Л54. ПРИМЕНЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ</b> <b>Дзантиев Борис Борисович</b> (Д.х.н., профессор, Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, Москва, Россия)
11.10 – 11.30	Кофе-брейк, выставка
11.30 – 12.10	<b>Л55. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ С ТУБУЛИНОВЫМИ НАНОТРУБКАМИ</b> <b>Гурия Георгий Теодорович</b> (Д.ф.-м.н., профессор, зав. лабораторией криобиофизики клеток крови, Гематологический научный центр РАМН, Москва, Россия)
12.10 – 12.50	<b>Л56. DELIVERY OF THERAPEUTIC PROTEINS TO THE BRAIN IN MACROPHAGES</b> <b>Elena V. Batrakova</b> (Ph.D. in Chemistry of Polymers, Assistant Professor, Center for Drug Delivery and Nanomedicine, Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA)
12.50 – 13.10	<b>Д57. ТЕПЛОФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛАЗЕРНОГО НАГРЕВА БИОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАНОЧАСТИЦ В БИОТКАНЯХ</b> <b>Омельченко Александр Иванович</b> (К.ф.-м.н., отделение перспективных лазерных технологий, лаборатория биофотоники, Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН, Троицк, Россия)
13.30 – 14.30	Обед

---



---

Сессия 10	<b>Председатели:</b> проф. И.Н.Курочкин, Dr. E.V.Batrakova
14.30 – 14.50	<b>Д58.</b> НАНОКОМПОЗИТНЫЕ МИКРОКАПСУЛЫ С НАНОЧАСТИЦАМИ ОКСИДА ЦИНКА: СОЗДАНИЕ, ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, БИОСОВМЕСТИМОСТЬ, ТОКСИЧНОСТЬ <b>Колесникова Татьяна Александровна</b> (К. ф-м.н., Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Саратов, Россия)
14.50 – 15.10	<b>Д59.</b> ПОЛУЧЕНИЕ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ ПАРКИНСОНИЗМА <b>Честков Илья Валерьевич</b> (НИЦ Курчатовский институт, Москва, Россия)
15.10 – 15.50	<b>Л60.</b> БИОСЕНСОРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДОВ МЕТАЛЛОВ И ПЛАЗМОННЫХ НАНОСТРУКТУР ДЛЯ ЦЕЛЕЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА НЕЙРОТОКСИКАНТОВ, ФЕРМЕНТОВ И БЕЛКОВЫХ ТОКСИНОВ <b>Курочкин Илья Николаевич</b> (Д.х.н., профессор, зав. лабораторией экобиокатализа, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия)
15.50 – 16.20	Кофе-брейк, выставка
16.20 – 17.00	<b>Л61.</b> СТРУКТУРА И СВОЙСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ КОМПОЗИТОВ «НАНОСТРУКТУРНЫЙ ТИТАН – БИОПОКРЫТИЕ» <b>Колобов Юрий Романович</b> (Д.ф-м.н., профессор, директор Научно-образовательного и инновационного центра «Наноструктурные материалы и нанотехнологии», Белгородский государственный университет, Белгород, Россия)
17.00 – 17.20	<b>Д62.</b> МАТРИЦЫ ДЛЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ИЗ РЕЗОРБИРУЕМЫХ И НЕРЕЗОРБИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРОВ <b>Попрядухин Павел Васильевич</b> (Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия)

---

---

17.20-17.40	<b>Д63.</b> ПРИМЕНЕНИЕ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭМБРИОНОВ XENOPUS LAEVIS <b>Ефремов Юрий Михайлович</b> (Биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия)
17.40-18.20	<b>Л64.</b> THE HEALTH EFFECTS OF COMBUSTION-DERIVED TO ENGINEERED NANOPARTICLES <b>Rodger Duffin</b> (BSc (Hons), PhD, FIBiol, Senior Fellow in Respiratory Medicine, University of Edinburgh, Scotland)
18.20 – 19.00	<b>Л65.</b> METROLOGY AND STANDARDIZATION OF NANOSCIENCE AND TECHNOLOGY IN CHINA <b>Xing Zhu</b> (Ph.D. Professor, Assistant President, Peking University, School of Physics, Peking University, National Center for Nanoscience and Technology, Beijing, China)
19.30 – 23.00	<b>Товарищеский ужин</b>

---

Суббота

**24 сентября**

---

9.00 – 10.00	Завтрак
10.00 – 11.30	Церемония закрытия школы
11.30 – 12.00	Выписка из номеров
12.00 – 12.15	Посадка в автобусы
12.15	Отправление в Москву заказными автобусами до станции метро «Царицыно»

---



ПРОГРАММА СТЕНДОВОЙ СЕССИИ  
2-ой МЕЖДУНАРОДНОЙ ШКОЛЫ  
«НАНОМАТЕРИАЛЫ И НАНОТЕХНОЛОГИИ В  
ЖИВЫХ СИСТЕМАХ. БЕЗОПАСНОСТЬ И  
НАНОМЕДИЦИНА»

Вторник, 20 СЕНТЯБРЯ, 16.00

- 
- P1** МАГНИТНЫЕ БИОСОВМЕСТИМЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА ДЛЯ МРТ-ДИАГНОСТИКИ  
Абакумов М.А.<sup>1</sup>, Сандалова Т.О.<sup>1</sup>, Юсубалиева Г.М.<sup>2</sup>, Гриненко Н.Ф.<sup>2</sup>, Баклаушев В.П.<sup>1,2</sup>, Вишвасрао Х.<sup>3</sup>, Сокольски-Папков М.<sup>3</sup>, Кабанов А.В.<sup>3,4</sup>, Чехонин В.П.<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Кафедра и Отдел медицинских нанобиотехнологий, Москва, Россия  
<sup>2</sup>ФГУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Росздрав. Отдел фундаментальной и прикладной нейробиологии, Москва, Россия  
<sup>3</sup>Центр Доставки Лекарств и Наномедицины, Медицинский Центр Университета Небраски, Омаха США  
<sup>4</sup>Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, кафедра химической энзимологии, Москва, Россия
- 
- P2** ПОЛУЧЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ КАТАЛАЗЫ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
Алексашкин А.Д.<sup>1</sup>, Балабушевич Н.Г.<sup>2</sup>, Клячко Н.Л.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет наук о материалах,  
<sup>2</sup>МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет
- 
- P3** СИНТЕЗ НАНОПОРИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ КРЕМНЕЗЕМА И ИХ АДсорбционные свойства по отношению к МОЛСИДОМИНУ  
Н.А. Алёшина, Е.В. Парфенюк  
Учреждение Российской академии наук Институт химии растворов РАН, г. Иваново
- 
- P4** ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОСТИ НОВОГО ХИМЕРНОГО БЕЛКА ИНТЕРФЕРОН- $\gamma$ —СУРФАКТАНТ С В ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЕ  
Антипова Н.В., Кузнецова Н.Р., Болдырев И.А., Шахпаронов М.И., Завалова Л.Л.  
Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Российская академия наук
- 

- 
- P5** БИОСОВМЕСТИМЫЙ КОМПОЗИЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ НА ОСНОВЕ СВЕРХВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИЭТИЛЕНА ДЛЯ АЦЕТАБУЛЯРНОГО КОМПОНЕНТА ЭНДОПРОТЕЗА  
Баранов А.А.<sup>1\*</sup>, Сенатов Ф.С., Чердынцев В.В, Калошкин С.Д., Данилов В.Д.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»”, Москва  
<sup>2</sup> Институт машиноведения им. А.А. Благонравова РАН, г. Москва
- 
- P6** ПОЛУЧЕНИЕ КАПСУЛИРОВАННЫХ НАНОМАТЕРИАЛОВ МЕТОДОМ ПИРОЛИЗА АЭРОЗОЛЕЙ  
Белослудцев А.П., Лысов Д.В. , Юдин А.Г.  
Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»
- 
- P7** ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ Фуллерена и его производного с биомембранами методом молекулярной динамики  
Боздаганян М.Е., Шайтан А.К., Шайтан К.В.  
Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет
- 
- P8** КОВАЛЕНТНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ ЖЕЛЕЗО-УГЛЕРОДНЫХ НАНОЧАСТИЦ  
Бызов И.В.<sup>1</sup>, Ермаков А.Е.<sup>1</sup>, Уймин М.А.<sup>1</sup>, Мысик А.А.<sup>1</sup>, Погиба Д.А.<sup>2</sup>, Минин А.С.<sup>3</sup>, Филимонов В.Д.<sup>4</sup>, Постников П.С.<sup>4</sup>, Трусова М.Е.<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Институт физики металлов УрО РАН , г. Екатеринбург  
<sup>2</sup> Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина, г. Екатеринбург  
<sup>3</sup> Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург  
<sup>4</sup> Национальный исследовательский политехнический университет, г. Томск
- 
- P9** ИНДУЦИРОВАННАЯ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗОЙ БИОДЕГРАДАЦИЯ ОДНОСЛОЙНЫХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК: ГИПОХЛОРИТ – ОСНОВНОЙ ОКИСЛИТЕЛЬ, СПОСОБНЫЙ ДЕГРАДИРОВАТЬ НАНОТРУБКИ in vivo  
Власова И.И., Вахрушева Т.В., Гусев А.А., Соколов А.В., Костевич В.А., Гусев С.А.  
ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА, Москва
- 
- P10** СИНТЕЗ НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ГИДРОКСИАПАТИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОГЕННОГО ИСТОЧНИКА КАЛЬЦИЯ. СОПОСТАВЛЕНИЕ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ СТРУКТУРАМИ  
Голощапов Д.Л., Кашкаров В.М., Румянцева Н.А., Середин П.В., Домашевская Э.П.  
Воронежский Государственный Университет, Воронеж
- 
- P11** ВЛИЯНИЕ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК НА РЕПРОДУКТИВНЫЕ ФУНКЦИИ САМОК ЛАБОРАТОРНОЙ МЫШИ И ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ ЕЁ ПОТОМСТВА  
Горшенёва Е.Б.<sup>1</sup>, Гусев А.А.<sup>1</sup>, Ткачев А.Г.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина  
<sup>2</sup> Тамбовский государственный технический университет
-





- P12** ПРОСТОЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ КОНДЕНСИРОВАННОЙ ДНК И РНК  
Данилевич В.Н.<sup>1</sup>, Василенко Е.А.<sup>1</sup>, Печникова Е.В.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Институт биоорганической химии РАН, Москва  
<sup>2</sup>Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова РАН, Москва
- P13** ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИК-СПЕКТРОСКОПИИ ФУРЬЕ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СТРУКТУРЫ КОМПЛЕКСОВ ЛИПОСОМ С ПОЛИКАТИОНАМИ  
Дейген И.М.<sup>1</sup>, Сыбачин А.В.<sup>2</sup>, Ярослав А.А.<sup>2</sup>, Кудряшова Е.В.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>МГУ им.М.В.Ломоносова, Химический факультет, каф. Химической энзимологии, Москва,  
<sup>2</sup>МГУ им.М.В.Ломоносова, Химический факультет, каф. Высокмолекулярных соединений, Москва
- P14** РАЗРАБОТКА МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ КОРМОВОЙ ДОБАВКИ ДЛЯ КУР НА ОСНОВЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ ЖЕЛЕЗА  
Драчеловский О.В.<sup>1</sup>, Фолманис Ю.Г.<sup>2</sup>, Никонов И.Н.<sup>3</sup>, Фолманис Г.Э.<sup>2</sup>, Лаптев Г.Ю.<sup>3</sup>, Егоров И.А.<sup>1</sup>, Фисинин В.И.<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup>Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства РАСХН  
<sup>2</sup>Институт металлургии и материаловедения им. А.А.Байкова РАН, г. Москва  
<sup>3</sup>Компания ООО «БИОТРОФ», г. Санкт-Петербург
- P15** ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ НА МОРФОЛОГИЮ КЛЕТОК МЕТОДОМ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ  
Дрозд Е.С.<sup>1</sup>, Глеб Е.Ю.<sup>1</sup>, Жорник Е.В.<sup>2</sup>, Чижик С.А.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси  
<sup>2</sup>Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Беларусь
- P16** АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА ГЕНОВ В РАКОВЫЕ КЛЕТКИ МЕЛАНОМЫ С ПОМОЩЬЮ СПЕЦИФИЧНЫХ НАНОЧАСТИЦ ПОЛИПЛЕКСОВ  
Дурьманов М.О.<sup>1</sup>, Уласов А.В.<sup>2</sup>, Белецкая Е.А.<sup>1</sup>, Родиченко Н.С.<sup>1</sup>, Храмцов Ю.В.<sup>2</sup>, Трусов Г.А.<sup>1</sup>, Розенкранц А.А.<sup>1,2</sup>, Свердлов Е.Д.<sup>3</sup>, Соболев А.С.<sup>1,2</sup>,  
<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова  
<sup>2</sup>Институт биологии гена РАН, г.Москва  
<sup>3</sup>Институт биоорганической химии им.М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г.Москва
- P17** АНТИОКСИДАНТНЫЕ НАНОЗИМЫ: ПОЛУЧЕНИЕ, СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ  
Зайцева Е.А.<sup>1</sup>, Углонова С.В.<sup>1</sup>, Лопухов А.В.<sup>1</sup>, Кабанов А.В.<sup>1,2</sup>, Клячко Н.Л.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>МГУ имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, кафедра химической энзимологии,  
<sup>2</sup>Медицинский центр университета Небраски, Небраска, Омаха, США
- P18** ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИРОДНЫХ НАНОРАЗМЕРНЫХ СИСТЕМ МЕТОДОМ ДИНАМИЧЕСКОЙ МЕЖФАЗНОЙ ТЕНЗИОМЕТРИИ  
Зарудная Е.Н., Довженко Н.А., Зайцев С.Ю., Максимов В.И.  
ФГОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина», Москва
- P19** ПОЛУЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРО- И НАНОРАЗМЕРНЫХ ПЕКТИН-СОДЕРЖАЩИХ МАТЕРИАЛОВ  
Захарова Н.Г.<sup>1</sup>, Худайбергенова Е.М.<sup>2</sup>, Кыдралиева К.А.<sup>1,2</sup>, Жоробекова Ш.Ж.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Московский авиационный институт (Государственный технический университет), <sup>2</sup>Москва, Россия  
Институт химии и химической технологии НАН, Кыргызстан
- P20** РАЗРАБОТКА СИСТЕМ ДОСТАВКИ ДОКСОРУБИЦИНА НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ХИТОЗАНОВ  
Зубарева А.А.<sup>1</sup>, Овчинникова Е.В.<sup>1</sup>, Ильина А.В.<sup>1</sup>, Генералов А.А.<sup>2</sup>, Зайцев С.Ю.<sup>2</sup>, Свищевская Е.В.<sup>3</sup>, Варламов В.П.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Учреждение РАН Центр «Биоинженерия» РАН, Москва  
<sup>2</sup>Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии, Москва, 109472, ул. Академика Скрябина, 23, стр. 10  
<sup>3</sup>Институт биоорганической химии РАН, Москва 117997, Ул. Миклухо-Маклая 16/10
- P21** СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИСТИКА БИОАКТИВНОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ  
Иванова А. А., Сурменев Р. А.  
Национальный исследовательский Томский Политехнический Университет
- P22** ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ Фуллеренола C<sub>60</sub>(OH)<sub>25</sub> НА ПРЕДМЕТ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
Кедров А.В.<sup>1</sup>, Туровецкий В.Б.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>ИВНД и НФ РАН, Москва, ул. Бултерова, д. 5А, 117485  
<sup>2</sup>МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва
- P23** СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ И ЕЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ФОРМЫ - НАНОЗИМА  
Киржанова Е.А.<sup>1</sup>, Морозова А.Ю.<sup>2</sup>, Балабушевич Н.Г.<sup>1</sup>, Мустафина Т.Б.<sup>2</sup>, Насыров М.Р.<sup>2</sup>, Печенкин М.А.<sup>1</sup>, Клячко Н.Л.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,  
<sup>2</sup>ФГУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского» Минздравсоцразвития РФ
- P24** НИЗКОТЕМПЕРАТУРНАЯ КОНСОЛИДАЦИЯ НАНОПОРОШКОВ КАРБОНАТЗАМЕЩЕННОГО ГИДРОКСИАПАТИТА  
Климашина Е.С., Филиппов Я.Ю., Путляев В.И.  
Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова
- P25** МАГНИТНЫЕ АЛЬГИНАТНЫЕ ЧАСТИЦЫ, НАПОЛНЕННЫЕ КАПЕЛЬКАМИ МАСЛА, ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ  
Комарова Г.А.<sup>1,2</sup>, Стародубцев С.Г.<sup>1</sup>, Хохлов А.Р.<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва  
<sup>2</sup>Institute of Polymer Science, University of Ulm, Ulm



- P26** НОВЫЕ МУТАНТНЫЕ ОКСИДАЗЫ D-АМИНОКИСЛОТ С УЛУЧШЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ  
Комарова Н.В.<sup>1,3</sup>, Голубев И.В.<sup>2,3</sup>, Хороненкова С.В.<sup>3</sup>, Тишков В.И.<sup>1,2,3</sup>  
<sup>1</sup>Институт Биохимии им. А.Н. Баха РАН, Москва  
<sup>2</sup>Химический факультет МГУ им.М.В.Ломоносова, Москва  
<sup>3</sup>ОО «Инновации и высокие технологии МГУ», Москва
- P27** ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СКАНИРУЮЩЕЙ ЗОНДОВОЙ МИКРОСКОПИИ И НАНОИНДЕНТИРОВАНИЯ  
Кравчук К.С.<sup>1,2</sup>, Науменко Ю.Н.<sup>3</sup>, Усеинов А.С.<sup>1</sup>, Усеинов С.С.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Технологический институт сверхтвёрдых и новых углеродных материалов, 142190, Московская область, г. Троицк, ул. Центральная, 7а  
<sup>2</sup>Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС", г. Москва  
<sup>3</sup>Московский физико-технический институт, г. Долгопрудный
- P28** ЭЛЕКТРОННЫЕ СПЕКТРЫ НАНОСТРУКТУРНЫХ КОМПЛЕКСОВ КОБАЛЬТА (III) С ДИТИОЛОМ  
Кудайбергенова Р., Дарменбаева А., Матеева С., Сугурбекова Г.  
ТарГУ им. М.Х.Дулати, Казахстан
- P29** МИКРОКАПСУЛИРОВАННЫЕ МУЛЬТИКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СФЕРОИДЫ В ИЗУЧЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛИПОСОМ С ЛИПОФИЛЬНЫМ ПРОЛЕКАРСТВОМ МЕТОТРЕКСАТА  
Кузнецова Н., Привалова А., Водовозова Е., Марквичева Е.  
Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Российская академия наук, ул. Миклухо-Маклая
- P30** ИЗУЧЕНИЕ активности СУР450: новые возможности эффективной, безопасной и экономически значимой медикаментозной терапии  
Кукес И.В.  
Первый МГМУ им И.М. Сеченова, г. Москва
- P31** БИОАКТИВНЫЕ ФОСФАТЫ КАЛЬЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ  
Лазебная М.А., Колобов Ю.Р., Кузьмина Е.А., Волковняк Н.Н., Колобова Е.Г., Гребцова Е.А.  
НОИИЦ «Наноструктурные материалы и нанотехнологии» ФГАОУ «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
- P32** ИССЛЕДОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ОБОЛОЧКИ ВОКРУГ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ ПРИ ИХ ИНКУБАЦИИ С ПЛАЗМОЙ И ВЛИЯНИЯ ТАКИХ ЧАСТИЦ НА ФУНКЦИИ КЛЕТОК КРОВИ  
Левин А.Д.<sup>1</sup>, Асейчев А.В.<sup>2</sup>, Бекман Э.М.<sup>2</sup>, Скотникова О.И.<sup>2</sup>, Азизова О.А.<sup>2</sup>, Творогова С.А.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ФГУП «ВНИИОФИ», г. Москва  
<sup>2</sup>ФГУ «НИИ ФХМ» ФМБА России, г. Москва
- P33** СИНТЕЗ ПРИВИТОГО СОПОЛИМЕРА ХИТОЗАНА С ПОЛИВИНИЛОВЫМ СПИРТОМ, ПОЛУЧЕННОГО ТВЁРДОФАЗНЫМ МЕТОДОМ И НАНОВОЛОКНИСТЫЙ МАТЕРИАЛ НА ЕГО ОСНОВЕ  
Леснякова Л.В.<sup>1</sup>, Сони́на А.Н.<sup>1</sup>, Чернышенко А.О.<sup>2</sup>, Акопов Т.А.<sup>2</sup>, Вихорева Г.А.<sup>1</sup>, Зеленецкий А.Н.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Московский государственный текстильный университет им. А.Н.Косыгина, Россия, Москва  
Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С.Ениколопова РАН, Россия, Москва
- P34** ФЕРМЕНТАТИВНОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ МИКРОЧАСТИЦ С ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНОЙ ОБОЛОЧКОЙ ИЗ ПОЛИПЕПТИДОВ  
Марченко И.В.<sup>1,2</sup>, Ященок А.М.<sup>3,4</sup>, Бородина Т.Н.<sup>1</sup>, Букреева Т.В.<sup>1,2</sup>, Плотноков Г.С.<sup>5</sup>, Скиртач А.Г.<sup>4</sup>  
<sup>1</sup> Учреждение Российской академии наук Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова, Москва  
<sup>2</sup>Национальный исследовательский центр Курчатовский институт, Москва  
<sup>3</sup> Саратовский государственный университет, факультет нано- и биомедицинских технологий, Саратов  
<sup>4</sup> Институт Макса Планка коллоидов и исследования поверхностей, Гольм, Германия  
<sup>5</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва
- P35** АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА НАНОЛЕКАРСТВ И ПРОБЛЕМЫ ЕЕ ВНЕДРЕНИЯ  
Матченко Е.А.  
Государственный университет управления, г. Москва
- P36** АГРЕГАТИВНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ НАНОКОМПОЗИТОВ Fe@C  
Минин А.С.<sup>1</sup>, Бызов И.В.<sup>2</sup>, Ермаков А.Е.<sup>2</sup>, Уймин М.А.<sup>2</sup>, Мысик А.А.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> ГОУВПО УГМА Росздрава России, г.Екатеринбург  
<sup>2</sup> Институт физики металлов УрО РАН, г.Екатеринбург
- P37** ПОДВОДНЫЕ КАМНИ ЭКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ НАНОМАТЕРИАЛОВ  
Моргалёв Ю.Н.<sup>1,2</sup>, Гостева И.А.<sup>1</sup>, Моргалёв С.Ю.<sup>1</sup>, Капитонова Е.Е.<sup>1</sup>, Моргалёва Т.Г.<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Центр «Биотест-Нано», Томский государственный университет  
<sup>2</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск
- P38** СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СМЕШАННОЛИГАНДНЫХ КОМПЛЕКСОВ КОБАЛЬТА  
Мусабаева А.,<sup>2</sup> Сугурбеков Е.,<sup>1</sup> Матеева С.,<sup>1</sup> Кудайбергенова Р.,<sup>1</sup> Сугурбекова Г.  
<sup>1</sup>ТарГУ им. М.Х.Дулати, г.Тараз  
<sup>2</sup>Казахстанско-Британский технический университет, Алматы
- P39** ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТ СВЯЗЫВАНИЯ В СИСТЕМЕ АНТИГЕН-АНТИТЕЛО И РАЗРАБОТКА ПОЛЯРИЗАЦИОННОГО ФЛУОРОИММУНОАНАЛИЗА ФТОРХИНОЛОНА ОФЛОКСАЦИНА  
Нечаева Н.Л.<sup>1,2</sup>, Еремин С.А.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Московский Государственный Университет им. М.В.Ломоносова  
<sup>2</sup>Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН





- 
- P40** СОЗДАНИЕ АНТИГЕННЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ЧАСТИЦ СТРУКТУРНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОВ РАСТЕНИЙ  
Никитин Н.А., Трифонова Е.А., Карпова О.В., Атабеков И.Г.  
Московский Государственный Университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет
- 
- P41** ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ГЛАЗ  
Никольская И.И.<sup>1</sup>, Шимановская Е.В.<sup>1</sup>, Безнос О.В.<sup>2</sup>, Павленко Т.А.<sup>2</sup>, Кабанов А.В.<sup>3</sup>, Чеснокова Н.Б.<sup>2</sup>, Клячко Н.Л.<sup>1</sup>, Кост О.А.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Химический факультет Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, Москва 119991,  
<sup>2</sup> ФГУ Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Росмедтехнологий, Москва  
<sup>3</sup> Center for Drug Delivery and Nanomedicine, University of Nebraska Medical Center, Nebraska
- 
- P42** ТОКСИКОЛОГИЯ НАНОМАТЕРИАЛОВ: ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ ОКИСЛОВ МЕДИ И ЖЕЛЕЗА НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК  
Остроумов С. А.<sup>2</sup>, Суетина И. А.<sup>1</sup>, Подчерняева Р. Я.<sup>1</sup>, Лопатина О. А.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздравсоцразвития РФ, Москва  
<sup>2</sup> МГУ им. М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Москва
- 
- P43** ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ ОКИСЛОВ МЕДИ И ЖЕЛЕЗА НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК: АНАЛИЗ ГИСТОГРАММ, ПОЛУЧАЕМЫХ АВТОМАТИЧЕСКИМ СЧЕТЧИКОМ КЛЕТОК SCERTER  
Остроумов С. А.<sup>2</sup>, Подчерняева Р. Я.<sup>1</sup>, Суетина И. А.<sup>1</sup>, Лопатина О. А.<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup> ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздравсоцразвития РФ, Москва  
<sup>2</sup> МГУ им. М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Москва
- 
- P44** ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИОНОВОГО БЕЛКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕКТРОСКОПИИ ГКР  
Пестовский Ю.С.<sup>1</sup>, Будашов И.А.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва  
<sup>2</sup> Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва
- 
- P45** ИСКУССТВЕННЫЕ ВИРУСНЫЕ ЧАСТИЦЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЧУЖЕРОДНЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ  
Петрова Е.К.<sup>1\*</sup>, Никитин Н.А.<sup>1</sup>, Протопопова А.Д.<sup>2</sup>, Дубровин Е.В.<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> Биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва  
<sup>2</sup> НПП «Центр перспективных технологий», г. Москва;  
<sup>3</sup> Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва
- 
- P46** МОДУЛЬ УПРУГОСТИ ПОКРЫТИЯ ИЗ ЛАТЕКСНЫХ ЧАСТИЦ НА ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЕ И КРЕМНИЕВОЙ ПОДЛОЖКЕ  
Погоцкая И.В.<sup>1,3</sup>, Кузнецова Т.А.<sup>2,3</sup>, Чижик С.А.<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь  
<sup>2</sup> Институт порошковой металлургии НАН Беларуси, Минск, Беларусь  
<sup>3</sup> Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси, Минск, Беларусь
- 
- P47** ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ МЛЕКОПИТАЮЩИХ  
Полякова И.А.<sup>1</sup>, Гусев А.А.<sup>1</sup>, Емельянов А.В.<sup>1</sup>, Ткачев А.Г.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Тамбовский государственный университет имени Г. Р. Державина, г.Тамбов  
<sup>2</sup> «НаноТехЦентр» г. Тамбов
- 
- P48** АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ АДЪЮВАНТ-ИНДУЦИРОВАННОГО АРТРИТА  
Сабилова А.Я., Залялютдинова Л.Н., Насыбуллина Д.А., Петрова А.А.  
Казанский государственный медицинский университет, Казань
- 
- P49** ГОМОГЕННАЯ НУКЛЕАЦИЯ ИЗ ПЕРЕСЫЩЕННОГО ПАРА КАК НОВЫЙ СПОСОБ ГЕНЕРАЦИИ НАНОЧАСТИЦ ИБУПРОФЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЕЙ  
Самодуров А.В., Онищук А.А., Восель С.В., Бакланов А.М.  
Институт химической кинетики и горения СО РАН, Новосибирск
- 
- P50** ОПТИЧЕСКИЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ И КОНТРОЛЯ КОНЦЕНТРАЦИИ И ДРУГИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРОЗРАЧНЫХ РАСТВОРОВ  
Санникова М.С., Курашев С.М.  
Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», г. Москва, Россия
- 
- P51** СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕСНОЙ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ В КОЛЛОИДНЫХ КВАНТОВЫХ ТОЧКАХ А<sup>2</sup>В<sup>5</sup>, ЛЕГИРОВАННЫХ МЕДЬЮ  
Сачкова Т.Ю., Дорофеев С.Г.  
Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова  
<sup>1</sup> Факультет наук о материалах  
<sup>2</sup> Химический факультет
- 
- P52** НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ МЕТОДОМ ГКР-СПЕКТРОСКОПИИ  
Семенова А.А.<sup>1\*</sup>, Гудилин Е.А.<sup>1,2</sup>, Хабатова В.В.<sup>3</sup>, Браже Н.А.<sup>3</sup>, Максимов Г.В.<sup>3</sup>, Третьяков Ю.Д.<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup> Факультет наук о материалах, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова  
<sup>2</sup> Химический факультет, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова  
<sup>3</sup> Биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
-



---

**P53** ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЕННО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА РОСТА BDNF НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ  
Семина Е.В., Карагяур М.Н., Сысоева В.Ю., Рубина К.А., Стамбольский Д.В., Суздальцева Ю.Г., Калинина Н.И., Ткачук В.А.  
Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

---

**P54** ИСКУССТВЕННО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ ПОИСКА И НЕЙТРАЛИЗАЦИИ ВИРУСНЫХ НАНООБЪЕКТОВ  
Сербин А.В.<sup>1,2</sup>, Цветков В.Б.<sup>1,2</sup>, Карасева Е.Н.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Научно-инновационный фонд Здоровья, Москва  
<sup>2</sup>Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, Москва

---

**P55** СОЗДАНИЕ И ТЕСТИРОВАНИЕ ГКРС-ПЛАТФОРМ НА ОСНОВЕ СТРУКТУР ЯДРО-ОБОЛОЧКА, СОДЕРЖАЩИХ НАНОКЛАСТЕРЫ УГЛЕРОДА  
Щецюра И.Ю.<sup>1</sup>, Маркин А.В.<sup>1</sup>, Пономарев А.Н.<sup>3</sup>, Якиманский А.В.<sup>2</sup>, Горин Д.А.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Саратовский государственный университет  
<sup>2</sup>Институт высокомолекулярных соединений РАН  
<sup>3</sup>ЗАО «Научно-Технический Центр Прикладных Нанотехнологий»

---

**P56** МИКРОСТРУКТУРА НИКЕЛЕВОГО КОМПЛЕКСА, МОДИФИЦИРОВАННОГО ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ  
Сугурбекова Г.<sup>1</sup>, Сугурбеков Е.<sup>2</sup>, Кудайбергенова Р.<sup>2</sup>, Мусабаева А.<sup>2</sup>, Кантарбаева С.  
<sup>1</sup>Казахстанско-Британский технический университет, Казахстан, г. Алматы  
<sup>2</sup>Таразский государственный университет им. М. Х. Дулати, Казахстан, г. Тараз

---

**P57** ПОЛУЧЕНИЕ КОНЪЮГАТОВ КВАНТОВЫЕ ТОЧКИ-АНТИТЕЛА, И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ  
Таранова Н.А., Берлина А.Н., Жердев А.В., Дзантиев Б.Б.  
Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН

---

---

**P58** МОДИФИКАЦИЯ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ЧАСТИЦ КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ  
Трушина Д.Б., Набатов Б.В., Букреева Т.В.  
Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова РАН

---

**P59** ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ НАНОЧАСТИЦ КОМПЛЕКСОВ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ ТИПА I С ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТАМИ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ  
Филатова Л.Ю.<sup>1</sup>, Панина И.С.<sup>1</sup>, Осипова Т.А.<sup>1</sup>, Кабанов А.В.<sup>2</sup>, Клячко Н.Л.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва  
<sup>2</sup>DURHAM RESEARCH CENTER, NEBRASKA MEDICAL CENTER, ОМАНА, U.S.A

---

**P60** УЧЕБНЫЙ ЦЕНТР НАНОБИОБЕЗОПАСНОСТИ ПУЩГУ НА БАЗЕ ГНЦ ПРИКЛАДНОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ  
Холоденко В.П., Потапов В.Д., Фирстова В.В., Чугунов В.А., Кобзев Е.Н., Петухов В.Н., Дятлов И.А.  
ФБУН ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии

---

**P61** МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛИЗИНОВЫХ ДЕНДРИМЕРОВ И ИХ ГИБРИДОВ И КОМПЛЕКСОВ С ОЛИГОПЕПТИДАМИ  
Неелов И.М.<sup>1</sup>, Фалькович С.Г.<sup>1</sup>, Маркелов Д.А.<sup>1</sup>, Ильяш М.Ю.<sup>2</sup>, Даринский А.А.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Институт высокомолекулярных соединений РАН, Большой пр.31, Ст.- Петербург  
<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Ст.- Петербург

---



# ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ И ДОКЛАДОВ

## Л1 NANOMEDICINE: CROSSING BIOLOGICAL BARRIERS FOR DRUG DELIVERY

Alexander V. Kabanov,<sup>1,2</sup> Xiang Yi,<sup>1</sup> Jing Tong,<sup>1</sup> Natalia L. Klyachko,<sup>1,2</sup> William Banks,<sup>3</sup> Elena Batrakova,<sup>1</sup> Matt Zimmerman,<sup>1</sup> Irving Zucker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Drug Delivery and Nanomedicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-5380, USA, <sup>2</sup>Laboratory for Chemical Design of Bionanomaterials, M.V.Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia, <sup>3</sup>Geriatric Research Education and Clinical Center, VA Puget Sound Health Care System, Seattle, WA 98108, USA

Polypeptides can positively affect outcomes of central nervous system (CNS) related diseases, but their entry into the brain is commonly restricted. One example is leptin, a candidate for treatment of epidemic obesity that has failed. A major cause of its failure is unfavorable pharmacokinetics and peripheral resistance - loss of leptin ability to cross the blood-brain barrier (BBB), and so reach its receptors in the arcuate nucleus of the hypothalamus. We produced a conjugate of leptin with Pluronic P85 (P85-LepA) that has a long half-life, is enzymatically resistant in blood and brain, and retains biological activity. The P85-LepA crosses the BBB by a mechanism independent of the leptin transporter and was shown to be effective in the ob/ob mouse and mice with diet-induced obesity. Therefore, P85-LepA may be effective when normal transport of leptin across BBB is impaired. Another example is RedOx enzymes, such as Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1), which has potential to mitigate oxidative stress in CNS. We incorporated SOD1 into polyion complexes with cationic block copolymers. Such complexes ("nanozymes") were shown to increase stability, circulation half-life and brain delivery of active SOD1 after peripheral administration. The intracarotid injection of SOD1 nanozyme greatly attenuates AngII pressor response in conscious rabbits after chronic heart failure. Therefore, SOD1 nanozymes have potential for the treatment of cardiovascular diseases associated with the dysregulation of brain angiotensinergic signaling, particularly hypertension and chronic heart failure.

### REFERENCES:

1. Kabanov, A.V., Gendelman, H.E. (2007) Nanomedicine in the diagnosis and therapy of neurodegenerative disorders, *Progr. Polym. Sci.* 32(8-9):1054-82.
2. Brynskikh, A.M., Li, S., Zhao, Y., Mosley, R.L., Boska, M.D., Klyachko, N.L., Kabanov, A.V., Gendelman, H.E., Batrakova, E.V. (2010) Macrophage delivery of therapeutic nanozymes in a murine model of Parkinson's disease, *Nanomedicine (Lond)*. 5(3):379-96.
4. Price, T.O., Farr, S.A., Yi, X., Vinogradov, S., Batrakova, E.V., Banks, W.A., Kabanov, A.V. (2010) Transport across the blood-brain barrier of pluronic leptin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 333(1):253-63
5. Rosenbaugh, E., Roat, J., Gao, L., Yang, R.-F., Manickam, D.S., Yin, J.-X., Schultz, H.D., Bronich, T.K., Batrakova, E.V.,

Kabanov, A.V., Zucker, I.H., Zimmerman, M.C. (2010) The attenuation of central angiotensin II-dependent pressor response and intra-neuronal signaling by intracarotid injection of nanoformulated copper/zinc superoxide dismutase, *Biomaterials* 31(19):5218-26.

6. Tong, J., Luxenhofer, R., Yi, X., Jordan, R., Kabanov, AV. (2010) Protein modification with amphiphilic block copoly(2-oxazoline)s as a new platform for enhanced cellular delivery. *Mol Pharm.* 7(4):984-92.

7. Yi, X., Zimmerman, M.C., Yang, R., Vinogradov, S., Kabanov, A.V. (2010) Pluronic-modified superoxide dismutase 1 (SOD1) attenuates angiotensin II-induced increase in intracellular superoxide in neurons, *Free Radic. Biol. Med.* 49(4):548-58.

8. Zhao, Y., Haney, M.J., Klyachko, N.L., Li, S., Booth, S.L., Higginbotham, S.M., Jones, J., Zimmerman, M.C., Mosley, R.L., Kabanov, A.V., Gendelman, H.E., Batrakova, E.V. (2011) Polyelectrolyte complex optimization for macrophage delivery of redox enzyme nanoparticles, *Nanomedicine (Lond)*. 6(1):25-42

*ACKNOWLEDGEMENTS: The work is supported by the National Institutes of Health (RO1 NS051335, 1P20RR021937). Russian Ministry of Science and Education (Contracts 02.740.11.5231 and 11.G34.31.0004)*

## Л2 НАНОМАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

Ю.Д.Третьяков

Факультет наук о материалах Московского  
государственного университета имени  
М.В.Ломоносова

119992, Москва, Ленинские горы, ФНМ МГУ  
yudt@inorg.chem.msu.ru, goodilin@gmail.com

Развитие медицины и поиск путей улучшения продолжительности и качества жизни являются одними из самых приоритетных направлений практического использования достижений нанотехнологий. К ближайшим перспективам практического внедрения биосовместимых наноматериалов относятся создание костных имплантов на основе гидроксиапатита, а также препаратов для решения проблемы кальциевого здоровья нации, применение терапевтических и диагностических наночастиц и препаратов на их основе. В лекции обсуждаются приемы синтеза наноматериалов для биомедицинских применений с использованием подходов "мягкой химии", способы контроля морфологии и поверхностной модификации магнитных наночастиц для гипертермии онкологических заболеваний и магнитно - резонансной томографии, наночастиц благородных металлов с плазмонным резонансом для ГКР - диагностики кровеносной системы и создания биосенсоров, квантовых точек - маркеров, приемы создания супергидрофобных поверхностей и наноструктурированных керамических мембран, фотокаталитических систем для экологических целей.

Благодарности: работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты 11-03-12154-офи-м-2011, 11-03-00761-а), автор благодарит Е.А.Гудилина, В.И.Путляева, А.А.Семенову, А.Е.Гольдт, Н.А.Браже за предоставленные материалы и их плодотворное обсуждение.



## ЛЗ ОДНОСТЕННЫЕ УГЛЕРОДНЫЕ НАНОТРУБКИ – НОВЫЙ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ БИОФИЗИКИ

Образцова Е.Д.

Институт общей физики им. А.М. Прохорова, РАН  
119991 Москва, ул. Вавилова, 38  
elobr@kapella.gpi.ru

Одностенные углеродные нанотрубки- наномасштабные однослойные цилиндры из листа графена, открытые в 90-е годы [1], уже продемонстрировали ряд уникальных свойств, позволивших развить новые технологии в наноэлектронике, оптоэлектронике, лазерной физике, вакуумной электронике, создании новых конструкционных материалов и микрохирургии. Благодаря уникальным оптическим свойствам, определяемым геометрией нанотрубки (ее диаметром и хиральностью) [2], нанотрубки стали рассматриваться как перспективный светоизлучающий материал с перестраиваемым спектром поглощения и фоллолюминесценции в ближнем инфракрасном диапазоне. Это свойство позволило создать на их основе новый класс сверхбыстрых нелинейно-оптических модуляторов для формирования фемтосекундных импульсов в твердотельных лазерах, работающих в диапазоне длин волн 1-2 мкм [3,4]. Это же свойство определило возможность использования водных суспензий нанотрубок в качестве люминесцентных маркеров, вводимых в биологические объекты [5]. Эти работы начаты недавно. Для их успешного завершения необходимо решить целый ряд проблем. Прежде всего, необходимо произвести отбор нанотрубок с достаточно узким (менее 0.1 нм) распределением по диаметрам. Это возможно реализовать как в процессе роста нанотрубок (посредством выбора подходящего метода синтеза или катализатора) [6], так и при послеростовой обработке (например, методом градиентного ультрацентрифугирования). [7]. Необходимо найти наиболее эффективные поверхностно-активные вещества, обеспечивающие высокую степень диспергирования нанотрубок в суспензии, повышающую квантовый выход их фоллолюминесценции [8]. Необходимо согласовать рабочий спектральный диапазон полученных суспензий с областью прозрачности тканей живых организмов. Однако, первые образцы биологических маркеров на основе одностенных углеродных нанотрубок уже существуют и показывают хорошие результаты селективного накопления в различных тканях, обладая существенно меньшей токсичностью по сравнению с органическими красителями [9]. С этими образцами уже проведены первые успешные опыты по фотодинамической терапии раковых заболеваний. Эти результаты подтверждают целесообразность оптимизации и развития биомаркеров на основе одностенных углеродных нанотрубок.

*Работа поддержана в рамках исследовательских программ РАН и проекта FP7 IRSES No-247007.*

### Литература

1. S.Iijima, Nature 354 (1991) 56
2. S.M. Bachilo, M.S. Strano M.S., C. Kittrell et al., Science, 298 (2002) 593.

3. A. V. Tausenev, E.D. Obratsova, A.S. Lobach et al., Appl. Phys. Lett. 92 (2008) 171113(1-3).
4. M.A. Solodyankin, E.D. Obratsova, A.S. Lobach et al., Optics Letters 33 (2008) 1336.
5. K. Welscher, Zh. Liu, D. Daranciang, and H. Dai, NanoLetters 8 (2008) 586.
6. M. He, A.I. Chernov, P.V. Fedotov, E.D. Obratsova et al., J. AM. CHEM. SOC. 132 (2010) 13994.
7. M. S. Arnold, A. A. Green, M. C. Hersam et al., Nature Nanotechnology 1 (2006) 60.
8. W. Wenseleers, I.I. Vlasov, E. Goovaerts, E.D. Obratsova et al., Advanced Functional Materials 14 (2004) 1105.
9. C.J. Gannon, P. Cherukuri, B.I. Yakobson et al., Cancer, 110 (2007) 2654.

## Л4 GEOMETRICALLY DEFINED NANOCONSTRUCTS: IMPLICATIONS IN BIOLOGICAL FATE AND DRUG DELIVERY

H. Ghandehari<sup>1,3</sup>, Tian Yu<sup>1,3</sup>, Heather Herd<sup>2,3</sup>, Adam Gormley<sup>2,3</sup>, Nate Larson<sup>1,3</sup>, Ryan Robinson<sup>2,3</sup>, Abhijit Ray<sup>1,3</sup>, Khaled Greish<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Departments of Pharmaceutics & Pharmaceutical Chemistry and <sup>2</sup>Bioengineering, <sup>3</sup>Utah Center for Nanomedicine, Nano Institute of Utah, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA  
hamid.ghandehari@pharm.utah.edu

Advances in nanotechnology have provided the opportunity to fabricate nanoconstructs with specified shapes and geometries. Variations in geometry, surface characteristics, and core composition can influence the biological fate of nanomaterials and hence their utility in biomedical applications including drug delivery. Recent efforts in our lab focus on evaluating the influence of the geometry and surface characteristics of gold and silica nanoparticles on cellular uptake, biocompatibility and biodistribution<sup>1-4</sup>. We have shown that the cellular uptake of silica nanoparticles is cell-type dependent and that surface charge and pore size play predominant roles in toxicity<sup>3</sup>. Hemolytic activity was shown to be porosity- and geometry- dependent for bare rod shaped and spherical silica nanoparticles, but surface charge- dependent for amine-modified particles<sup>3</sup>. Analysis of cell morphology and colocalization with intracellular markers suggest the involvement of autophagic like activity in response to intracellular silica nanoparticle accumulation<sup>2</sup>. Comparison of the cellular uptake and biodistribution of rod-shaped and spherical gold nanoparticles in models of ovarian tumor demonstrate differential biodistribution and uptake based on both geometry and surface properties<sup>1</sup>. Gold nanorods exposed to laser light enhanced the permeability and retention of albumin intratumorally in a murine model of prostate cancer<sup>4</sup>. Ongoing studies point to the distinct contribution of silica nanoparticle size, geometry, porosity and surface properties on in vivo toxicity, as well as the ability of gold nanorod mediated photothermal therapy to enhance the delivery of water-soluble polymer-drug conjugates to prostate tumors.



**Acknowledgement:** Financial support was provided by the National Institutes of Health (R01EB7171 & R01-DE19050) and the Utah Science Technology and Research (USTAR) Initiative.

## References

1. Arnida et al, Eur J Pharm Biopharm. 2011 77:417,
2. Herd et al, J Control Release. 2011 Feb 20. [Epub ahead of print]
3. Yu et al, ACS Nano. 2011 Jun 8. [Epub ahead of print]
4. Gormley et al, Int J Pharm. 2011 Jun 12. [Epub ahead of print].

## 15 MBICs: MAGNETIC BLOCK IONOMER COMPLEXES FOR DUAL IMAGING AND THERAPEUTICS

Nipon Pothayee, Nikorn Pothayee, N. Jain, L. M. Johnson, S. Balasubramaniam, R. M. Davis, N. Sriranganathan and J. S. Riffle

Macromolecules and Interfaces Institute and the VA-MD School of Veterinary Medicine, Virginia Tech, Blacksburg, VA

Multifunctional nanocarriers comprising a combination of therapeutic and contrast-enhancing imaging agents are of great interest for delivering drugs and tracking their biodistribution in vivo. One approach is to have phagocytic cells take in the complexes so that areas of the body that are concentrated with macrophage-like cells will have sufficient contrast for good imaging. With an aim to develop nanocarriers with high drug loadings that integrate magnetic resonance imaging agents into one system, we have designed magnetite block ionomer nanoscale complexes containing cationic antibiotics (fig 1).



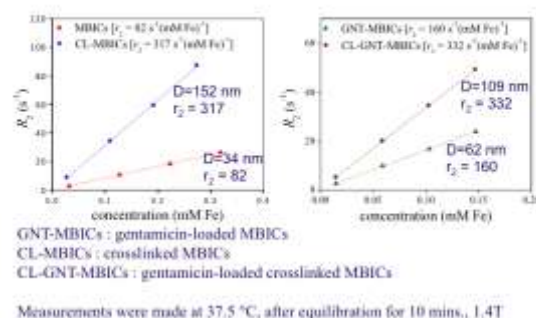
**Figure 1.** MBICs containing antibiotics

The magnetite cores are synthesized via reduction of an Fe(III) organometallic precursor, which allows formation of discrete particles. We have established a platform of doubly-hydrophilic block copolymers having nonionic polyether components and a range of carboxylate and phosphonate-functional polyanions in a separate block that are synthesized through controlled free-radical and ring-opening polymerizations. The polymers are bound to the magnetic nanoparticle surfaces via ligand adsorption of the anionic blocks, thereby creating a double corona structure with a nonionic PEO shell and an ionic layer comprised of polymeric carboxylates or phosphonates. We have shown previously that phosphonates are stronger anchor groups

for magnetite in physiological media containing phosphate ions relative to carboxylates,<sup>1, 2</sup> but the polymeric nature of all of these copolymers enhances binding through cooperative adsorption. To further increase the stability of the complexes in physiological conditions and also to increase their sizes, some of these are designed as crosslinked gels with intensity average diameters of 100-200 nm in diameter. The portion of anions that are not attached to the magnetite provide binding sites for loading cationic drugs via ionic complexation in the cores. Poly(ethylene oxide) was chosen as a block copolymer segment to improve biocompatibility and aid in dispersion in water through interparticle steric repulsion. The multi-cationic drugs, gentamicin and streptomycin, have been employed as models for encapsulation.

Magnetite nanoparticles are powerful contrast-enhancement agents for T2-weighted magnetic resonance imaging because of their high magnetization, low toxicities and particulate nature. The contrast is generated through transverse relaxation of water protons near these complexes and higher rates of relaxation lead to improved images. Recent results from both our laboratories and those of others strongly suggest that the nanoscale size of such complexes is of paramount importance for increasing relaxivities.<sup>3</sup> Figure 2 shows examples of discrete particles versus small clusters of particles, delineating the rather dramatic relationships among cluster size and transverse relaxation rates.

Saturation magnetization of the oleic acid-coated magnetite at 300 K was 65 emu g<sup>-1</sup>



**Figure 2.** (Left) MBICs with diameters of 34 nm have a relaxivity of 82 (s mMFe)<sup>-1</sup> while MBIC clusters with diameters of 152 nm have relaxivities of 317. (Right) Discrete MBICs loaded with gentamicin have diameters of 62 nm and relaxivities of 160 (s mMFe)<sup>-1</sup> while clusters with diameters of 109 nm have relaxivities of 332.

## References

1. J. D. Goff, P. P. Huffstetler, W. C. Miles, N. Pothayee, C. M. Reinholz, S. Ball, R. M. Davis, J. S. Riffle, Novel Phosphonate-functional Poly(ethylene oxide)-Magnetite Nanoparticles form Stable Colloidal Dispersions in Phosphate Buffered Saline, *Chemistry of Materials*, 21, 4784-4795 (2009).
2. R. M. Davis, J. S. Riffle, W. C. Miles, P. P. Huffstetler, J. D. Goff, Design of stable polyether-magnetite complexes in aqueous media: Effect of anchor group, molecular weight and chain density, *Langmuir*, 27, 5456-5463 (2011).
3. M. Carroll, P. Huffstetler, W. Miles, J. Goff, R. Davis, J. S. Riffle, M. House, R. Woodward, T. G. St. Pierre, Effect of polymer coatings on proton transverse relaxivities of aqueous suspensions of magnetic nanoparticles, *Nanotechnology*, in press (2011).





## Л6 ГИПЕРТЕРМИЯ В РАДИОЧАСТОТНОМ МАГНИТНОМ ПОЛЕ: ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПРИЛОЖЕНИЯ

Головин Ю.И.

НОЦ «Нанотехнологии и наноматериалы»

Тамбовского государственного университета имени Г.Р. Державина, г. Тамбов, ул. Интернациональная, д. 33

golovin@tsu.tmb.ru

Идея локализованной гипертермии с помощью специально введенных в опухоль магнитных частиц, которые затем разогреваются в радиочастотном магнитном поле (RF MF), выдвинута и апробирована более 50 лет тому назад. Однако практически интересное развитие она получила лишь в конце прошлого века, после того, как были разработаны простые методы синтеза магнитных наночастиц (MNPs) с размерами, соответствующими переходу ферромагнетиков в суперпарамагнитное состояние (~10 нм). Суперпарамагнитные частицы с размерами вблизи критического для перехода из суперпарамагнитного в ферромагнитное состояние при заданной температуре (для комнатной температуры и большинства используемых материалов это соответствует диаметру MNPs 8...14 нм) обладают гораздо большей способностью генерировать тепло в RF MF, чем многодоменные MNPs с размерами существенно превышающими 100 нм.

В лекции излагаются физические принципы, лежащие в основе магнитной гипертермии. Описываются теоретические и экспериментальные методы оценки теплогенерирующей способности (SAR) суперпарамагнитных оксидных наночастиц (SPIONs) в RF MF, с учетом неелевского и броуновского механизмов диссипации энергии. Дается связь магнитных характеристик MNPs и SAR. Обсуждается зависимость величины SAR от частоты напряженности RF MF. Отдельно рассмотрены проблемы аналитической и экспериментальной оценки локального перегрева SPIONs и характера распределения температурного поля в магнитной суспензии. Показано, что при реальных условиях разогрева SPIONs в RF MF локальный перегрев  $\Delta T \sim 10$  К необходимый для эффективной антираковой терапии, может быть локализован в области радиусом не менее нескольких мм. На поверхности наночастиц перегрев не превышает  $\Delta T \approx 10-2$  К, даже в очень концентрированных суспензиях. Тем не менее, SPIONs могут использоваться для адресной доставки и контролируемого высвобождения лекарств из нанокапсул, управления скоростью биохимических реакций, диагностики заболеваний, визуализации биоструктур и др. Обсуждаются возможные механизмы и способы использования SPIONs в этих целях.

Особое внимание уделено механохимическим аспектам активации биохимических реакций с участием макромолекул, пришитых к поверхности MNPs. Принимается во внимание, что молекулы, закрепленные между двух MNPs, испытывают деформацию из-за вращения последних в RF MF. В результате растяжения и скручивания макромолекул может измениться их конформация, расстояние между реакционными центрами, отдельными атомами и группами,

разорваться слабые связи и др. Приводятся данные одномолекулярной механической спектроскопии на этот счет, а также оценки сил, действующих на связанные макромолекулы в магнитной суспензии, помещенной в RF MF.

### Литература

1. P. Cherukuri, E.S. Glazer, S.A. Curley. Targeted hyperthermia using metal nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. V. 62. № 3. p. 339-345 (2010).
2. B. Jeyadevan. Present status and prospects of magnetite nanoparticles based hyperthermia. *Journal of the Ceramic Society of Japan*. V. 118. №6. p. 391-401 (2010).
3. M. Mahmoudi, S. Sant, B. Wang, S. Laurent, T. Sen. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): Development, surface modification and applications in chemotherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. V. 63. p. 24-46 (2011).
4. O. Veisheh, J.W. Gunn, M. Zhang. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Advanced Drug Delivery Reviews*. V. 62. p. 284-304 (2010).

## Д7 МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ МЕТАЛЛА: ОТ СИНТЕЗА НОВЫХ МАТЕРИАЛОВ ДО ПРИМЕНЕНИЯ В НАНОБИОТЕХНОЛОГИИ

Мажуга А.Г.

МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, 119911, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.3.

majouga@org.chem.msu.ru

В последние десятилетия были развиты теоретические и экспериментальные представления об адсорбции серосодержащих соединений на золотой поверхности и получении на их основе самоорганизующихся монослоев (COM). Большой интерес вызывают COM, получающиеся в результате адсорбции органических молекул, содержащих одновременно серосодержащий фрагмент и терминальную функциональную группировку. Одним из направлений в современной нанотехнологии является исследование физико-химических свойств наночастиц металлов (золото, железо, палладий и т.д.). Среди этих объектов наибольшее внимание уделяется изучению структуры и свойств нанокластеров золота, что связано с их эффективным применением в различных областях науки и техники в качестве биохимических сенсоров, лекарственных препаратов и катализаторов. Свойства кластеров этого благородного металла в первую очередь определяются способом синтеза, природой стабилизирующего лиганда, размером и формой наночастицы, ее зарядовым состоянием. В этой связи разработка синтетических подходов получения наночастиц золота с заданными свойствами представляется актуальным и своевременным.

В докладе будут рассмотрены различные методы получения наночастиц золота, описаны методы их стабилизации и модификации органическими низкомолекулярными лигандами и биомолекулами.



## Д8 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ НАНОМАТРИЦ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ

Филатова Л.Ю.<sup>1</sup>, Донован Д.М.<sup>2</sup>, Беккер С.С.<sup>2</sup>, Кабанов А.В.<sup>3</sup>, Гладилин А.К.<sup>1</sup>, Легоцкий С.А.<sup>1</sup>, Клячко Н.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, 119991, Воробьевы горы, 1-11

luboff.filatova@gmail.com

<sup>2</sup>Animal and Natural Resources Institute, ARS - USDA Beltsville Agricultural Research Center, USA

<sup>3</sup>Durham Research Center 1036, 985830 Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-5830, U.S.A.

Стрептококк групп А и С и золотистый стафилококк являются возбудителями опасных заболеваний внутренних органов, кожных покровов и горла. Ежегодно в России эти заболевания поражают сотни тысяч (стафилококк) и миллионы (стрептококк) человек, большое количество случаев имеют летальный исход. Лечение антибиотиками теряет свою актуальность, так как 30% штаммов стрептококка группы А и 90% штаммов золотистого стафилококка к ним устойчивы.

Изучаемый в данной работе фермент PlyC способен лизировать клетки стрептококков групп А, С и Е, а фермент LysK – клетки *Staphylococcus aureus*, в том числе штаммы, резистентные к метициллину и ванкомицину. Эти ферменты имеют перспективы для применения в качестве средств гигиены полости рта (лечение ангины, тонзиллитов), средств для внутреннего введения на ранних и поздних стадиях развития инфекций, средств для лечения заболеваний кожных покровов (рожа, фурункулы, нагноения). Основными проблемами, препятствующими использованию этих ферментов в медицинских целях, являются их не изученность как биокатализаторов: в литературе в принципе отсутствуют какие-либо кинетические данные и низкая стабильность в условиях хранения. Таким образом, целью данной работы являлось исследование физико-химических свойств и разработка лекарственных препаратов нового поколения на основе ферментов бактериофагов для лечения заболеваний, вызываемых стрептококком групп А и С и золотистым стафилококком.

Для фермента LysK методами кинетических измерений, седиментации, нативного и SDS электрофореза показано, что зависимости остаточной активности от времени описываются уравнением второго порядка в интервале температур 20 - 40°C, рН 6-9, интервале концентраций 0.05 – 0.5 мг/мл, т.е. в широком диапазоне условий. LysK обладает низкой для медицинского препарата стабильностью: в условиях испытаний при 37°C (ускоренная инактивация) фермент теряет 50% активности в течение 5-6 часов, при 22°C (температура хранения) за 6-7 дней.

Известно, что агрегацию белковых молекул можно подавить добавлением полиэлектролитов. Для этой цели использовали поликатионы, такие как полибрэн, полилизин, полиэтиленимины различных молекулярных

масс, а также их блок-сополимеры с полиэтиленгликолем. Все без исключения поликатионы проявляли стабилизационный эффект, который был наиболее ярким при использовании полибрэна. Для увеличения числа электростатических контактов молекул фермента и полибрэна, отрицательный заряд молекулы LysK был увеличен путем модификации аминогрупп фермента янтарным ангидридом. При увеличении степени модификации молекулы LysK янтарным ангидридом до 70% и при увеличении содержания полибрэна можно добиться уменьшения констант инактивации в 500 раз и увеличения времен полуинактивации в 1000 раз по сравнению с ферментом без добавок. Химическая иммобилизация LysK была осуществлена за счет пришивания его молекул к поверхности полимерных носителей: полиальдегида и полилизина. Процессы контролировали при помощи метода SDS электрофореза. Иммобилизованный таким образом фермент сохранял 40 – 60% активности и был в несколько раз стабильнее не иммобилизованного фермента.

Установлено, что при температурах 22 и 37°C фермент PlyC инактивируется по диссоциативному механизму. Основным способом стабилизации PlyC было включение в мицеллярно-полиэлектролитные композиции, содержащие полиакриловую кислоту, глицерин, неионогенные ПАВ бридж 30 и Плюроник ф 127, и декстраны, которые по отдельности положительно влияют на стабильность фермента. В композиции M16 фермент сохраняет 100% активности в течение 2 месяцев хранения при указанных выше температурах. При испытаниях на живых клетках было показано, что композиции без фермента не эффективны и что при использовании только фермента при посеве клеток, отобранных из зоны лизиса, есть колонии. У фермента в составе композиций таких эффектов нет. Показано, что при хранении фермента в композиции M16 число колоний после посева равно 0 в течение 2 месяцев.

Таким образом, стабильность и эффективность действия стабилизированных при помощи полиэлектролитов препаратов обоих ферментов удовлетворяет требованиям к медицинским препаратам.



## 19 ТАРГЕТНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ НА НОСИТЕЛЕ СО СТРУКТУРОЙ “МАГНИТНОЕ ЯДРО-УГЛЕРОДНАЯ ОБОЛОЧКА”

<sup>1</sup>Ермаков А.Е., <sup>1</sup>Уймин М.А., <sup>1</sup>Бызов И.В., <sup>1</sup>Жаков С.В., <sup>1</sup>Мысик А.А., <sup>1</sup>Курмаев Э.З., <sup>1</sup>Галахов В.Р., <sup>2</sup>Филимонов В.Д., <sup>3</sup>Усов В.Ю., <sup>3</sup>Бородин О.Ю., <sup>4</sup>Краснов В.П., <sup>4</sup>Демин А.М., <sup>4</sup>Вигоров А.Ю., <sup>5</sup>Юшков Б.Г., <sup>5</sup>Арташян О.С., <sup>5</sup>Медведева С.Ю., <sup>6</sup>Минин А.С.

<sup>1</sup>Институт физики металлов УрО РАН, 620990,

Екатеринбург, С.Ковалевской 18

yermafov@imp.uran.ru

<sup>2</sup>Национальный исследовательский

политехнический университет, Томск

<sup>3</sup>ГУ НИИ Кардиологии Томского научного центра СО РАМН, Томск

<sup>4</sup>Институт органического синтеза УрО РАН,

Екатеринбург,

<sup>5</sup>Институт физиологии и иммунологии УрО РАН,

Екатеринбург

<sup>6</sup>Уральская государственная медицинская

академия, Екатеринбург

При разработке таргетных мультимодальных диагностических и терапевтических агентов с целью обеспечения эффективности системы при лечении новообразований желательнее иметь носитель, на котором как на платформе методами нековалентной или ковалентной химической пришивки можно одновременно разместить различные компоненты (например, полиэтиленгликоли (ПЭГ'и), пептиды, радионуклиды, магнитные метки и т.п.). Потребность в разработке мультимодальных систем диагностического и терапевтического назначения вызвана следующими основными причинами. Существующие методы инструментальной диагностики: УЗИ, МРТ, оптические методы – часто недостаточны не только для ранней диагностики, но и при обнаружении поздних очагов новообразований. Существует несколько проблем, которые следует решать: отсутствие эффективных и селективных к разным видам опухолей, долго циркулирующих диагностических препаратов; недоступность, дороговизна и низкая эффективность для большинства опухолей ПЭТ-диагностики, например, с <sup>18</sup>F-глюкозой; нежелательные побочные эффекты из-за отсутствия селективного накопления препаратов в пораженных органах и разрушение органов ретикулярной системы; отсутствие надежных векторов адресной доставки терапевтических агентов в патологический очаг, и вследствие этого, ограниченная эффективность существующих терапевтических методов лечения с использованием локального воздействия; отсутствие возможности прямого контроля накопления препаратов в опухоли и оценки терапевтического эффекта; недостаточное развитие методов локального воздействия на опухоли с использованием современных методов физического воздействия (например, лазерного и электромагнитного).

В литературе имеются ограниченные сведения о создании мультифункциональных систем, особенно, векторной доставке в сочетании с диагностическими и терапевтическими агентами. Наибольшее распространение получили наночастицы, как средство доставки препаратов, преимущественно, на основе магнетита для создания диагностических и лекарственных препаратов при введении в кровотоки. Однако, наночастицы на основе магнетита имеют ограниченную устойчивость в биологической среде. Наночастицы чистых металлов (серебро, золото, платина), квантовые точки или углеродные нанотрубки являются токсичными. Химическая стабильность и одновременно функционализация таких материалов в нанодиапазоне весьма проблематична с учетом их высокой реакционной способности и токсического эффекта. Таким образом, развитие нетоксичных, стабильных мультимодальных систем находится на самой ранней стадии исследований.

В коллективе авторов синтезированы наноконпозиты на основе 3d-металлов, капсулированные в углерод, являющиеся новым стабильным, биосовместимым и нетоксичным материалом и представляющие собой структуру «металлическое ферромагнитное ядро-углеродная оболочка» или “гигантские фуллерены” (ГФ) со средним размером композита менее 10 нм и толщиной углеродного слоя 1-2 нм. В докладе предложены методы модификации углеродной оболочки наноконпозитов на основе железа, с целью получения химически активных центров (амино-, карбокси- и гидроксигрупп) на ее поверхности. Представлены методы нековалентной и ковалентной пришивки, с учетом активности концевых групп, ПЭГ'ов, RGD-пептидов и хелаторов (например, DOTA) для связывания радионуклидов (<sup>99m</sup>Tc) на модифицированной углеродной оболочке. Разработаны методы модификации углеродной поверхности наночастиц, обеспечивающие стабильность суспензии в различных жидких средах (вода, физ. растворы, плазма, и т.д.) с контролем свойств поверхности и параметров среды. Разработаны методы ЯМР-контроля времен релаксации T1 и T2 наноконпозитов с целью оптимизации их контрастирующей способности при МРТ визуализации очагов заболевания. Представлены результаты по биораспределению наноконпозитов в органах экспериментальных животных. Обсуждаются терапевтические методы лечения с использованием лазерной и магнитной абляции модельных опухолей с мультимодальными наноконпозитами.





## D10 АГРЕГАТЫ АМФИФИЛЬНЫХ ПОЛИМЕРОВ – ВАЖНАЯ ГРУППА НАНОРАЗМЕРНЫХ СИСТЕМ

Штильман М.И.<sup>1</sup>, Кусков А.Н.<sup>1</sup>, Горячая А.В.<sup>1</sup>,  
Tsatsakis A.M.<sup>2</sup>, Torchilin V.P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский химико-технологический университет имени Д.И.Менделеева  
shtilmanm@yandex.ru

<sup>2</sup>University of Crete, Iraklion, Crete, Greece

<sup>3</sup>Northeastern University, Boston, USA

Наноразмерные системы различного типа, такие как наносферы, наносапсулы, дендримеры, липосомы широко используются в качестве носителей биологически активных веществ. В последнее время важное место среди таких систем заняли агрегаты амфифильных полимеров.

В докладе рассмотрены методы синтеза амфифильных производных различных водорастворимых полимеров – поли-N-винилпирролидона, полиакриламида, полиакриловой кислоты и др. Показано, что такие амфифильные полимеры способны образовывать в водных средах агрегаты с размером от десятков до сотен нанометров. Было изучено влияние строения полимеров на их способность образовывать агрегаты.

Было установлено, что синтезированные амфифильные полимеры могут быть использованы для модификации мембран липосом с повышением их устойчивости к действию различных разрушающих факторов. Приведены примеры использования наноагрегатов в качестве носителей для иммобилизации различных лекарственных и биологически активных веществ с антифунгальной противовоспалительной, антираковой активностью. Полученные наноагрегаты были также использованы для повышения стабильности полипептидных лекарственных веществ.

Были разработаны методы введения в синтезированные амфифильные полимеры различных функциональных групп, таких как альдегидная, эпоксидная, карбоксильная, аминокислотная и др. Это позволило на основе полученных наноагрегатов синтезировать системы, обладающие собственной биологической активностью, например, антивирусной, иммуностимулирующей.

Хорошие токсикологические характеристики систем на основе амфифильных полимеров N-винилпирролидона позволяют надеяться на возможность их практического применения.

### Литература

1. Torchilin V.P., Shtilman M.I., Trubetskoy V.S., Whiteman K., Milshtein A.M. (1994) Amphiphilic vinyl polymers effectively prolong liposome circulation time in vivo. // *Biochimica et Biophysica Acta*, N.1195, P.181-184.
2. Torchilin V.P., Levchenko T.S., Whiteman K.R., Yaroslavov A.A., Tsatsakis A.M., Rizos A.K., Michailova E.V., Shtilman M.I. Amphiphilic poly-N-vinylpyrrolidones: Synthesis, properties and liposome surface modification. // *Biomaterials*, 2001, V.22, N. 22, P. 3035-3044.
3. Kuskov A.N., Shtilman M.I., Goryachaya A.V., Tashmuhamedov R.I., Yaroslavov A.A., Torchilin V.P., Tsatsakis A.M., Rizos A.K. Self-assembling nanoscaled drug delivery systems composed of

amphiphilic poly-N-vinylpyrrolidones // *Journal of Non-Crystalline Solids*, 2007, V.353, N.41-43, P.3969-3975.

4. Kuskov A.N., Voskresenskaya A.A., Goryachaya A.V., Artyukhov A.A., Shtilman M.I., Tsatsakis A.M. Preparation and characterization of amphiphilic poly-N-vinylpyrrolidone nanoparticles containing indomethacin. // *J.Mater.Sci.: Mater.Med.*, 2010, V.21, N.5, P.1521-1530.

## D11 БЕЛКОВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ ФЕРМЕНТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФАРМАЦЕВТИКИ

Тишков В.И.<sup>1,2,3</sup>, Савин С.С.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Институт биохимии им. А.Н.Баха РАН, Москва Россия

<sup>3</sup>ООО «Инновации и высокие технологии МГУ», Москва, Россия  
vitishkov@gmail.com

Ферменты являются уникальными биокатализаторами, которые позволяют селективно и целенаправленно осуществлять различные процессы в присутствии близких по структуре соединений. Высокая специфичность ферментов к природным соединениям одновременно является и их недостатком, поскольку в качестве терапевтических средств, как правило, используются аналоги природных веществ, которые обладают как минимум такой же физиологической активностью, но гораздо более устойчивы. Кроме того, часто профиль субстратной специфичности природных ферментов не оптимален для создания новых лекарственных препаратов или высокочувствительных биосенсоров. В качестве примера можно привести природные оксидазы D-аминокислот, которые нельзя использовать для ранней диагностики шизофрении из-за высокой активности как с D-серином (анализируемый маркер), так и с D-аланином и D-пролином, присутствующие в нервных тканях в сравнимых концентрациях с D-серином.

Нами проводятся систематические исследования по изучению структуры, функции и практическому применению ферментов для медицинской диагностики и фармацевтики – формиадегидрогеназа (ФДГ), пероксидаза (ПО), оксидаза D-аминокислот (ДААО), пенициллинацилазам (ПА), гидролаза эфиров альфа-аминокислот (АЕН). ФДГ является универсальным белком стресса патогенных микроорганизмов и растений, ДААО играет ключевую роль в регуляции нервной деятельности и других процессов. Поиск регуляторов активности этих ферментов является новым подходом к созданию лекарственных средств. Эти ферменты, а также ПА и АЕН активно используются в фармацевтической промышленности, а пероксидаза и ДААО – в высокочувствительных биосенсорах. Для каждого случая применения того или иного фермента необходимо целенаправленно изменить его свойства. Для проведения работ по направленному изменению свойств ферментов нами разработана универсальная платформа, которая объединяет разные подходы: биоинформационные



исследования, технологии рекомбинантных ДНК, компьютерное и экспериментальное изучение структур, рациональный дизайн положений для аминокислотных замен. Для каждого из перечисленных ферментов были получены новые мутантные формы с уникальными свойствами.

Работа поддержана Министерством образования и науки (госконтракты 16.512.11.2148, 11G34.31.0004 и по лотам 2011-1.2-512-085-09 и 2011-1.2-512-085-011) и Российским фондом фундаментальных исследований (гранты 10-04-01334, 10-04-00887, 11-04-00920, 11-04-00959 и 11-04-00962).

## **Л12** ПОВЕРХНОСТНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

**Филимонов В.Д., Постников П.С., Трусова М.Е.**  
Национальный исследовательский Томский политехнический университет 634050 Томск, пр. Ленина, 30  
postnikov@tpu.ru

Наночастицы находят все большее применение в современной медицине и медико-биологических исследованиях. При этом наиболее перспективными выглядят наночастицы, покрытые слоями органических групп, поскольку именно комбинация характеристик ядра наночастицы и органической оболочки позволяет создавать материалы с заданными свойствами.

В лекции рассматриваются методы функционализации органическими слоями поверхностей наночастиц различной природы - металлы, оксиды, углеродные нанотрубки и т.п. Существующие подходы к функционализации можно разделить на два типа, первый из которых основан на нековалентном связывании органических слоев с ядром наночастицы – покрытие полимерами, формирование мицеллярных оболочек различного типа и т.п. Второй подход состоит в проведении химической, ковалентной прививки органических молекул к поверхностям наночастиц. Каждый из методов имеет свои достоинства, ограничения и сферы применения.

Обсуждаются известные и перспективные пути практического использования функционализированных (гибридных) наночастиц в медицине, биохимии, молекулярной биологии. К настоящему времени в наибольшей степени реализованы такие направления использования, как целевая доставка лекарств, создание биомолекулярных сенсоров, биокатализ, сепарация биомолекул, методы *in vivo* визуализации, магнито-термотерапия органов и некоторые другие.

Все более широкое внедрение нанотехнологий в медицину и живые системы привело к формированию новых междисциплинарных направлений «нанотоксикология» и «нанотерапия», основные понятия и достижения которых также обсуждаются в лекции.

## **Д13** РАЗРАБОТКА СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ

**Левин А.Д.<sup>1</sup>, Нагаев А.И.<sup>1</sup>, Творогова С.А.<sup>1</sup>, Демин В.А.<sup>2</sup>, Бузулуков Ю.П.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт оптико-физических измерений», 119361, г. Москва, ул. Озёрная, 46  
ad\_levin@mail.ru

<sup>2</sup>НИЦ «Курчатовский институт», 123182, г. Москва, пл. академика Курчатова, 1  
demin.vyacheslav@mail.ru

В связи с интенсивным развитием биомедицинских нанотехнологий значительный интерес представляют измерения параметров наночастиц (прежде всего, размеров и химического состава) в биологических жидкостях и тканях. Подобные измерения необходимы также при исследовании токсичных свойств наноматериалов и контроле некоторых видов продукции на соответствие требованиям нанобезопасности. Для обеспечения единства таких измерений нужны стандартные образцы (СО), воспроизводящие свойства наночастиц в жидкой среде. Помимо обычных требований, предъявляемых к СО (стабильность метрологических характеристик), от образцов наночастиц, предназначенных для измерений в средах биологического происхождения, требуется еще биосовместимость и химическая устойчивость. В 2008 г. Национальный институт стандартов и технологий США (NIST) разработал СО на основе наночастиц коллоидного золота (RM 8011, RM 8012, RM 8013), ориентированные преимущественно на биомедицинские приложения.

В ФГУП ВНИИОФИ в 2009 - 2010 г. были разработаны стандартные образцы диаметра наносфер золота в жидкой среде ГСО 9629-2010. Эти СО могут использоваться при испытаниях и проверке средств измерений размеров наночастиц, разработке методик измерения, контроле качества результатов измерений, проведении межлабораторных сличений, подтверждении соответствия продукции наноиндустрии. Одним из основных предназначений СО является обеспечение единства измерений параметров наночастиц в биологических жидкостях и тканях.

В качестве материала для ГСО 9629-2010 были использованы суспензии (золи) сферических наночастиц коллоидного золота, выпускаемые британской фирмой British Biocell International (BBI) с номинальными размерами 10, 30 и 60 нм. При этом обеспечивается хорошая монодисперсность (коэффициент вариации диаметров не более 8%), однородность (гомогенность) и устойчивость золя. В ходе разработки СО стабильность и однородность материала была подтверждена многократными измерениями гидродинамического диаметра наночастиц методом динамического рассеяния света (ДРС). Массовая концентрация золота в коллоидных растворах составляет 48-50 мг/дм<sup>3</sup>. Изготовление СО осуществляется путем ампулирования исходных золь в условиях высокой стерильности всего технологического процесса. Объем жидкости в 1 ампуле – 4 см<sup>3</sup>. Стерильность необходима для



исключения попадания бактерий, которые могут вызвать изменение размеров частиц золя вследствие агрегации наночастиц. Аттестуемой характеристикой СО является диаметр наночастиц. Определение аттестованных значений производится методами ДРС (использовался анализатор размеров Malvern Zetasizer Nano ZS) и сканирующей электронной микроскопии (использовался микроскоп NVision 40 фирмы Carl Zeiss). Измерения проводятся для каждой выпускаемой партии СО.

При разработке биомедицинских нанотехнологий, а также при исследованиях по нанотоксикологии, часто требуется определять распределение различного вида наночастиц в тканях и органах лабораторных животных. Для таких исследований весьма эффективными оказываются ядерно-физические методы измерения массовой концентрации элементов – нейтронно-активационный анализ и гамма-спектроскопия. Для обеспечения единства таких измерений РНЦ КИ совместно с ФГУП ВНИИОФИ разрабатывает СО массовой концентрации и размеров наночастиц, содержащих серебро (материал – чистое серебро) и цинк (материал – оксид цинка). Приготовление устойчивых монодисперсных суспензий из этих материалов является достаточно сложной задачей; в докладе рассматриваются различные пути ее решения. Для определения аттестованных значений массовой концентрации используется метод атомной эмиссии с индуктивно-связанной плазмой (АЭ-ИСП). Для определения размеров используются методы ДРС и сканирующей электронной микроскопии. Предполагается, что будет разработаны два комплекта СО, в состав каждого из которых войдут образцы с несколькими значениями массовой концентрации. Использование таких комплектов даст возможность обеспечить единство измерений массовой концентрации и размеров наночастиц в органах и тканях.

## **Д14** СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НАНОАЛМАЗОВ ДЕТОНАЦИОННОГО СИНТЕЗА, ПОЛУЧЕННЫХ РАЗНЫМИ ПРОИЗВОДИТЕЛЯМИ

**Ивашевская С.Н.**

Учреждение Российской академии наук  
Институт геологии КарНЦ РАН, 185910  
Петрозаводск, ул. Пушкинская 11  
ivashevskaja@yahoo.com

Возможность включения углеродных наноматериалов на живые системы открыло путь для изучения их потенциального применения в новой области – наномедицине. В настоящее время широкий спектр наноматериалов на основе различных форм углерода (фуллерены, нанотрубки, наноалмазы) изучаются в качестве объектов для биомедицинских приложений [1]. Исследования показали, что наноалмазы (НА) гораздо более биосовместимы, чем другие углеродные наноматериалы [2]. Нетоксический характер, сильная и стабильная фотолюминесценция в диапазоне 550–800 нм, малые размеры, большая удельная поверхность и легкость, с

которой они могут быть связаны с биомолекулами, делает НА привлекательными для различных биомедицинских приложений. Наноалмазные частицы являются перспективными материалами для транспортировки лекарственных препаратов (например, водная дисперсия нерастворимого ранее препарата может образовать комплекс с НА). Рассматриваются различные способы включения НА в микропленки, в качестве локализованного покрытия, выделяющего лекарственный препарат, или имплантата [3]. Перечисленные свойства позволяют использовать НА в биомедицине для проведения эффективной химиотерапии при раковых заболеваниях [4], а высокая адсорбционная способность дает высокую связывающую активность относительно болезнетворных вирусов, микробов и бактерий [5].

Главными препятствиями к широкому использованию детонационных НА в настоящий момент являются [6]: отсутствие четкой стандартизации, низкая стабильность качества у разных производителей и невозможность получения продукта в большом количестве (выражается в разноразмерности, разном линейном и функциональном составе). Таким образом, научно-практическая значимость работы по исследованию НА определяется расширением представлений об их структуре и свойствах, что расширит возможности использования данного продукта.

Целью данной работы является сравнительный анализ образцов ультрадисперсных алмазов (УДА), полученных методом детонационного синтеза. Образцы в виде порошков и водных дисперсий были получены из разных источников: УДА-1 (ФНПЦ «Алтай»); УДА-3 (ООО "Реал-Дзержинск"); УДА-4 (ФСУП СКТБ «Технолог»); УДА-5 (NanoCarbon Research Institute Ltd.); УДА-6 (Gansu Liru Lingyun NanoMaterial Co Ltd.).

Принято считать, что только комплекс диагностических методов дает возможность получить истинные знания о структуре и свойствах углеродных наноматериалов. Химический состав был определен методами масс-спектрометрии (ICP-MS Xseries2 (ThermoFisher Scientific)) и рентгеноспектрального микроанализа (анализатор INCA-350 (Oxford AG), совмещенный с электронным микроскопом VEGA II LSH (ООО TЕСSCAN)). Различные уровни агрегации структурных элементов были проанализированы с помощью сканирующей электронной микроскопии (VEGA II LSH), атомно-силовой микроскопии (N'Tegra Aura NT-MDT и CMM-220) и лазерной сканирующей конфокальной микроскопии (цветной 3D лазерный микроскоп VK-9700/VK-8700K). Анализ структурных параметров кристаллитов был проведен с помощью рентгеноструктурного анализа (Thermo Scientific ARL X'TRA Powder X-ray Diffraction System).

Образцы характеризуются различной структурой, морфологией и составом примесей. Анализ данных, полученных методом PCA, показал, что необработанный образец УДА-6 содержит большое количество аморфного углерода, а на дифрактограммах остальных образцов присутствуют пять четко выраженных отражений, соответствующих алмазу (Fd3m). Размеры областей когерентного рассеяния были определены по наиболее интенсивному отражению (111): ~ 4 нм. Алмазные наночастицы склонны к образованию агрегатов, имеющих



фрактальную структуру. Размеры агрегатов в образцах (нм): УДА-1 (100–200), УДА-3 (40–110), УДА-4 (6–10), УДА-5 (110–180), УДА-6 (1000–2000). Форма агрегатов: правильная кубическая (УДА-1 и УДА-5), округлая (УДА-3, УДА-4) и вытянутая (УДА-6). Элементный анализ показал наличие в образцах значительного количества неуглеродных атомов (Cr, Cu, Ni, Zn, Sb, Zr, W, Y, Zn, Hf, Pb, Cr, Cd, Ti, Ag, Fe, Al, Cl), содержание которых зависит от условий синтеза, очистки и последующей обработки.

Работа поддержана ОНЗ РАН-5.

#### Литература

1. Bianco A., Kostarelos K., Prato M. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008 Mar; 5(3): 331-342
2. Xing Y., Dai L. *Nanomedicine (Lond).* 2009 Feb; 4(2): 207-218
3. Lam R., Ho D. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009 Sep; 6(9): 883-895
4. Chow E.K., Zhang Xue-Qing, Chen M., Lam R., Robinson E., Huang H., Schaffer D., Osawa E., Goga A., Ho D. *Sci Transl. Med* 9 March 2011: Vol. 3, Issue 73, p. 73ra21
5. Долматов В.Ю., Кострова Л.Н. // *Сверхтвердые материалы.* 2000; №3.: 82-85.
6. Тесленко В. Перспективы наноалмазов. <http://rough-polished.com/ru/analytics/31816.html>

## Д15 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ ДЛЯ ОХАРАКТЕРИЗАЦИИ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА.

Курек Д.В., Ильина А.В., Зубарева А.А., Варламов В.П.

Центр «Биоинженерия» РАН, Москва, Россия  
Svoboda\_rus@mail.ru

Создание биоконструктов на основе природного полимера хитозана на сегодняшний день нашло широкое применение в различных областях биотехнологии, пищевой промышленности и медицины. Одним из ключевых этапов в исследовательских работах по созданию таких биоконструктов является охарактеризация полученного материала. В последнее время атомно-силовая микроскопия (АСМ) стала широко использоваться для визуализации и анализа получаемых наночастиц на основе хитозана, используемых для доставки лекарственных средств.

АСМ позволяет работать с образцами размерами от 10 до 2000 нанометров, что дает возможность не только определять размеры получаемых наночастиц, но и исследовать такие параметры как стабильность и склонность к агрегации. Современные разработки для данного метода сделали возможным проводить анализ непосредственно в жидкости, что важно и удобно в случае работы с биологическими объектами. В данной исследовательской работе атомно-силовой микроскоп NTEGRA Prima (НТ-МДТ, Россия) был использован для визуализации, охарактеризации и анализа наночастиц на основе хитозана с галактоманнаном и сукцинилхитозаном[1]. Были изучены получаемые диапазоны размеров, полидисперсность, стабильность и склонность к агрегации таких наночастиц.

#### Литература

- А.В. Ильина, Н.М. Местечкина, Д.В. Курек, А.Н. Левов, П.И. Семенюк, В.Н. Орлов, В.Д. Щербухин, В.П. Варламов  
Получение, исследование и перспектива использования наночастиц на основе хитозана и галактоманнана. // *Российские нанотехнологии*, 2011, Т. 6, №1-2, С. 18-23.

## Д16 ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА NTA (NANOPARTICLE TRACKING ANALYSIS) ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ НАНОБИООБЪЕКТОВ, ПРОЦЕССОВ АГРЕГАЦИИ БЕЛКОВ, А ТАКЖЕ ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИЗАЦИИ НАНОЧАСТИЦ

Евтушенко Е.Г., Донцова Е.А., Курочкин И.Н.

Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, Химический Факультет, Москва, Ленинские горы, д. 1/73, к. 526  
e.evtooshenko@gmail.com

Бурное развитие области наноаук и нанотехнологий в последние годы привлекает значительный интерес ученых к исследованию и использованию различных наноматериалов. Нанообъекты зачастую проявляют новые, а подчас уникальные свойства, расширяя возможности прикладной науки. Вслед за появлением новых объектов появляются и новые методы их изучения. Одним из таких методов является Nanoparticle Tracking Analysis (NTA), позволяющий измерять размер и концентрацию наночастиц в растворах. В отличие от общеизвестного метода динамического светорассеяния (DLS), метод NTA основан на анализе индивидуальных частиц, и как следствие, обладает значительно более высоким разрешением в отношении фракций наночастиц, слабо чувствителен к пыли и агрегатам частиц, а также позволяет измерять концентрацию каждой из фракций [1, 2].

В лаборатории Постгеномной химии Химического Факультета МГУ возможности метода NTA были опробованы для решения целого ряда научных задач: исследования процесса самосборки белковых нанотрубок, изучения процесса агрегации прионоподобных белков, общей характеристики используемых препаратов наночастиц диоксида марганца [3], золота, углеродных нанотрубок и прочих.

#### Литература

1. H. Saveyn, B. De Baets, O. Thas, P. Hole, J. Smith, P. Van der Meer. *J Colloid Interface Sci.* 2010, 352(2), 593.
2. V. Filipe, A. Hawe, W. Jiskoot. *Pharm Res.* 2010, 27(5), 796.
3. Е.А. Донцова, И.А. Будашов, А.В. Еременко, И.Н. Курочкин. *Рос. нанотехнологии.* 2008, 3(7-8), 133.





## **L17** ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ $Mn(II)$ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МР-ТОМОГРАФИИ

<sup>1</sup>Усов В.Ю., <sup>2</sup>Белянин М.Л., <sup>2</sup>Филимонов В.Д.,  
<sup>3</sup>Ермаков А.Е., <sup>4</sup>Мильто И.А., <sup>4</sup>Суходоло И.В.,  
<sup>5</sup>Байден Е.П.

<sup>1</sup>НИИ кардиологии Сибирского отделения РАМН, 634012, Томск, ул.Киевская 111, НИИ кардиологии СО РАМН  
Ussov1962@yandex.ru

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет

<sup>3</sup>Институт металлофизики Уральского отделения РАН

<sup>4</sup>Сибирский государственный медицинский университет

<sup>5</sup>Томский государственный университет

Применение контрастных препаратов-парамагнетиков обоснованно считается одним из важнейших путей совершенствования магнитно-резонансной томографической (МРТ) диагностики. Наиболее широко на сегодня используются препараты на основе комплексов Gd, воздействие которого на процессы релаксации протонов воды в биологических тканях наибольшее. Однако высокая токсичность свободного гадолиния и связанный с этим риск развития системного нефрогенного фиброза — нечастого, но тяжелого осложнения - стимулирует интерес к использованию других парамагнетиков, как редкоземельных металлов, так и различных форм железа и марганца.

Контрастирующая способность препаратов для клинической МРТ определяется в первую очередь их релаксивностью ( $r_1$ , ммоль<sup>-1</sup>\* с<sup>-1</sup>) — способностью сокращать время продольной релаксации протонов воды в биологических средах, которая в свою очередь зависит от ионно-ядерных взаимодействий парамагнетика с водной оболочкой, причем чем больше спин, время электронной релаксации и чем лабильнее обмен молекул воды, тем лучше. Имея пять неспаренных электронов на наружных оболочках,  $Mn(II)$  является одним из лучших возможных маркеров-парамагнетиков для МРТ. Ранее были разработаны препараты на основе водорастворимых комплексов  $Mn(II)$  — мангаскан ( $Mn$ -ЭДТА) и пентаманг ( $Mn$ -ДТПА). Пентаманг продемонстрировал диагностические и биологические свойства, близкие к комплексам гадолиния.

В развитие линии отечественных диагностических парамагнетиков — производных марганца, были синтезированы комплекс  $Mn$ -ДЦТА (Цикломанг), наночастицы оксида марганца ( $MnO$ ) с покрытием олеатом, а также наночастицы  $Mn$ -олеата, стабилизированные фосфолипидным покрытием.

$Mn$ -ДЦТА (Цикломанг), был синтезирован с использованием нанодисперсной технологии в твердой фазе из оксида или карбоната  $Mn$  и  $H_5DЦТА$ , с последующим растворением и получением в итоге 0,5М  $Mn$ -ДЦТА в физрастворе..  $Mn$ -ДЦТАпоказал высокую, не уступающую комплексу Gd, релаксивность  $r_1 = 4,12 \pm 0,12$  ммоль<sup>-1</sup>\* с<sup>-1</sup> и позволил за счет этого выполнение как статических, так и

динамических, и ангиографических МРТ-исследований. При токсикологических исследованиях LD50 превышала 17,5 мл/кг веса тела, обеспечивая практически неограниченный терапевтический диапазон.

Наночастицы оксида марганца ( $MnO$ ), первоначально с добавлением олеата  $Mn$ , были получены с размером наночасти 25-80 нм и затем диспергированы с покрытием полиэтиленгликолем для повышения растворимости и биосовместимости. Обладая высокой релаксивностью,  $r_1 > 67$  ммоль<sup>-1</sup>\* с<sup>-1</sup>, при введении крысам с перевиваемыми опухолями наночастицы  $MnO$  поглощались тканью рака молочной железы. При этом токсических эффектов, специфичных для высвобождения  $Mn$ , у животных не наблюдалось.

Наночастицы  $Mn$ -олеата, стабилизированные фосфолипидным покрытием, отличались от наночастиц  $MnO$  большей релаксивностью  $r_1$ , превышающей 100 ммоль<sup>-1</sup>\* с<sup>-1</sup>, из расчета на наночастицу, а также высокой релаксивностью  $r_2$ , составившей для  $MnOI$  659  $\pm$  4,5 ммоль<sup>-1</sup>\* с<sup>-1</sup>, также из расчета на наночастицу. При повреждении эндотелия аорты и крупных артерий у крыс, наночастицы  $MnOI$  позволяли визуализировать его, что указывает на возможность использования этих наночастиц для ранней диагностики атеросклеротических и других поражений сосудистой стенки.

Таким образом, на основе наноконкомплексов  $Mn(II)$  оказывается возможным получить ряд диагностических препаратов с различными биофизическими свойствами, высокими визуализационными и перспективными клиническими характеристиками.

## **D18** НАНОКОМПОЗИТНЫЕ ПОКРЫТИЯ, СТРУКТУРЫ ЯДРО-ОБОЛОЧКА, МИКРОКАПСУЛЫ: СОЗДАНИЕ, УПРАВЛЕНИЕ ФИЗИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ, ПЕРСПЕКТИВЫ БИОМЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Горин Д.А.

Саратовский государственный университет,  
410012, г.Саратов, ул. Астраханская, 83  
gorinda@mail.ru

Исследование объектов микромира является приоритетным направлением развития современной науки и техники. Среди большого разнообразия наноразмерных объектов важную роль играют моно- и мультислойные покрытия. Роль таких покрытий в нанобиотехнологии и медицине состоит в модификации поверхности, создании новых наноструктурированных микрообъектов, изменении физико-химических свойств материалов. Развитие указанных областей современной науки и техники будет связано с использованием методов создания материалов и устройств, основанных на принципе «снизу-вверх» [1, 2]. Типичным примером такого метода является последовательная адсорбция, вариациями которого являются: 1) метод Ленгмюра-Блоджетт, позволяющий формировать монослои органических молекул на границе раздела жидкость/газ и переносить их на твердую подложку [3]; 2) метод



последовательной адсорбции противоположно заряженных полиэлектролитных молекул (полиионная сборка) и/или наночастиц [4, 5, 6]. Оба метода позволяют не только создавать организованные моно- и мультислои, но и эффективно управлять их свойствами в процессе получения.

Развитие современных технологий при создании функциональных устройств и материалов с заданными физико-химическими свойствами, и, как следствие, на их применение, например, для разработки новых современных систем диагностики и лечения заболеваний (включая разработку систем доставки лекарственных средств и вакцин), разработки технологии создания нового поколения электронных приборов и устройств, создания «умной» одежды и т.д., связано с целым рядом факторов: 1) поиском новых подходов к созданию искусственных материалов, формируемых по принципу «снизу-вверх»; 2) управлением свойствами поверхности твердых тел путем создания наноразмерных покрытий; 3) поиском новых материалов, в том числе органических соединений заданного состава и пространственного строения, а также композитов неорганических наночастиц и органических соединений; 4) созданием новых искусственных объектов микромира, например, наноструктурированных микрокапсул [7] и структур типа «ядро-оболочка», позволяющих формировать мультифункциональные покрытия и среды. Необходимо отметить, что для живой природы, механизмы функционирования которой мы часто копируем, размер функциональных элементов исчисляется микрометрами (например, клетки крови), однако, без сомнения, управление их жизнедеятельностью определяется объектами наноуровня (ионы, молекулы белков и т.д.).

На современном этапе важно не только получать различные наноразмерные покрытия с заданными свойствами, но и научиться дистанционно управлять параметрами и характеристиками как планарных наноразмерных слоев, так и нанокompозитных микрокапсул посредством электромагнитного излучения или ультразвукового воздействия. Таким образом, нанотехнологический подход в сочетании с новыми материалами и управлением свойствами поверхности твердых тел, а также возможностью дистанционного управления физико-химическими свойствами наноструктурированных объектов может существенно расширить круг возможностей высоких технологий и молекулярного подхода в науке и технике и выйти на новый уровень их применения, например в медицине и биотехнологии, химической промышленности.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ 09-03-00245-а.

#### Литература

1. Ozin G.A., Arsenault A.C., Nanochemistry, RCS Publishing, China, 2005, 628 p.
2. Erokhin V., Ram M. K., Yavuz O., The New Frontiers of Organic and Composite Nanotechnology, ELSEVIER, UK, 2008, 488 p.
3. Petty M.C. Langmuir-Blodgett films: an introduction. Cambridge Univ. Press., Cambridge, England, 1996, 234 p.
4. R.K. Iler // J. Colloid Int. Sci. 1966, V. 21, No. 6, P. 569-594.

5. G. Decher // Science, 1997, V. 277, P.1232-1237.
6. Y. Lvov, G. Decher, H. Möhwald // Langmuir, 1993, V.9, P. 481-486
7. G.B. Sukhorukov, E. Donath, S. Davis, H. Lichtenfeld, F. Caruso, V.I. Popov, H. Möhwald, // Polym. Adv. Technol., 1998, V. 9, No. 10-11, P. 759-767

## **Д19** ВОДНЫЕ СИСТЕМЫ С УГЛЕРОДНЫМИ НАНОТРУБАМИ: ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И МЕТОДЫ ХАРАКТЕРИЗАЦИИ

**В.Ф. Королович, Л.А. Булавин**

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченка, Физический факультет. ул. Владимирская 64, Киев 01601, Украина  
korolovich@gmail.com

В нашей работе представлены результаты экспериментального исследования термодинамических свойств водных систем с функционализированными карбоксильными группами одностенными углеродными нанотрубками (SWCNTs). Термодинамические свойства рассчитывались по экспериментальным термобарическим и концентрационным зависимостям плотности. Обнаружено влияние функционализации поверхности SWCNTs на термодинамические свойства исследуемых водных систем. Предложено уравнение состояния, адекватно описывающее термодинамические свойства водных систем с SWCNTs.

Характеризация водных систем с SWCNTs проводилась методами динамического и комбинационного рассеяния света, а также по снимкам оптического и электронного микроскопов.

Сочетание в водных системах с углеродными нанотрубками особенностей молекулярной структуры воды и углеродных нанотрубок объясняет их уникальные физико-химические свойства, что находят широкое практическое применение. На сегодняшний день выделилось четыре основных направления применения водных систем с углеродными нанотрубками: теплоносители, транспорт лекарственных препаратов и катализаторов, гипертермия злокачественных опухолей, процессы абсорбции токсичных тяжелых металлов. Эффективное и безопасное применение водных систем с углеродными нанотрубками в этих отраслях требует знания их термодинамических свойств и эффективных методов характеристики. Поэтому, целью нашей работы было экспериментальное исследование изотермического модуля упругости, коэффициента объемного теплового расширения, изотермического прироста энтропии, энтальпии и поиск уравнения состояния адекватно описывающего эти термодинамические свойства в широком интервале температур и давлений.

Объект исследования - водные системы с SWCNTs, максимальной концентрацией 3 г/л. SWCNTs синтезированы электродуговым методом в атмосфере гелия. Геометрические параметры SWCNTs: диаметр (1±2) нм, длина (1±5) мкм. Торцы углеродных нанотрубок функционализированы карбоксильными группами (-COOH) (Рис.1), путем окисления азотной кислотой, что позволило,



создать стабильную во времени водную систему с углеродными нанотрубками.

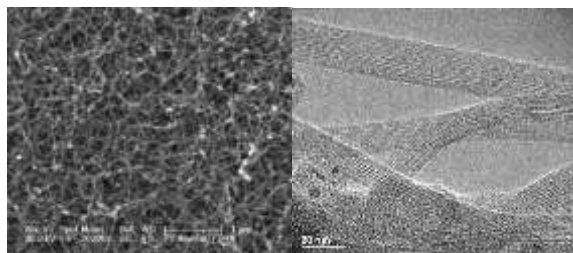


Рис.1. EM изображение SWCNTs

Анализ спектров динамического рассеяния света (Рис.2) позволил охарактеризовать размеры агрегатов SWCNTs в воде и обнаружить их температурную стабильность. Сочетание динамического и комбинационного рассеяния света с электронной микроскопией позволило комплексно охарактеризовать исследуемые образцы.

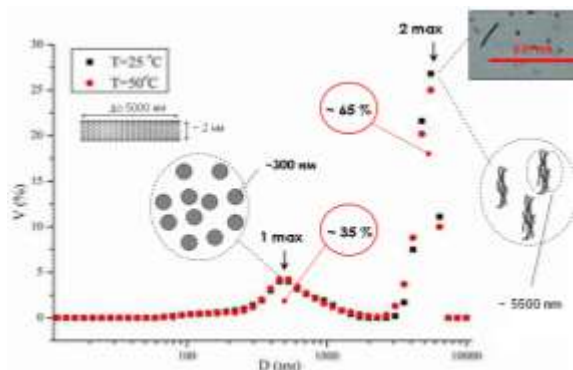


Рис.2. Распределение оптических неоднородностей в водной системе с SWCNTs. Концентрация SWCNTs 0,3 г/л

P—V—T данные получены методом сильфонного пьезометра с дифференциальным трансформаторным датчиком линейных смещений в интервале давлений от 0,1МПа до 103,2МПа и интервале температур от 293К до 354К.

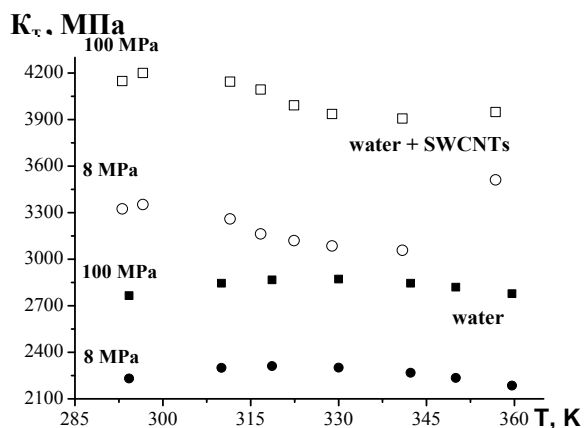


Рис.3. Изотермический модуль упругости воды и водных систем с SWCNTs при 8 МПа и 100 МПа. Концентрация SWCNTs 3 г/л

На основе P—V—T данных и пикнометрических измерений, мы рассчитали изотермический модуль упругости

$$K_p = -V \left( \frac{\partial P}{\partial V} \right)_P, \text{ коэффициент объемного теплового расширения } \alpha_p, \text{ изотермический прирост энтропии } T\Delta S \text{ и}$$

полной внутренней энергии  $\int \alpha_p V dT$ , изотермический прирост энтальпии  $\int \alpha_p V dT$

$$\int \alpha_p V dT$$

## L20 MEASURING NANOPARTICLES IN COMPLEX MATRICES

[Hans J.P. Marvin](#), [Hans Bouwmeester](#) & [Ruud J. Peters](#)

RIKILT-Institute of Food Safety, Akkermaalsbos 2, 6708 WB Wageningen, the Netherlands  
Hans.marvin@wur.nl

Because of their novel physicochemical characteristics engineered nanoparticles (ENPs) are nowadays applied in many new consumer products including food. It is inevitable that human and environment will be exposed to these particles and therefore information on their safety is necessary. To collect that information, reliable methods of detection and quantification of ENPs in complex matrices is required. This paper will show some results obtained with three methods:

### 1. Single Particle – Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (SP-ICP-MS)

This method capable of detecting nanoparticles (metal and metal oxides) in sample extracts at very low concentrations and has been used by us to determine nanoparticles in food, consumer products and samples from toxicological studies. This method requires only limited sample preparation and is suitable for fast screening.

### 2. HydroDynamic Chromatography Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (HDC-ICP-MS)

This method is a combination of size separation followed by a confirmation method to characterize nanoparticles (metal and metal oxides) in food, consumer products and some food items. It is use in cases where only ICP-MS does not offer enough specificity.

### 3. (Transmission, Scanning) Electron Microscopy (TEM, SEM)

Microscopy is used to determine the size and shape of the ENPs (isolated or present in the matrix). When used in combination with EDX it is used to determine the chemical composition of the identified ENPs (SEM-EDX).



## Л21 REDOX ADVENTURES OF CARBON NANOTUBES: FROM OXIDATIVE LIPIDOMICS TO BIODEGRADATION

[Valerian E. Kagan](#)

University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Engineered nanomaterials are becoming a pervasive presence in different spheres of modern life – from diverse technological applications to a plethora of consumer products – and this raises concerns about their possible adverse effects on human health and the environment. Among the different nanomaterials available today, carbon nanotubes (CNT), particularly single-walled carbon nanotubes (SWCNT), are most advanced and abundant in their applications. The unique physico-chemical characteristics combined with the vast surface area make the biological effects of cytotoxicity of these novel nanomaterials cannot be readily deduced from previous investigations of other particles or fibers. In fact, in vitro data indicate that SWCNT may exert strong cytotoxicity with induction of oxidative stress. More importantly, recent in vivo studies have demonstrated robust and unusual pulmonary inflammatory responses of SWCNT upon exposure of mice via aspiration or inhalation. Inflammatory tissue responses were also observed when certain multi-walled CNT with high aspect ratios were administered to mice via intraperitoneal injection. There are three issues relevant to interactions between SWCNT and oxidative stress that will be discussed:

1. Biodegradation of CNT by different peroxidases (including myeloperoxidase and eosinophil peroxidase);
2. Selective Oxidative Lipidomics response towards mitochondrial cardiolipin in the lung invoked by inhalation of CNT and revealed by mass spectrometry of phospholipids;
3. Lipid Corona that is formed around CNT after their pharyngeal aspiration in mice that contains typical surfactant phospholipids along with surfactant proteins A, B and D and defines their recognition and uptake by macrophages.

## Д22 КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КОНТАКТА НАНОЧАСТИЦ С ЖИВЫМИ ОБЪЕКТАМИ НА ПРИМЕРЕ ДОМОВОЙ МЫШИ.

[Попик В.М.<sup>1</sup>](#), [Герлинская Л.А.<sup>2</sup>](#), [Горячковская Т.Н.<sup>2</sup>](#), [Колчанов Н.А.<sup>2</sup>](#), [Мошкин М.П.<sup>1</sup>](#), [Пельтек С.Е.<sup>2</sup>](#)

<sup>1</sup>Институт ядерной физики СО РАН,  
Новосибирск пр. Лаврентьева 11  
popik@inp.nsk.su

<sup>2</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН,  
Новосибирск пр. Лаврентьева 10

Наночастицы - высокодисперсные частицы размером менее 100 нм хотя бы в одном измерении с физико-химическими свойствами, существенно отличающимися от исходных материалов. В национальной программе развития нанотехнологий большое значение приобретает контроль биобезопасности наноматериалов при их производстве и использовании, в том числе, в научных исследованиях. Такая задача, настоятельно требует применения известных и разработки новых методов и технологий контроля. Исследования являются необходимым звеном в общем комплексе оценок нанобиобезопасности. В основе проекта лежит комплексный подход, состоящий из определения размеров, дисперсионного и элементного состава образцов, разработка экспериментальных методов введения нанообъектов, изучение их распределения в организме экспериментальных животных, выявление потенциальных «органов-мишеней» и изучение патогенетических процессов, обусловленных воздействием наночастиц, в зависимости от элементного состава и размеров. Поскольку изучение биологических эффектов наночастиц связано с прогнозом возможного негативного влияния на психофизиологическое благополучие людей, то в проекте разработан и апробирован комплекс методов, характеризующих благополучие мышей в параметрах адекватных для этого биологического вида. Предлагаемый комплекс методов направлен на изучение специфических биологических эффектов и механизмов воздействия наночастиц на живые организмы. Этот подход не отменяет «Методических рекомендаций оценки безопасности наноматериалов», введенные Приказом Роспотребнадзора от 12.10.2007 г. N 280, которые направлены на изучение общетоксического воздействия наночастиц, но не предполагают изучения конкретных патогенетических механизмов воздействия, что необходимо для разработки рациональных средств защиты и профилактики заболеваний, обусловленных наноконпонентами.





## D23 ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННО ВВОДИМЫХ НАНОЧАСТИЦ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У КРЫС

Власова М.А.<sup>1</sup>, Riikonen J.<sup>2</sup>, Raula J.<sup>3</sup>, Kauppinen E.<sup>3</sup>, Лобач А.С.<sup>4</sup>, Елецкий А.В.<sup>5</sup>, Тарасова О.С.<sup>6</sup>, Salonen J.<sup>7</sup>, Lehto V.-P.<sup>2</sup>, Herzig K.-H.<sup>8</sup>, Jarvinen K.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Health Sciences, School of Pharmacy, University of Eastern Finland, 70211 Kuopio, Finland

<sup>2</sup>Faculty of Science and Forestry, Department of Applied Physics, University of Eastern Finland, 70211 Kuopio, Finland

<sup>3</sup>Department of Applied Physics, Aalto University School of Science, 00076 Aalto, Finland

<sup>4</sup>Институт проблем химической физики РАН, 142432 Черноголовка, РФ lobach@icp.ac.ru

<sup>5</sup>Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», 123182, Москва.

<sup>6</sup>Биологический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова, РФ

<sup>7</sup>Department of Physics and Astronomy, University of Turku, 20014 Turku, Finland

<sup>8</sup>Institute of Biomedicine & Biocenter of Oulu, University of Oulu, 90014 Oulu, & Department of Psychiatry, Kuopio University Hospital, 70211, Kuopio, Finland

Наночастицы (НЧ) могут быть использованы для улучшения доставки внутривенно вводимых лекарственных препаратов. Однако вопрос о влиянии самих НЧ на параметры системной гемодинамики, таких как среднее артериальное давление (САД) крови и частота сердечных сокращений (ЧСС), в настоящее время практически не исследован. В докладе представлены данные об эффектах НЧ, не содержащих лекарств, на САД и ЧСС у бодрствующих свободно передвигающихся крыс после внутривенного однократного введения. Были исследованы различные НЧ: (i) неорганические мезопористые кремниевые наночастицы (MSiНЧ) с различной химической природой поверхности (термически гидрокарбонизированной (ТГК), термически карбонизированной (ТК) и химически окисленной (ХО) поверхностью), (ii) частицы акрилового полимера с различной растворимостью (Eudragit® L100, RSPO и E100) и (iii) одностенные углеродные нанотрубки (ОУНТ). Внутривенные инъекции ТГК MSiНЧ (объемный диаметр (ОД) = 90 нм,  $\zeta$ -потенциал = +4,2 мВ), Eudragit® E100 NPs (ОД = 163 нм,  $\zeta$  = +63,0 мВ) и пучков ОУНТ (ОД = 118 нм,  $\zeta$  = -53,8 мВ) в дозе 5 мг/крысу сопровождалось снижением САД (10-15 мм Hg) и увеличением ЧСС длительностью от 4 до 9 ч. Внутривенное введение ТК MSiНЧ (5 мг/крысу) приводило к умеренному снижению САД, тогда как соответствующее по дозе инъекции ХО MSiНЧ, Eudragit® L100 и RSPO НЧ не влияли на САД. Таким образом, гидрофобные НЧ могут обладать собственным влиянием на САД и ЧСС. Снижение САД может также быть связано с поток-зависимой дилатацией сосудов в результате увеличения напряжения сдвига на эндотелии. Однако в целом механизмы, влияния НЧ на сердечно-

сосудистую систему остаются неясными и требуют дальнейшего исследования.

Исследования выполнены в рамках Финско-Российского совместного исследовательского проекта, финансируемого Университетом Восточной Финляндии.

## D24 ДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ЦЕЛОСТНОСТЬ ГАМЕТИЧЕСКОГО ДНП-КОМПЛЕКСА У САМЦОВ МЫШЕЙ

Павлюченкова С.М.<sup>1,2</sup>, Захидов С.Т.<sup>1</sup>, Маршак Т.Л.<sup>2</sup>, Рудой В.М.<sup>3</sup>, Дементьева О.В.<sup>3</sup>, Скуридин С.Г.<sup>4</sup>, Зеленина И.А.<sup>1</sup>, Хохлов А.Н.<sup>1</sup>, Евдокимов Ю.М.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы д.1, стр.12, Биологический факультет

Smilesweta@yandex.ru

<sup>2</sup>Институт биологии развития им. Н.К.Кольцова РАН, Москва

<sup>3</sup>Институт физической химии и электрохимии им. А.Н.Фrumкина РАН, Москва

<sup>4</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН, Москва

В настоящее время изучение биологических эффектов наночастиц становится предметом многочисленных приоритетных исследований. Как известно, наночастицы демонстрируют принципиально другие физико-химические свойства, чем их микро- и макроскопические аналоги. В силу их сверхмалых размеров и специфических геометрических форм наночастицы не испытывают пространственных препятствий, для них нет непроницаемых стенок внутри клеточных систем; в цитоплазматической среде они могут действовать крайне неупорядоченно и агрессивно, порождая огромное количество свободных кислородных радикалов, активных мутагенных молекул, возбужденные состояния.

В связи с открывающимися большими перспективами использования наночастиц золота в промышленной практике, медицине, научных исследованиях поднимается вопрос о том, обладают ли наночастицы золота токсическими эффектами (Daniel, Astruc, 2004; Boisselier, Astuc, 2009).

Задача настоящей работы состояла в изучении эффектов действия наночастиц золота на спермиогенные клетки мышей. Для достижения поставленной цели была использована модельная система деконденсации ядерного хроматина *in vitro*, имитирующая процесс образования мужского пронуклеуса и выявляющая потенциальные повреждения в структуре ДНП-комплекса. Суспензию спермиев готовили из каудальных отделов эпидидимиса половозрелых самцов мышей F1-гибридов CBAxC57/Bl6.

Нами впервые показано, что обработка гамет, демембранизированных додецилсульфатом Na, в средах, содержащих наночастицы золота (диаметр частиц ~2.5 нм) в концентрации 1.0 x 10<sup>15</sup> частиц/мл, и последующая инкубация в растворе дитиотреитола приводят к нарушению динамики процесса декомпактизации хроматина. По степени



распаковки ядерного материала гаметы условно были разделены на три группы: «интактные» (в целом не отличающиеся от нативных ядер), частично и полностью деконденсированные. Внешне структура частично и полностью деконденсированных ядер спермиев, обработанных наночастицами золота, резко отличалась от контрольных образцов, приобретая глыбчатую организацию хроматина вместо дисперсной. Площадь проекции полностью деконденсированных ядер была уменьшена приблизительно в 2 – 3 раза. При равных условиях эксперимента частота встречаемости интактных, частично и полностью деконденсированных ядер составляла в контроле 2, 18 и 80%, а в образцах, инкубированных с наночастицами золота в течение 20 мин и 40 мин, соответственно 16, 80 и 4% и 60, 30 и 10%.

В другой серии экспериментов динамику деконденсации ядер эпидидимальных сперматозоидов мышей изучали на 14 сут после однократного внутрибрюшинного введения им наночастиц золота ( $C=1 \times 10^{15}$  частиц/мл). После тиоловой обработки в опыте число спермиев с полностью деконденсированными ядрами составило 100%, при этом в контроле присутствовали все три группы ядер: интактные (13,5%), частично (42%) и полностью (44,5%) деконденсированные.

На основании этих наблюдений мы пришли к заключению, что наночастицы золота обладают сперматотоксическим действием. Механизм этого действия может быть связан с взаимодействием наночастиц золота с молекулами двухцепочечной ДНК (Евдокимов и др., 2010), другой причиной может быть нарушение синтеза и накопления основных ядерных белков в спермиогенезе.

#### Литература

1. Boisselier E., Astuc D. Gold nanoparticles in nanomedicine: preparation, imaging, diagnostics, therapies and toxicity // *Chem. Soc. Rev.*, 2009, v. 38, p.1759-1782.
2. Daniel M.C., Astruc D. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties and applications towards biology, catalysis and nanotechnology // *Chem. Rev.*, 2004, v.104, p. 293-346.
3. Евдокимов Ю.М., Саянов В.И., Скуридин С.Г. Наноструктуры и наноконструкции на основе ДНК. М.: «Сайнс пресс», 2010, 256 с.

## Д25 БАКТЕРИЦИДНЫЕ СВОЙСТВА НАНОПЛЁНОК

Голубева И.С.<sup>1</sup>, Плескова С.Н.<sup>1,2</sup>, Чижов Н.А.<sup>1</sup>, Фролова Н.А.<sup>1</sup>, Михеева Э.Р.<sup>1,2</sup>, Горшкова Е.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский Государственный Технический Университет им. Р.Е. Алексеева, г. Нижний Новгород, ул. Минина 24  
golubmay@mail.ru

<sup>2</sup>Нижегородский Государственный Университет им. Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород.

На сегодняшний день создание наноматериалов является одним из наиболее перспективных направлений как в науке, так и в технологических отраслях. Активное развитие нанотехнологии быстро расширяет сферы ее практического применения. Синтезируемые материалы: наночастицы, нанопокрытия, нанотрубки и т.д. находят широкое применение во многих сферах деятельности. Нанопокрытия находят все более широкое применение в оптических системах, микроэлектронике, фотогальванике, системах, способных к самоочищению. Одним из материалов, являющихся фотокаталитически активным, в том числе проявляющим бактерицидные свойства, является диоксид титана (TiO<sub>2</sub>-плёнки). Данное свойство обусловлено образованием активных форм кислорода (АФК: O<sub>2</sub><sup>·</sup>, OH<sup>·</sup>, HO<sub>2</sub><sup>·</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) на поверхности плёнки при воздействии ультрафиолетового света с энергией превышающую ширину запрещённой зоны ( $\lambda < 390$  нм).

Целью данной работы стало исследование бактерицидных свойств нанопокрытий на основе диоксида титана в отношении грамположительных (*Staphylococcus epidermidis* 1061, *S.aureus* 956, *S.aureus* 455, *Enterococcus faecalis* 971, *E. faecium* 2381) и грамотрицательных (*Escherichia coli* 321-5, *Pseudomonas aeruginosa* 9691, *Proteus vulgaris* 1212, *Klebsiella oxytoca* 525, *K. pneumoniae* 527) штаммов бактерий. Исследование жизнеспособности проводилось на поверхности нанопокрытий, нанесенных на подложку методом золь-гель технологии.

Штаммы бактерий выращивались на поверхности мясопептонного агар (МПА) в течение 24 часов при температуре 37°C, смывались физиологическим раствором и взвешивались в конечной концентрации 10 МЕ. Полученную суспензию разводили до получения изолированных колоний в количестве 200-300 колониеобразующих единиц (КОЕ) на чашку Петри. Стерильные чашки Петри с TiO<sub>2</sub>-плёнкой были опытными, а чашки Петри без плёнки – контролем. Бактериальную суспензию в количестве 0,7 мл вносили в чашку Петри и облучали под УФ лампой ВЮ-2 на расстоянии 18,5 см в течение 15 мин. Для отсеивания «жесткого» ультрафиолета использовался светофильтр с максимумом пропускания 365 нм. Затем, 0,05 мл бактериальной суспензии высевали на чашки Петри с МПА. После инкубации (24 часа, 37°C) производился подсчет числа единичных колоний. Исследование каждого штамма проводилось в серии не менее 6 экспериментов.

Исследование бактерицидного эффекта нанопокрытий на основе TiO<sub>2</sub> показало снижение жизнеспособности как



грамположительных, так и грамотрицательных бактерий (Рисунок 1).

Снижение числа КОЕ при использовании пленок может быть объяснено главным образом окислением клеточной стенки и/или мембраны бактерий АФК, образуемыми на поверхности TiO<sub>2</sub>-пленок.

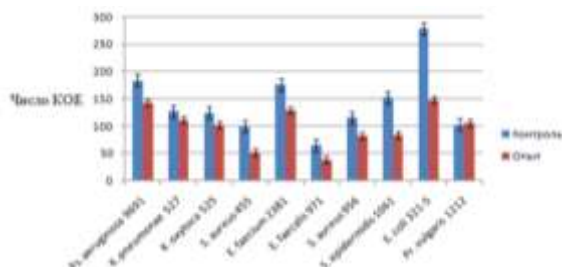


Рисунок 1 – Число КОЕ бактерий после инкубации под ультрафиолетовым светом (365 нм) в течение 15 мин на поверхности стекла (контроль) и TiO<sub>2</sub>-пленки (опыт).

Рисунок 1 демонстрирует, что при облучении образцов на поверхности TiO<sub>2</sub>-плёнки УФ-светом в течение 15 минут не наблюдалось полного (100%) снижения количества КОЕ, поэтому были проведены эксперименты по изучению динамики бактерицидного эффекта TiO<sub>2</sub>-пленок (Рисунок 2).

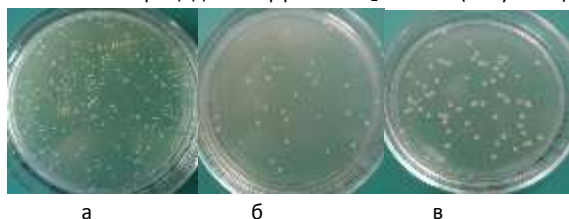


Рисунок 2 – Снижение числа КОЕ штамма *S. aureus* 956 после инкубации в течение 45 минут: а – отрицательный контроль (инкубация без ультрафиолета и TiO<sub>2</sub>); б – положительный контроль (инкубация под УФ-светом без TiO<sub>2</sub>-плёнки); в – опыт (инкубация под УФ – светом на поверхности оттоженных TiO<sub>2</sub>-пленок).

Таким образом, в работе показано подавление жизнеспособности как для грамположительных, так и для грамотрицательных бактерий при воздействии УФ-света на поверхность TiO<sub>2</sub>-пленок в течение 15 мин. Воздействие УФ-света на поверхность TiO<sub>2</sub>-плёнки в течение часа приводит к почти полному уничтожению (для *S. aureus* 956 отмечено снижение жизнеспособности на 96%, для *S. epidermidis* 1061 – на 94%, для *S. aureus* 455 – на 83%, для *E. faecalis* 971 – на 67%, *E. faecium* 2381 – на 90%, для *E. coli* 321-5 – 53%, для *Klebsiella oxytoca* 525 – 63%, для *P. aeruginosa* 9691 – на 84%).

Работа выполнена при поддержке гранта 11-04-97036-р\_поволжье\_а.

## Д26 ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПАСНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ НАНОМАТЕРИАЛОВ.

Баранов В.И.<sup>1</sup>, Сопова Е.А.<sup>1</sup>, Ганковская О.А.<sup>2</sup>, Лавров В.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, ул. Баррикадная д.2/1

duanka@mail.ru

<sup>2</sup>НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

Увеличение промышленного производства наноматериалов (НМ), наблюдаемое в последние годы, и связанное с этим увеличение числа персонала, вступающего в непосредственный контакт с НМ, влечёт за собой необходимость разработки методов быстрого тестирования их действия на биологические объекты с целью определения степени негативного влияния на организм человека. Существующие в настоящее время методы тестирования НМ отличаются значительной длительностью. В связи с этим нами была предпринята попытка разработки экспресс-метода предварительной гигиенической оценки НМ, что позволило бы уже на этапе полупромышленного производства оценивать их потенциальную опасность для здоровья человека.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке цитотоксического действия различных типов НЧ по отношению к клеткам Vero in vitro и разработка, на этой основе, экспресс-анализа токсичности НМ.

В экспериментах использовали перевиваемую фибробластоподобную клеточную культуру Vero, полученную из почечного эпителия зеленой африканской марышки. Данная культура, традиционно используемая в вирусологии для определения цитопатогенного действия вирусов, в том числе кори, эпидемического паротита, герпеса и др., в наших опытах была адаптирована для определения цитотоксического действия НЧ. Клетки Vero обрабатывали in vitro НЧ вольфрама и его соединений с кобальтом. В частности, НЧ W - 25 и 60 нм, многофазной композицией {W-C} - 15 нм, WC ≈ 50 нм, НЧ SiO<sub>2</sub> (10-15 нм) и НЧ Ag (60 нм). В качестве контроля использовали клетки, необработанные НЧ. Результаты оценивали через 24 и 48 ч с помощью ИФА - ридера Titertek Multiskan MCC/340 при длине волны 450 нм.

Установлено, что степень цитотоксического действия исследуемых нанообъектов была прямо пропорциональна их концентрации в культуре. НЧ SiO<sub>2</sub> в концентрациях от 1,0 до 0,1 мг/мл обладали значительным цитотоксическим эффектом, который выражался в быстром сморщивании отдельных клеточных элементов с полной деструкцией в дальнейшем клеточного монослоя. В концентрации 0,01 мг/мл НЧ SiO<sub>2</sub> вызывали частичное повреждение монослоя, а в концентрациях менее 0,001 мг/мл не оказывали видимого влияния на жизнеспособность клеточной культуры.

НЧ Ag в концентрации 0,1 мг/мл вызывали 100% разрушение монослоя. Данный феномен сопровождался набуханием клеток и их последующим лизисом, что, вероятно, связано с нерегулируемым проникновением



межклеточной жидкости через образовавшиеся поры внутрь клеток.

Выраженными цитотоксическими свойствами обладали так же НЧ WC и WC-Co. При действии НЧ WC в концентрации 0,1 мг/мл разрушалось до 90 % клеточного монослоя. По мере уменьшения концентрации в культуре НЧ WC их цитотоксическая активность резко снижалась.

Действие НЧ WC-Co проявлялось следующим образом: под влиянием 0,1 мг/мл НЧ WC-Co оставалось до 30 %, а под влиянием 0,01 мг/мл - до 65% жизнеспособных клеток. Можно полагать, что высокая цитотоксическая активность данного соединения связана с присутствием в нём кобальта.

Проведенные исследования послужили основой для разработки метода определения опасности НМ, позволяющего в лабораторных условиях быстро и экономично тестировать токсичность НМ. С помощью данного экспресс-метода возможно предварительное гигиеническое регламентирование НМ, позволяющее в краткие (24-48 ч) сроки делать выводы о потенциальной опасности исследуемых наносоединений в рамках их производства. Кроме того, возможно определение их ПДК *in vitro*, а также необходимость использования специальных мер защиты.

## Л27 CELLULAR RESPONSE TO NANOTOPOGRAPHICAL CUES: RELEVANCE TO REGENERATIVE MEDICINE AND NONVIRAL GENE TRANSFER

**Kam W. Leong, James B. Duke**  
Department of Biomedical Engineering,  
Department of Surgery, Duke University, Durham,  
NC 27708

Topography of extracellular microenvironment can influence cellular responses from attachment and migration to differentiation and production of new tissue. Cells in their natural environment interact with extracellular matrix that contains structures in the nanometer scale. Nanoscaled topography of synthetic materials, through its resemblance to *in vivo* surroundings, may provide potent cues to influence the behavior of the seeded cells in regenerative medicine applications. It may also influence the implant-tissue interface reaction.

This presentation will highlight our recent work on gaining mechanistic insights of cell-nanotopography interactions. The presentation will also explore the potential of applying topography to enhance nonviral transfection. Optimization of nonviral gene delivery typically focuses on the design of particulate carriers that are endowed with desirable membrane targeting, internalization, and endosomal escape properties. Topographical control of cell transfectability, however, remains a largely unexplored parameter. Emerging literature has highlighted the influence of cell-topography interactions on modulation of many cell phenotypes, including protein expression and cytoskeletal behaviors implicated in endocytosis. Using high-throughput screening of primary human dermal fibroblasts cultured on a combinatorial library of microscale topographies, we have demonstrated an improvement in

nonviral transfection efficiency for cells cultured on dense micropit patterns compared to smooth substrates. This study represents the first demonstration of a topographic influence on nonviral gene transfer.

*Kam W. Leong is the James B. Duke Professor of Biomedical Engineering at Duke University. He received his PhD in Chemical Engineering from the University of Pennsylvania and a postdoctoral training in Applied Biological Sciences at MIT. After serving as a faculty in the Department of Biomedical Engineering at The Johns Hopkins School of Medicine for 20 years, he moved to Duke University in 2006 to work on applying nanotechnology to drug, gene, immuno-, and cell therapy. He holds a Distinguished Visiting Professorship at the National University of Singapore. He serves on the editorial boards of eight journals, owns more than 40 issued patents, and has published ~240 peer-reviewed research manuscripts. His research focuses on understanding and exploiting the interactions of cells with nanostructures for therapeutic applications. Discreet nanostructures in the form of nanoparticles are applied to drug, gene, and immunotherapy. Continuous nanostructures in the form of electrospun nanofibers and imprinted nanopatterns are applied to implant design and tissue engineering applications.*

*Webpage* *link:*  
<http://fds.duke.edu/db/pratt/BME/faculty/kam.leong/>

## Л28 POLYMER NANOCOMPOSITES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

**Rainer Frank Jordan**  
Technische Universität Dresden, Zellescher Weg  
19, 01069 Dresden, Germany

Recently, numerous nano-scaled entities ranging from an artificial virus to carbon nanotubes and graphene came into the focus of research for biomedical applications. However, for most medical applications a defined and tailored interface is needed to integrate the material into a biological system or for direct medical use. Besides self-assembled monolayers (SAMs), polymer brushes are widely used to specifically tailor surface properties, add chemical and physical functionality and, to integrate a solid substrate into soft biological matter.

Polymer brushes are usually prepared by a multi-step preparation method using initiator functionalized SAMs and consecutive surface-initiated polymerization techniques. Although this multi-step approach has several advantages, a more direct path to defined coatings is always desirable.

In this talk methods for the modification of a broad variety of nanomaterials materials, from artificial virus to graphene with functional polymer brushes will be presented. I.e. by means of self-initiated photografting and photopolymerization (SIPGP) a broad variety of defined and very stable polymer brushes can be prepared. The high thermal and chemical stability of the polymer grafting points also allows various polymer analog reactions under quite drastic conditions and thus add numerous possibilities in terms of surface functionalization.



## References

1. U. Schmelmer, R. Jordan, W. Geyer, W. Eck, A. Götzhäuser, M. Grunze, A. Ulman, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 559-563.
2. S. Q. Lud, M. Steenackers, R. Jordan, P. Bruno, D. M. Gruen, P. Feulner, J. A. Garrido, M. Stutzmann, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 16884-16891.
3. M. Steenackers, S. Q. Lud, M. Niedermeier, P. Bruno, D. M. Gruen, P. Feulner, M. Stutzmann, J. A. Garrido, R. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 15655-15661.
4. U. Schmelmer, A. Paul, A. Küller, M. Steenackers, A. Ulman, M. Grunze, A. Götzhäuser, R. Jordan, *Small* 2007, 3, 459-465.
5. M. Steenackers, A. Küller, N. Ballav, M. Zharnikov, M. Grunze, R. Jordan, *Small* 2007, 3, 1764-1773.
6. M. Steenackers, R. Jordan, A. Küller, M. Grunze, *Adv. Mater.* 2009, 21, 2921-2925.
7. M. Steenackers, A. Küller, S. Stoycheva, M. Grunze, R. Jordan, *Langmuir* 2009, 25, 2225-2231.
8. N. Zhang, M. Steenackers, R. Luxenhofer, R. Jordan, *Macromolecules* 2009, 42, 5345-5351.
9. I. Amin, M. Steenackers, N. Zhang, A. Beyer, X. Zhang, T. Pirzer, T. Hugel, R. Jordan, A. Götzhäuser, *Small* 2010, 6, 1623-1630.
10. F. Manzenrieder, R. Luxenhofer, M. Retzlaff, R. Jordan, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 2601-2605.
11. M. Steenackers, A. M. Gigler, N. Zhang, F. Deubel, M. Seifert, L. H. Hess, C. H. Y. X. Lim, K. P. Loh, J. A. Garrido, R. Jordan, M. Stutzmann, I. D. Sharp, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 10490-10498.
12. I. Amin, M. Steenackers, N. Zhang, R. Schubel, A. Beyer, A. Götzhäuser, R. Jordan, *Small* 2011, 7, 683-687.

## Д29 ФИТОТОКСИЧНОСТЬ И ПРОНИКНОВЕНИЕ В ТКАНИ РАСТЕНИЙ МНОГОСТЕННЫХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК

Гусев А.А.<sup>1</sup>, Смирнова Е.А.<sup>2</sup>, Зайцева О.Н.<sup>1</sup>,  
Лазарева Е.М.<sup>2</sup>, Онищенко Г.Е.<sup>2</sup>, Кузнецова Е.В.<sup>3</sup>,  
Ткачев А.Г.<sup>4</sup>, Феофанов А.В.<sup>2</sup>, Кирпичников М.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тамбовский государственный университет им.  
Г.Р. Державина, 392000, Тамбов, ул.

Интернациональная, 33  
nanosecurity@mail.ru

<sup>2</sup>Биологический факультет Московского  
государственного университета имени  
М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские  
горы

<sup>3</sup>Сибирский институт физиологии и биохимии  
растений СО РАН, 664033, Иркутск, ул.  
Лермонтова, 132

<sup>4</sup>ООО «НаноТехЦентр», 392000, Тамбов, ул.  
Советская, 51

Многостенные углеродные нанотрубки (Multiwalled carbon nanotubes, MWCNT) - класс промышленно производимых наночастиц с уникальными свойствами и широкой сферой применения в нанотехнологиях [1]. Сообщается как о позитивных, так и о негативных эффектах многостенных углеродных нанотрубок для растений [2-6]. Предполагается, что многостенные углеродные нанотрубки не в состоянии проникнуть через клеточную стенку растения,

и наблюдаемые эффекты вызваны адсорбцией наночастиц на корнях растения. Цель данного исследования состоит в том, чтобы оценить эффект углеродного наноструктурного материала «Таунит», содержащего многостенные углеродные нанотрубки на развитие проростков эспарцета песчаного *Onobrychis arenaria* и показать накопление многостенных углеродных нанотрубок в экспонированных растениях. Установлено, что «Таунит» стимулировал рост корней и стеблей, и увеличивал активность пероксидазы в тканях растений. Методом просвечивающей электронной микроскопии показано, что многостенные углеродные нанотрубки накапливаются в корнях и листьях исследуемых проростков и подтверждено, что данные наночастицы действительно проникают через клеточную стенку. Таким образом, стимулирующий эффект многостенных углеродных нанотрубок на проростках *O. arenaria* может быть связан не только с адсорбцией на корнях, но и с проникновением, накоплением и перемещением нанотрубок к другим тканям растения.

## Литература

1. M. S. Dresselhaus, G. Dresselhaus and P. C. Eklund, *Science of Fullerenes and Carbon Nanotubes*; Academic Press: San Diego, CA, 1996.
2. Khodakovskaya M., Dervishi E., Mahmood M., Xu Y., Li Z., Watanabe F., Biris A.S. // *ACS Nano*. 2009. V. 3. P. 3221-3227.
3. Wild E., Jones K.C. // *Environ. Sci. Technol.* 2009. V. 43. P. 5290-5294.
4. Lin S., Reppert J., Hu Q., Hudson J.S., Reid M.L., Ratnikova T.A., Rao A.M., Luo H, Ke P.C. // *Small*. 2009. V. 5. P. 1128-1132.
5. Canas J.E., Long M., Nations S., Vadan R., Dai L., Luo M., Ambikapathi R., Lee E.H., Olszyk D. // *Environ. Toxicol. Chem.* 2008. V. 27. P. 1922-1931.
6. Lin C., Fugetsu B., Su Y., Watari F. // *J. Hazardous Material.* 2009. V. 170. P. 578-583.





## ДЗО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ АЛМАЗА С КОМПОНЕНТАМИ КРОВИ IN VITRO И ИХ ВЛИЯНИЕ НА МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ

Приезжев А.В.<sup>1,2</sup>, Луговцов А.Е.<sup>2</sup>, Ионова В.Г.<sup>3</sup>, Самсонова Ю.С.<sup>1</sup>, Ченг Ч.-Л.<sup>4</sup>, Переведенцева Е.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Физический факультет, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия, avpriezz@gmail.com

<sup>2</sup>Международный лазерный центр, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия

<sup>3</sup>Научный центр неврологии РАМН, Москва, Россия

<sup>4</sup>Физический факультет, Национальный университет Донг Хва, Хуалянь, Тайвань

Вопросы биосовместимости наночастиц, нанотоксичности и нанобезопасности в настоящее время привлекают все большее внимание исследователей. Наночастицы алмазов (НА) являются перспективными флуоресцентными маркерами и потенциально могут широко применяться в биомедицинской диагностике. Хотя они нетоксичны и не разрушают жизненно важные органы, ткани и клетки, как показано в ряде биологических экспериментов как *in vitro*, так и *in vivo*, возможность их использования в клинической практике остаётся дискуссионной. Есть опасения возможности накопления НА в клетках, иных нежели те, что исследовались в экспериментах.

Целью данной работы было исследовать взаимодействие НА с компонентами крови и изучить влияние НА на микрореологические характеристики крови, в частности, на способность эритроцитов (Э) деформироваться в сдвиговом потоке и к спонтанной агрегации. Это исследование было мотивировано тем обстоятельством, что введение как НА, так и большинства других наночастиц в живой организм в терапевтических или диагностических целях обычно производится внутривенно, т.е. через кровоток. Однако влияние наночастиц на кровь и на её способность нормально течь по сосудам разных диаметров практически никогда не учитывается.

В данной работе представлены результаты исследования взаимодействия НА (5-500 нм) с Э крови и с белками плазмы крови альбумином и  $\gamma$ -глобулином, которые играют важную роль в межклеточных взаимодействиях. Измерения проводились с использованием методов рамановской, абсорбционной и лазерной сканирующей флуоресцентной спектроскопии, динамического светорассеяния, упругого диффузного рассеяния света и лазерной дифрактометрии (эктацитометрии).

Для демонстрации взаимодействия НА и Э мы получили флуоресцентные и светлопольные изображения НА и Э, инкубированных в суспензии НА. Флуоресценция НА возбуждалась на 488 нм и детектировалась в диапазоне 491-

539 нм. Полученные изображения ясно показывают, что НА присоединяются к клеточным мембранам Э.

Для изучения влияния НА на Э мы провели *in vitro* измерения индекса деформируемости Э и нескольких параметров кинетики их агрегации. В наших экспериментах мы добавляли суспензии НА в бидистиллированной воде и в физиологическом растворе в различных концентрациях в образцы свежезятой человеческой крови. Мы также использовали наноалмазы с карбоксилированной поверхностью (кНА), которые характеризуются повышенной биосовместимостью.

Мы показали, что имеется определённое отрицательное влияние НА и кНА как на деформируемость, так и на агрегационную кинетику Э в экспериментах, проводимых *in vitro*. Степень этого влияния зависит от размеров и концентрации частиц. Так, более мелкие НА и кНА (размером около 5 нм) в более низких концентрациях (около 330 мкг/мл) снижают время формирования агрегатов и увеличивают амплитуду спонтанной агрегации Э в цельной крови, что в целом является отрицательным физиологическим проявлением. Частицы большего размера (100-200 нм), равно как и частицы меньшего размера, но в более высоких концентрациях (около 330 мкг/мл), приводят к менее отрицательным последствиям, что можно интерпретировать как результат агрегации малых частиц в концентрированных суспензиях и непроникновение сравнительно крупных частиц НА и их агрегатов внутрь Э через их мембрану. Карбоксилирование поверхности НА частиц уменьшает степень отрицательного влияния малых кНА, однако не устраняет его полностью.

Влияние частиц НА на сдвиговую деформируемость Э также отрицательно: индекс деформируемости Э снижается во всем исследованном диапазоне сдвиговых напряжений (от 3 до 60 Па). Однако снижение индекса деформируемости становится очевидным при более высоких концентрациях.

Исследовалось также влияние смешивания водных суспензий НА и кНА с водными растворами альбумина и  $\gamma$ -глобулина. Продемонстрировано наличие адсорбции молекул белка на поверхности НА и кНА, что приводит к росту гидродинамического радиуса частиц. Степень выраженности этого явления зависит от концентрации частиц и pH растворов. Предварительное покрытие НА частиц молекулами альбумина уменьшает этот эффект, но не устраняет его полностью.

Эти результаты показывают необходимость тщательных исследований влияния наночастиц на реологические свойства крови в тех случаях, когда предполагается осуществлять доставку частиц к тем или иным органам и тканям организма через кровоток.

Авторы благодарны за поддержку данной работы грантом РФФИ 08-02-92002-ННС, а также грантом Национального Научного Совета Тайваня 97-2923-М-259-001-МУЗ.



## Л31 TARGETED NANOCARRIERS FOR DELIVERY OF DRUGS INTO THE VASCULAR ENDOTHELIUM

Vladimir Muzykantov

University of Pennsylvania School of Medicine,  
Department of Pharmacology and Center for  
Translational Targeted Therapeutics and  
Nanomedicine  
muzykant@mail.med.upenn.edu

Delivery and effects of most drugs remain suboptimal, since they do not have natural affinity to intended therapeutic targets. Further, biotherapeutics including enzymes require protection against deactivation and specific sub-cellular addressing, not attainable for these drugs naturally. Endothelial cells lining vascular lumen represent an important therapeutic target in vascular, pulmonary and other disease conditions. Studies by other and our labs show that targeted delivery of therapeutics to endothelial cells can be achieved using nanocarriers targeted to specific molecules expressed on the surface of the endothelium. In particular, cell adhesion molecules represent attractive targets for endothelial drug delivery in the context of inflammation and oxidative stress. This lecture provides examples of targeted nanocarriers for endothelial delivery of antioxidant enzymes and discusses key aspects of rational design including optimization of carrier geometry and affinity to specific binding sites, which help to control key parameters of drug delivery: pharmacokinetics, circulation in blood, binding to selected endothelial cell phenotypes, sub-cellular addressing and duration of the therapeutic effects.

## Л32 СВЕРХРАЗРЕШАЮЩАЯ ОПТИЧЕСКАЯ МИКРОСКОПИЯ ЖИВЫХ ОБЪЕКТОВ.

Левин Г.Г., Моисеев Н.Н.

Всероссийский Научно-Исследовательский  
Институт Оптико-Физических Измерений  
(ВНИИОФИ), 119361 г. Москва, ул. Озёрная, д.46  
levin@vniiofi.ru

Важной проблемой микроскопии является повышение разрешающей способности. Применительно к микроскопии живых клеток это имеет решающее значение. Это определяется тем, что органеллы клетки имеют субмикронные размеры. Для наблюдения трансформации живой клетки необходимо обеспечить разрешающую способность на уровне 0.1-0.05 мкм при длине волны зондирующего излучения 0.5 мкм. Разрешающая способность любого оптического прибора определяется его аппаратной функцией. У микроскопа инструментальная разрешающая способность определяется числовой апертурой микрообъектива и длиной волны зондирующего излучения и составляет для высококачественных микроскопов величину приблизительно равную длине волны. Однако, исследования в области радиофизических и оптических измерений показали, что при высокоточной регистрации изображений теоретический (рэлеевский) предел разрешения может быть превзойден. Было показано, что разрешающая способность определяется не аппаратными свойствами самого прибора, а точностью измерения выходного сигнала.

Еще двадцать пять лет назад казалось, что дифракционный предел непреодолим и что необходимо отказаться от света как такового при изучении объектов, размеры которых во много раз меньше длины волны света. Именно таким путем пошли создатели электронных и рентгеновских микроскопов. Однако, после долгих лет напряженной работы стало возможным регистрировать нанообъекты и изменения нанометрового масштаба с помощью оптического микроскопа. Конечно, дифракционный предел никто не отменял, но его удаётся обойти, используя хитроумные оптические схемы и приёмы вычислительной коррекции.

Оптические системы, в которых строится изображение со сверх разрешением можно разделить на две большие группы.

В первой группе восстановление изображения со сверхразрешением представляет собой двухступенчатый процесс. На первом этапе осуществляется регистрация изображения с максимально высокой точностью, на втором этапе решается обратная задача редукции к идеальному прибору. Предварительные оценки показывают, что при измерениях изображения с точностью 0.1-0.2% и 8-10 отсчетов регистратора на элемент разрешения возможно достижение сверхразрешения в микроскопии. Теоретические и экспериментальные исследования показали возможность получения разрешающей способности в оптическом микроскопе 0.1-0.02 мкм

Во второй, оптические системы конструируются таким образом, чтобы сформировать импульсный отклик прибора с минимальной шириной. При этом варьируются осветительная система, препаратоподготовка объекта, сканирование объекта и т.д.

Ключевым моментом в этом случае является получение информации о различных частях нанообъекта независимо друг от друга. Существуют три основные группы методов, позволяющих сделать это.

Первая группа методов целенаправленно заставляет светить ту или иную часть исследуемого объекта. Самый известный из этих методов - сканирующая оптическая микроскопия ближнего поля.

Во второй группе методов выделяются объекты, которые светятся разными цветами. В этом случае с помощью светофильтров, пропускающих свет того или иного цвета, можно определять положение каждого из объектов, а потом — составлять единую картину.

Последняя группа методов, использует свойства самих светящихся объектов. Сюда относятся все люминесцентные методы. Существуют такие объекты, которые можно «включать» и «выключать» с помощью специально подобранного света.

В свою очередь, микроскопы также можно разделить на два типа, один из которых работает с люминесцентными объектами, а другой - с нелюминесцентными. В настоящее время наибольший прогресс в получении изображений со сверхразрешением достигнут в области люминесцентной (флуоресцентной) микроскопии.

В докладе проводится анализ основных оптических систем, в которых экспериментально получены изображения биологических микрообъектов с разрешением, превышающим дифракционный предел.



## Д33 ОСОБЕННОСТИ ИНТЕРНАЛИЗАЦИИ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ ЭУКАРИОТИЧЕСКИМИ КЛЕТКАМИ IN VITRO И IN VIVO

Спицына Ю. Е., Марченко А. К., Пышная И. А., Пышный Д. В., Зенкова М.А., Рябчикова Е. И.  
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,  
Новосибирск, 630090 пр. Лаврентьева, 8  
lenryab@niboch.nsc.ru

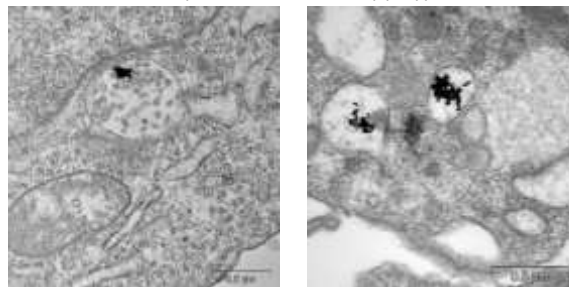
Создание «инструментов» для манипулирования клеточными функциями является одной из приоритетных задач бионанотехнологии. Перспективной основой таких «инструментов» считаются золотые наночастицы (ЗНЧ), которые, благодаря химической инертности и отсутствию токсических свойств, широко используются при разработке средств диагностики и лечения опухолевых заболеваний. Разработки, направленные на вмешательство в функции клеток, должны базироваться на знании деталей взаимодействия ЗНЧ с клеткой и, в частности, механизмов их интернализации, сведения о которых в научной литературе недостаточны. Задачей данного исследования явилось изучение интернализации ЗНЧ клетками HeLa *in vitro* и клетками гепатомы A1 *in vivo* с помощью метода электронной микроскопии.

Клетки культуры HeLa в монослое обрабатывали ЗНЧ (16 + 1 нм), полученными цитратным методом (0,42  $\mu\text{M}$ /1 млн. клеток), а клетки асцитной формы гепатомы A1 – посредством интраперитонеального введения ЗНЧ (1,33  $\mu\text{M}$ /мышь). После часовой адсорбции ЗНЧ при 10 $^{\circ}\text{C}$  клетки HeLa инкубировали при 37 $^{\circ}\text{C}$  в течение 5, 10, 20 30 мин, 1, 2, 5, 9, 18, 24, 48 и 72 ч, затем фиксировали 4% р-ром параформальдегида. Асцитическую жидкость отбирали из перитонеальной полости мышей (линия A/He) через 30 мин, 1,5 и 3 ч после введения ЗНЧ, клетки фиксировали 4% р-ром параформальдегида. Образцы обрабатывали стандартным методом и заливали в смесь эпон-аралдит. Ультратонкие срезы изучали в электронном микроскопе JEM-1400 (Jeol, Япония), фотосъемку проводили с помощью цифровой камеры Veleta (SIS, Германия).

Исследование срезов клеток культуры HeLa выявило ЗНЧ через 5-10 мин инкубации в «опущенных» ямках и кавеолах, количество которых нарастало в течение 30 мин, затем снижалось. Через 10-20 мин инкубации ЗНЧ локализовались также в ранних эндосомах и кавеосомах, а через 30 - в поздних эндосомах (мультивезикулярных тельцах, МВТ). МВТ являлись основным местом накопления ЗНЧ в клетках HeLa в течение первых 5 ч инкубации, затем они трансформировались в лизосомы, количество которых постепенно нарастало. Процесс эндоцитоза ЗНЧ клетками HeLa прекращался по мере инкубации, через 48 и 72 ч опущенные ямки и кавеолы с ЗНЧ на срезах не наблюдались. Анализ ультратонких срезов клеток HeLa в динамике показывает, что ЗНЧ, попав в клетку путем клатрин- и кавеолин-зависимого эндоцитоза, некоторое время находятся в МВТ, затем локализуются в лизосомах, структура

которых не претерпевает заметных изменений в течение 72 ч.

Клетки асцитной формы гепатомы A-1 отличаются интенсивным развитием структур, опосредующих процесс макропиноцитоза, и крайне слабым - структур, связанных с клатрин- и кавеолин-зависимыми типами эндоцитоза. Через 30 мин инкубации ЗНЧ выявлялись в основном в макропиносомах, и крайне редко - в ранних эндосомах, МВТ и кавеосомах. Через 1,5 и 3 ч инкубации ЗНЧ обнаруживались в единичных МВТ, однако в основном они локализовались в макропиноцитозных структурах.



Золотые наночастицы в мультивезикулярном тельце клетки культуры HeLa (слева) и в макропиносомах клетки гепатомы A1 (справа) через 30 мин инкубации.

Сравнительный анализ взаимодействия ЗНЧ с клетками культуры HeLa и гепатомы A-1 на ультраструктурном уровне показал, что в обеих экспериментальных системах наночастицы сохраняют дисперсность и не оказывают заметного повреждающего действия на ультраструктуру клеток, что согласуется с данными изучения токсического действия ЗНЧ. Интернализация ЗНЧ клетками культуры HeLa и гепатомы A-1 носит пассивный характер и происходит посредством механизмов, преобладающих в данных типах клеток в естественных условиях: клатрин- и кавеолин-зависимых типов эндоцитоза и макропиноцитоза, соответственно.





## Д34 МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ НАНОРАЗМЕРНОГО МАГНЕТИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

[Мильто И.В.<sup>1</sup>](#), [Суходоло И.В.<sup>1</sup>](#), [Клементьева Т.К.<sup>2</sup>](#), [Магаева А.А.<sup>3</sup>](#)

<sup>1</sup>Кафедра морфологии и общей патологии ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, г. Томск

[milto\\_bio@mail.ru](mailto:milto_bio@mail.ru)

<sup>2</sup>Кафедра биохимии и молекулярной биологии ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, г. Томск

<sup>3</sup>Отдел структурной макрокинетики ТНЦ СО РАН, г. Томск

Использование наноразмерных материалов неорганического происхождения является одним из перспективных направлений применения нанотехнологий в биологии и медицине. Несмотря на многолетнее экспериментальное исследование наноразмерных частиц, многие принципиально важные вопросы относительно механизмов их взаимодействия с органами, тканями и клетками остаются неясными.

Особое место среди неорганических наноматериалов занимают магнитные наноматериалы. Для биомедицинских целей чаще всего используется магнетит ( $Fe_3O_4$ ), который представляет собой смесь различных оксидов железа.

Цель исследования: изучить влияние наноразмерного магнетита в различные сроки после однократного и многократного внутривенного введения на морфо-функциональное состояние печени, легкого и почек крыс, а также на общую про- и антиоксидантную активность плазмы крови.

Наноразмерный магнетит, используемый в работе, получен механохимическим способом в отделе структурной макрокинетики ТНЦ СО РАН. Частицы наноматериала имеют сферическую форму и средний размер - 10 нм.

Исследование проводилось на 80 беспородных крысах-самцах, массой  $150 \pm 30$  г, из которых были сформированы 4 группы: 1-я группа (20 крыс) – интактные животные; 2-я группа (20 крыс) – многократное внутривенное введение стабилизирующего раствора; 3-я группа (20 крыс) – однократное внутривенное введение суспензии магнетита ( $0,1 \text{ г}(Fe_3O_4)/\text{кг}$  массы тела); 4-я группа (20 крыс) – многократное введение суспензии магнетита – в хвостовую вену крыс каждые двое суток вводили по 2 мл суспензии магнетита ( $0,1 \text{ г}(Fe_3O_4)/\text{кг}$  массы тела).

За период наблюдения спонтанной гибели животных не отмечалось. Выведение животных из эксперимента проводили через 1, 7, 14, 21 и 40 суток после инъекции.

Для морфологического исследования брали печень, легкое и почки животных. Кровь для исследования активности органоспецифических ферментов, свободнорадикальных процессов, а также концентрации метаболитов у животных собирали в вакуумные пробирки, содержащие ЭДТА.

Обработка результатов производилась с помощью статистического пакета «SPSS 11.5».

Внутривенное введение наноразмерных частиц магнетита крысам сопровождается развитием комплекса морфологических изменений в исследованных органах, выраженность которых снижается к концу эксперимента после однократного введения магнетита и имеет дозозависимый характер при многократном введении наноматериала.

Нами показано накопление частиц магнетита в фагоцитах печени, легкого и почек крыс, которое вызывает повреждение и последующую гибель части клеток печени и почек, а также общим и периваскулярным отеком, полнокровием сосудов микроциркуляторного русла и вен всех исследованных органов.

Наноразмерные частицы магнетита после однократного введения определяются в органах крыс в течение 40 суток, что свидетельствует о низкой скорости выведения наноматериала и о склонности его к накоплению.

Наноразмерные частицы магнетита обладают прооксидантными свойствами за счет входящего в их состав железа. Прооксидантные свойства магнетита проявляются сильнее с увеличением дозы. Увеличение активности антиоксидантных систем плазмы, сопровождающее внутривенное введение магнетита, объясняется компенсаторной активацией в ответ на усиление свободнорадикальных процессов в плазме.

Таким образом, наиболее вероятным механизмом повреждения клеток исследованных органов при внутривенном введении наноразмерного оксида железа нам представляется перекисный тип. Это подтверждается повышением уровня свободных радикалов в крови после введения наноматериала, а также активацией антиоксидантных систем крови, направленных на предотвращение дальнейшего повреждения клеток.

## Д35 ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДОВ CU И ДРУГИХ МЕТАЛЛОВ С БИОБЪЕКТАМИ

[Остроумов С.А.<sup>1</sup>](#), [Подчерняева Р.Я.<sup>2</sup>](#), [Суетина И.А.<sup>2</sup>](#), [Лопатина О.А.<sup>2</sup>](#), [Джонсон М.Е.<sup>3</sup>](#), [Тайсон Дж.Ф.<sup>3</sup>](#), [Шин Б.<sup>3</sup>](#)

<sup>1</sup>МГУ им. М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия; [ar55\[at\]yandex.ru](mailto:ar55[at]yandex.ru);

<sup>2</sup>ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздравсоцразвития РФ, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Университет Массачусетса, Амхерст, США

Медь является одним из ключевых тяжелых металлов, которые загрязняют окружающую среду и представляют серьезную угрозу для здоровья человека и экосистем. Медь может попадать в окружающую среду и в растворимой форме, и в форме наночастиц. В ряде исследований было установлено, что наночастицы, в том числе оксида меди и оксидов ряда других металлов, способны воздействовать на живые организмы различных биологические виды и производить токсические эффекты. В данном исследовании



дан анализ существующей научной литературы и результатов новых экспериментов. Новые опыты авторов выявили дополнительные данные о токсических эффектах наночастиц оксида меди на биологические объекты, - такие, как различные виды растений и клетки млекопитающих. В дополнение к экспериментам по изучению того, как наночастицы взаимодействуют с живыми организмами и клетками, мы провели также опыты по исследованию взаимодействий наноматериалов с неживым биогенным материалом. Авторы обнаружили, что эти взаимодействия приводят к увеличению концентрации металла в живой биомассе и в неживых биогенных материалах. Авторы количественно изучили это увеличение, используя оптический эмиссионный спектрометр с индуктивно-связанной плазмой (ICP-OES). Результаты обсуждаются в связи с современными проблемами токсикологии, экотоксикологии и наук об окружающей среде.

## **ЛЗ6** НОРМАТИВНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СИСТЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ НАНОТЕХНОЛОГИЙ И НАНОМАТЕРИАЛОВ

**Гмошинский И.В.**

Учреждение Российской академии медицинских наук научно-исследовательский институт питания РАМН, 109240, Москва, Устьинский проезд 2/14  
gmosh@ion.ru

Общественное признание достижений нанотехнологий (НТ) сдерживается возможным наличием у наночастиц (НЧ) и наноматериалов (НМ) потенциально неблагоприятных эффектов для здоровья человека. В соответствии с постановлением Главного Государственного санитарного врача Российской Федерации № 29 от 31 октября 2007 года любые НЧ и НМ, и в особенности, непосредственно воздействующие на организм человека, должны рассматриваться как новые объекты, подлежащие углублённой оценке их безопасности. В рамках реализации Федеральной целевой программы «Развитие инфраструктуры наноиндустрии в Российской Федерации на период 2008-2011 годов» была поставлена задача разработки и введения в действие системы нормативно-методических документов, обеспечивающих стандартизацию и унификацию исследований, экспертиз, оценок в области безопасности НМ и НТ. Данная система включает следующие функциональные блоки:

1. Определение приоритетов. Цель данного раздела – установление приоритетных видов НМ и НТ, оценка безопасности которых требуется в первую очередь ввиду наличия значительных априорных рисков, создаваемых этими объектами. В составе блока два документа. Первый из них устанавливает методiku и порядок оценки потенциальной опасности индивидуальных НМ с использованием сведений, накопленных в литературе в отношении их действия на биологические системы. Второй из документов на основе этих данных и с учётом информации разработчиков инновационных проектов в области

наноиндустрии позволяет классифицировать конкретные виды продукции наноиндустрии и технологии их производства по уровню их потенциальной опасности для потребителей продукции, персонала предприятий и населения.

2. Количественный анализ и нормирование. Раздел включает на настоящий момент два документа, определяющих методы выявления, идентификации и количественного определения НЧ и НМ в объектах окружающей среды (воздух, водные объекты, почвы, растительный покров, организмы водных и сухопутных животных) и в продукции, а также гигиенические нормативы, устанавливающие референтные безопасные уровни содержания важнейших НМ (НЧ серебра, диоксида титана, углеродные нанотрубки). В перспективе данный раздел будет расширяться и совершенствоваться по мере разработки новых методов анализа НМ и введения новых гигиенических нормативов.

3. Отбор проб. Раздел включает семь документов, устанавливающих методы отбора проб важнейших объектов окружающей среды, подвергаемых контаминации НЧ/НМ. Требования к методам отбора проб включают их репрезентативность в сочетании с мерами по предотвращению неконтролируемых изменений НМ в составе отобранных образцов.

4. Токсиколого-гигиеническая и медико-биологическая оценка. Разработано и утверждено четыре документа, устанавливающих методы тестирования безопасности НЧ и НМ в биологических системах (культуры микроорганизмов и клеток, растения, гидробионты, теплокровные животные *in vivo*).

5. Контроль и надзор. Разработано и утверждено 14 документов, устанавливающих порядок и процедуры экспертизы продукции наноиндустрии, контроля НМ в составе основных видов потребительской продукции и промышленного сырья, в производственных процессах, в объектах окружающей среды. В ближайшее время предполагается завершение данного раздела утверждением ещё девяти документов.

6. Оценка и управление рисками НТ и НМ. К утверждению представлены проекты двух документов. Оценка риска проводится на основании критериев, отражающих отрицательные последствия для здоровья работников производств и населения, подвергаемых воздействию НМ. Показатели, используемые для оценки риска НЧ/НМ (референтные дозы и концентрации для условий острых, подострых и хронических воздействий, гигиенические нормативы и другие), выводятся из определяемых в эксперименте параметров зависимости «доза/концентрация - ответ», с использованием соответствующих понижающих коэффициентов запаса. Это обеспечивает их надёжность применительно ко всем возможным случаям воздействия НЧ/НМ на человека.

Настоящая работа выполнена по государственному контракту с Министерством образования и науки Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы «Развитие инфраструктуры наноиндустрии в Российской Федерации на 2008-2011 годы».



## Д37 РАЗМЕР НАНОЧАСТИЦ В ВОЗДУШНЫХ И ВОДНЫХ СРЕДАХ, МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ

О.В. Карпов, Е.В. Лесников, Д.М. Балаханов, Д.А. Данькин.

Федеральное государственное унитарное предприятие «Всероссийский научно-исследовательский институт физико-технических и радиотехнических измерений» (ФГУП ВНИИФТРИ), 141570, п. Менделеево, Солнечногорский р-он Московской обл.  
mera@vniiftri.ru

Наночастицы аэрозоля и наночастицы в водных средах оказывают существенное влияние на биологические объекты [1,2], поэтому контроль их параметров становится чрезвычайно актуальным. Под наночастицами обычно понимают частицы, размер которых менее 100 нм.

К основным характеристикам наночастиц относят: «размер» частиц (в единицах длины), счётную концентрацию частиц (количество частиц на единицу объёма), удельную площадь поверхности частиц (в единицах площади на единицу объёма), форму и строение частиц, химический или биологический состав. Далее будем рассматривать только размер наночастиц.

В настоящее время существует несколько стандартных методов измерения размера наночастиц – это, прежде всего, метод на основе лазерной дифракции (диапазон измерения размера наночастицы от 100 мкм до 50 нм [3]), метод на основе явления динамического рассеяния света в водных средах (диапазон от 5 мкм до 3 нм [4]), метод на основе дифференциальной электрической подвижности наночастиц (диапазон от 1 мкм до 7 нм [5]) и другие. Также развиваются и внедряются новые методы, например метод диффузионной спектроскопии [6]. Ниже дан краткий анализ наиболее распространенных методов. Разрабатываемые национальные нормативные документы приведены в [7].

Метод измерения размера наночастиц на основе явления рассеяния электромагнитного излучения [3] основан на измерении индикатрисы рассеяния, т. е. зависимости интенсивности рассеянного излучения от угла рассеяния плоской монохроматической электромагнитной волны на ансамбле частиц аэрозоля или взвеси [8]. Рассеянное излучение измеряют многоэлементным фотоприёмным устройством в широком диапазоне углов. Затем, решая обратную задачу рассеяния в рамках определенных модельных представлений, находят функции распределения частиц по размерам, их средний размер и концентрацию.

Метод измерения параметров наночастиц на основе динамического рассеяния света [4]. Этот метод позволяет найти коэффициент диффузии наночастиц в жидкости путем анализа характерного времени флуктуаций интенсивности рассеянного света. Далее по коэффициенту диффузии рассчитывают радиус наночастиц.

Метод измерения параметров наночастиц на основе метода «дифференциальной электрической подвижности частиц аэрозоля» [5]. Дисперсный состав газовых сред измеряют с помощью дифференциального анализатора подвижности, в котором приложенное электростатическое

поле меняет траекторию заряженных частиц и, тем самым, осуществляется их сепарация по размерам.

Метод измерения параметров наночастиц на основе диффузионной спектроскопии. Суть метода состоит в определении коэффициента диффузии частиц по измеренному значению коэффициента проскока частиц через диффузионную батарею. По найденному значению коэффициента диффузии оценивают размер частиц по формуле Каннинггема–Миллекена [9].

### Литература

1. Ulyantsev A., Lesnikov E., Matveeva I.S., Karpov O.V., Lapshin V. B. and Syroeshkin A. Laser technologies for detection nanoparticles in environmental media. //Chemical Engineering Transaction, 2010, V. 22, p. 221-226.
2. Суздалева О. С., Плетенева Т. В., Сыроешкин А. В. Микроэлементы и биологическая активность ряда минеральных вод //Вестник ОГУ («Приложение «Биоэлементология»). 2004. № 4 (29). С. 82 – 83.
3. ISO 13320 - стандарт ИСО «Particle size analysis. Laser diffraction methods. Part 1: General principles».
4. ISO/CD 22412 - стандарт ИСО «Particle size analysis. Dynamic light scattering (DLS)».
5. ISO/AWI 15900 - стандарт ИСО «Determination of particle size distribution. Differential electrical mobility analysis for aerosol particles».
6. Julanov Yu. V., Lushnikov A. A., Zagaynov V. A. // Atmospheric Res. 2002. V. 62. Iss. 3. P. 295.
7. Карпов О.В. Наночастицы, их размер и методы измерения. // 4-я Школа «Метрология и стандартизация в нанотехнологиях и наноиндустрии. Функциональные наноматериалы», г. Новосибирск, 26-29 апреля 2011. Тезисы лекций и докладов.
8. Шифрин К.С., Колмаков И. Б. Вычисление спектра размеров частиц по текущим и интегральным значениям индикатрисы в области малых углов Изв. АН СССР, Физика атмосферы и океана, 1967, т.3, № 12, с.1271 – 1279.
9. Knutson, Earl O., History of Diffusion Batteries in Aerosol Measurements, Aerosol Science and Technology. 2007. Vol. 31. No. 2. pp. 83 – 128.

## Д38 МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ НАНОЧАСТИЦ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ.

Карпов О. В.<sup>1</sup>, Балаханов Д. М.<sup>1</sup>, Лесников Е. В.<sup>1</sup>, Данькин Д. А.<sup>1</sup>, Загайнов В. А.<sup>2</sup>, Agranovski I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Всероссийский научно-исследовательский институт физико-технических и радиотехнических измерений, Менделеево, Россия  
mera@vniiftri.ru

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт физической химии им. Л. Я. Карпова

<sup>3</sup>Griffith University, Brisbane, Australia

В последнее время в рамках обычного технического прогресса возникло огромное количество наночастиц, с которыми человек неосознанно вступает в контакт. В силу их специфических свойств возникают особые проблемы, связанные с изучением воздействия наночастиц на биологические объекты [1]. Однако решение этих проблем



связано в первую очередь с определением дисперсного состава наночастиц, в частности их размеров и концентрации в аэродисперсной среде.

Основным источником информации о токсичности наночастиц являются данные о воздействии мелкодисперсной пыли PM 10 на биологические объекты (PM 10 – условное обозначение частиц диаметром меньше 10 мкм). В рамках исследований аэрозолей было установлено, что источниками пыли размером менее 10 мкм, возникающей в результате человеческой деятельности являются – 45 % - промышленность, 33 % - дорожное движение, остальное – производство сыпучих материалов [2].

В настоящее время для измерения дисперсных параметров наночастиц в аэродисперсной среде обычно используют два метода измерения, это метод «дифференциальной подвижности» (SPMS), определенный стандартом ISO/AWI 15900 и метод диффузионной спектроскопии [3].

Для определения измерительных возможностей сканирующих измерителей подвижности частиц (SMPS) типа TSI 3936 нами были проведены межлабораторные сличения, в которых приняло участие 4 лаборатории – «ВНИИФТРИ», «НИФХИ им. Л.Я. Карпова», «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева» (Россия) и Гриффитский Университет (Griffith University) (г.Брисбен, Австралия). Сличения проводились с помощью электроискрового генератора, который предназначен для получения аэрозольных частиц заданных размеров и концентраций [5]. Образование частиц в этом генератора происходит в зоне искрового разряда между электродами. Процедура проведения сличений проводилась путем перевозки данного генератора по лабораториям и измерении размеров наночастиц серебра и стали приборами TSI при различных режимах работы генератора. Проведенные межлабораторные сличения показали, что расхождения результатов не превысили заявленных неопределенностей ~ ±10 %.

Сравнение результатов измерения дисперсных параметров наночастиц методом SPMS и диффузионной спектрометрии осуществлялось двумя способами: в первом случае измерялись дисперсные характеристики параметров наночастиц, генерируемых электроискровым генератором анализатором дифференциальной подвижности частиц типа TSI 3936 и диффузионным аэрозольным спектрометром (ДАС). Во втором случае измеритель подвижности частиц (SMPS) типа TSI 3936 использовался в генераторном режиме, при котором из всего спектра поступающих на вход TSI 3936 частиц с его выхода выходит аэрозоль с фиксированным значением размера частиц, а диффузионный спектрометр (ДАС) проводил измерения параметров наночастиц.

Измерения, проведенные спектрометром ДАС и TSI, сопоставимы в пределах 10 % погрешности. Проводились исследования также аэрозолей техногенного происхождения, в частности нами проведены измерения параметров наночастиц на выходе бытового пылесоса

## Литература

1. Микробиологическая и молекулярно-генетическая оценка воздействия наноматериалов на представителей микробиоценоза. Методические указания. [www.nanojournal.ru](http://www.nanojournal.ru)
2. М. Шуленбург. Наночастицы – крохотные частицы с огромным потенциалом. Возможности и риски. //BMBF, Бонн, 2008, с. 65.
3. Красовский П. А. и др. Исследование метрологических характеристик комплекса аппаратуры для измерений параметров наночастиц в природных и технологических средах //Измерительная техника. 2010. № 1. С. 3 – 8.
4. Biryukov Yury, Zagaynov Valery, Agransovki Igor, Karpov Oleg, Lesnikov Evgeny, Balakhanov Dmitry, Lushnikov Alex «Low voltage aerosol spark generator» (IAC 2010, Finland).

## Д39 ДИАГНОСТИКА НАНОЧАСТИЦ В ГАЗОВОЙ ФАЗЕ НА ОСНОВЕ ДИФФУЗИОННОГО ДИНАМИЧЕСКОГО МЕТОДА

[В.А. Загайнов](#), [И.Е. Аграновский](#), [Ю.Г. Бирюков](#),  
[А.А. Лушников](#), [В.Н. Игнатов](#)

ФГУП НИФХИ им. Л.Я. Карпова, 105064 Москва,  
Воронцово Поле, 10  
[zagaynov@cc.nifhi.ac.ru](mailto:zagaynov@cc.nifhi.ac.ru)

Определение распределения по размерам и концентрации частиц нанометрового диапазона представляет собой актуальную проблему, поскольку размер частицы – это ещё один параметр, с помощью которого можно контролировать и регулировать свойства наносистем. Однако нет метода, с помощью которого можно было бы напрямую измерить размер частиц нанометрового диапазона. В силу этого для определения спектра размеров частиц используются самые различные размерные свойства частиц – их диффузионную подвижность, подвижность в электрическом поле и т.д. Использование подвижности частиц в электрическом поле при всей привлекательности обладает существенным недостатком – для этого способа определения спектра размеров требуется зарядить частицы, при этом возникают неопределённости вероятности зарядки частицы, вероятность двойного заряда и т.д. Этого недостатка лишен диффузионный динамический метод определения спектра размеров частиц. Однако этот метод – интегральный и связан с решением соответствующего интегрального уравнения – уравнения Вольтера, которое оказывается неустойчивым. Для решения этой проблемы была предложена параметризация распределения по размерам частицы, в результате чего задача была стабилизирована. Для реализации этой процедуры был создан диффузионный аэрозольный спектрометр (ДАС). Основной блок ДАС – диффузионные батареи, на которых происходит осаждение высокодисперсных аэрозольных частиц, это осаждение – селективное, поэтому оно несёт в себе информацию о распределении по размерам. Диффузионная батарея представляет собой цилиндрический канал с сетками, по которому пропускают поток с частицами, и осаждаются на сетках, которые установлены поперёк канала. Для





извлечения этой информации в ДАСе [1] измеряют проскок – измеряют долю частиц, которые прошли через

диффузионную батарею без осаждения:  
$$P(n) = \frac{c(n)}{c(n)}$$
,  $n$  – количество сеток,  $c(n)$  – концентрация частиц после прохождения через диффузионную батарею с  $n$  сетками. Для этой величины получено достаточно простое соотношение:

$$P(n) = \left(1 + \frac{An}{\lambda}\right)^{-\gamma} \quad (1)$$

где  $\gamma$  и  $\lambda$  – параметры гамма распределения:

$$\varphi(x) = \frac{\lambda^\gamma}{\Gamma(\gamma)} e^{-\lambda x} x^{\gamma-1} \quad (2)$$

где  $\Gamma(\gamma)$  – гамма функция Эйлера,  $x = D^{\frac{2}{3}}$ ,  $D$  – коэффициент диффузии. Таким образом, измерив ряд проскоков для различных количеств сеток можно восстановить распределение по размерам. На рис.1 представлен ДАС внешний вид аппаратуры.



Рис. 1. Внешний вид диффузионного аэрозольного спектрометра

Диапазон размеров, который можно измерить спектрометром – 3 – 200 нм, диапазон концентраций – 1 – 105 см-3, одно измерение занимает одну минуту. Аппаратура может работать в непрерывном режиме, результаты измерений накапливаются в соответствующих файлах в различных формах, имеются несколько режимов работы – в режиме спектрометра, счётчика ядер конденсации, счётчика субмикронных частиц.

#### Литература

1. В.А. Загайнов Диффузионный спектрометр для диагностики наночастиц в газовой фазе. Нанотехника, 1, 141 - 146, 2006

## Д40 МЕТОДИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ

### В ПРИРОДНЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОДАХ

Д. А. Данькин, О. В. Карпов, Д. М. Балаханов,  
Е. В. Лесников, А. Р. Гарафутдинов

Всероссийский научно-исследовательский институт физико-технических и радиотехнических измерений,  
пос. Менделеево, Московская область  
mera@vniiftri.ru

В работах [1-3] нами было показано, что каждый вид природной минеральной воды имеет свой характерный спектр дисперсного состава наночастиц, что может служить идентификационным признаком при сертификации минеральных вод.

Природные минеральные воды характеризуются по таким параметрам, как общая минерализация и (или) анионный (катионный) состав. Однако значительная часть микроэлементов в природных минеральных водах находится в составе наночастиц дисперсной фазы, поэтому для достоверной идентификации образцов минеральной воды торговой марки или источнику происхождения необходимо знать дисперсные характеристики [3].

Для измерения таких характеристик наночастиц в водных средах в настоящее время широко используют анализаторы на основе динамического рассеяния света [4]. Анализаторы этого типа позволяют довольно надежно определять средний размер наночастиц в случае их моодисперсного распределения. При полидисперсном распределении наночастиц по размерам, что является характерным для природных минеральных вод [3], результаты определения дисперсного состава наночастиц в воде зависят от ряда других факторов, в том числе от методики выполнения измерений [5].

Методика измерения размера частиц в природных минеральных водах с использованием анализатора наночастиц, реализующего метод динамического рассеяния света, в условиях полидисперсного многомодального распределения заключается в анализе корреляционной функции рассеянного света от исследуемых частиц с использованием режима Multiple Narrow Modes (Мультимодальная модель анализа), в основе которого лежат алгоритмы «Non-Negative Least Squares» (метод наименьших квадратов с ограничениями) [5] и «CONTIN» (метод регуляризации данных) [6]. В этом режиме измерения анализатор позволяет определить размеры наночастиц различных составляющих (но не более трех) при условии, если средние размеры этих составляющих отличаются друг от друга в соотношении 3:1 и более.

Результаты анализа данных динамического светорассеяния подтверждающее наличие наночастиц и характерного спектра дисперсного распределения для трёх типов природных минеральных вод, представлены на рис. 1.

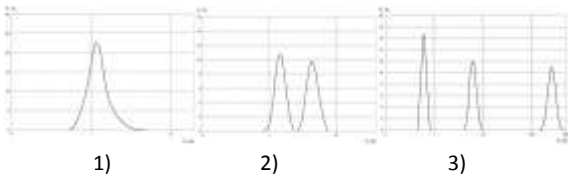


Рис. 1. Размерные спектры численного распределения частиц образцов минеральных вод: 1 – Новотерская целебная; 2- Нарзан; 3 – Эссентуки № 17.

Контроль за дисперсной фазой является очень важным в анализе природных минеральных вод и позволяет делать выводы о происхождении воды и её свойствах.

#### Литература

1. П. А. Красовский, О. В. Карпов, Д. М. Балаханов, Е. В. Лесников, Д. А. Данькин, А. С. Ульяновцев, И. С. Матвеева, Г. Н. Чиквиладзе, Т. В. Плетенева, В. Б. Лапшин, А. В. Сыроешкин. Наночастицы в природных минеральных водах. Методика и результаты измерений // Измерительная техника, 2010, № 8, с. 16 – 20.
2. О. В. Карпов и др. «Нанооценка» соответствия минеральных вод // Методы оценки соответствия, 2010, № 8, с. 20 – 22.
3. В. В. Гончарук, В. Б. Лапшин, О. В. Карпов, Е. В. Лесников, Д. М. Балаханов, Д. А. Данькин, А. В. Сыроешкин. Наночастицы в артезианских водах // Химия и технология воды, 2011, т. 33, № 3, 235 – 242.
4. ISO 22412:2008. Particle size analysis. Dynamic light scattering (DLS).
5. Kaszuba M. e. a. /Resolving Concentrated Particle Size Mixtures Using Dynamic Light Scattering // Particle & Particle Systems Characterization. 2007. V. 24 (3). P. 159 – 162.
6. Van Megen W. Comparison of dynamic light scattering measurements and mode-coupling theory for the tagged particle dynamics of a hard-sphere suspension //Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter Phys. 2007. V. 76(6-1) P. 061401.

## Д41 ИЗМЕРЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКИ ЗАРЯЖЕННЫХ НАНОЧАСТИЦ В ВОЗДУШНОЙ СРЕДЕ

Карпов О.В., Колерский С.В., Журавлев А.В., Колерская С.С.  
ФГУП «Всероссийский Научно-Исследовательский Институт Физико-Технических и Радиотехнических Измерений»,  
Менделеево, Московская область, Россия  
mera@vniiftri.ru

В результате жизнедеятельности организмов и процессов производства в воздушной среде образуются наночастицы размером от 0,2 до 200 нм. Влияние этих наночастиц на живые организмы до конца еще не изучено. Нормативных документов, регулирующих безопасность пребывания людей в среде, насыщенной наночастицами указанных размеров и их допустимую концентрацию не разработано. Исследования, проводимые как в нашей стране, так и за рубежом, в основном направлены на изучение влияния на

организм человека электрически заряженных частиц размером 0,3 – 0,7 нм (легких аэроионов) [1]. В РФ а 2003 году введены в обращение "Гигиенические требования к аэроионному составу воздуха производственных и общественных помещений СанПин 2.2.4.1294-03" в которых установлены предельные допустимые концентрации только легких аэроионов в производственных и общественных помещениях, отклонения от которых могут привести к неблагоприятным последствиям для здоровья человека. Для электрически заряженных наночастиц других размеров (средние и тяжелые аэроионы и сверхтяжелые аэроионы – аэрозоль) подобных нормативных документов не разработано. В тоже время установлено, что вдыхание тяжелых аэроионов, приводит животных и человека к серьезным недомоганиям [2]. Отмеченный существенный пробел в НД необходимо устранить путем разработки стандартов, регламентирующих безопасность жизнедеятельности человека в средах насыщенных средними и тяжелыми аэроионами и аэрозолями.

Измерения вышеназванных наночастиц играет важную роль в обеспечении безопасности жизнедеятельности и широко применяется в различных отраслях, как в РФ, так и за рубежом. Измерения концентрации электрически заряженных наночастиц проводятся с помощью счетчиков и спектрометров аэроионов, работа которых обычно основана на методе аспирационного конденсатора [3]. Этот метод является основным в этом виде измерений и используется в ряде стран, например в стандарте Японии JIS B 9929:2006; «Standard for measuring methods of airborne ion density». Метод аспирационного конденсатора заключается в следующем: исследуемый воздух продувают вдоль обкладок конденсатора, чаще всего цилиндрического, к внешней обкладке которого приложено напряжение; аэроионы, оказавшиеся в потоке воздуха, будут перемещаться вместе с потоком и одновременно смещаться в электрическом поле, осаждааясь на измерительную обкладку конденсатора. Измеряя ток, полученный на этой обкладке конденсатора, и зная объемный расход воздуха через конденсатор, можно определить концентрацию аэроионов в исследуемом воздухе.

Для испытаний, градуировки, калибровки и поверки указанной аппаратуры применяют комплекс СИ – Государственный первичный эталон единиц объемной плотности электрического заряда (ОПЭЗ) ионизированного воздуха и счетной концентрации аэроионов ГЭТ 177-2010. Воспроизведение единиц ОПЭЗ и счетной концентрации аэроионов основано на создании среды сравнения – ионизированного воздуха с задаваемыми значениями указанных величин и измерении параметров этой среды эталонными методами (методом аспирационного конденсатора) и средствами измерений. Среда сравнения создается при помощи генератора аэроионов состоящего из аэроионизатора и системы регулирования концентрации аэроионов на основе электростатических осадителей. Передача размера единиц полярной ОПЭЗ ионизированного воздуха и счетной концентрации легких аэроионов рабочим эталонам производится методом непосредственного





сличения в соответствии с государственной поверочной схемой – ГОСТ Р 8.646-2008 [4].

В дальнейшем на основе эталона ГЭТ 177-2010 намечается:

- создание и внедрение рабочих эталонов в РФ в соответствии с поверочной схемой [4];
- испытания при сертификации аэроионизирующего оборудования (аэроионизаторов воздуха);
- внедрение новых технологий с использованием современных высокоточных СИ.

#### Литература

1. <http://www.static-sol.com/articles/air%20ion%20effects.htm>
2. <http://www.ngpedia.ru/id131894p1.html>
3. Х.Ф. Таммет «К теории аспирационных счетчиков аэроионов», Изв. АН СССР, 1960, №8, с.1263 – 1270.
4. ГОСТ 8.646-2008. ГСИ. «Государственная поверочная схема для средств измерений объёмной плотности электрического заряда ионизированного воздуха и счётной концентрации аэроионов».

## Л42 НАНОСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАТРИКСОВ

Омельяненко Н.П.

ФГУ "ЦИТО им. Н.Н.Приорова"

Минздравсоцразвития РФ, Москва, Россия

## Л43 BUILDING BLOCKS FOR SELF-ASSEMBLY: FROM AMPHIPHILES TO SUPERAMPHIPHILES

[Xi Zhang, Chao Wang and Zhiqiang Wang](#)

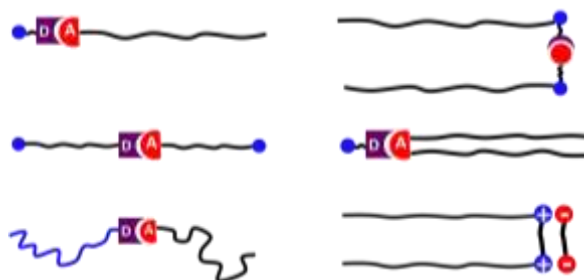
Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing, China, 100084

[xi@mail.tsinghua.edu.cn](mailto:xi@mail.tsinghua.edu.cn)

Self-assembly spontaneously creates various well-defined structures from disordered components. Among the various components for self-assembly, amphiphiles are one of the most powerful building blocks. An amphiphile is a molecule that contains both hydrophilic and hydrophobic parts. When amphiphiles are dispersed in water, the hydrophilic part of the amphiphiles is preferentially immersed in the water while the hydrophobic part tends to reside in the air or in the nonpolar solvent. Therefore, the amphiphiles are aggregated to form different molecular assemblies by the repelling and coordinating action between the hydrophilic and hydrophobic parts to the surrounding environment.

In contrast with amphiphiles, superamphiphiles refer to amphiphiles that are formed by non-covalent interactions, including host-guest interactions, hydrogen bonds, and charge transfer interactions or combined interaction of different intermolecular forces. (Figure 1) The superamphiphiles can be low-molecule-weight molecules as well as polymers. The advance of superamphiphiles can enrich the family of conventional amphiphiles that are formed on the basis of covalent bond; in the mean time it provides a new bridge between the colloidal and

supramolecular sciences, opening a new avenue for the assembly of functional supramolecular materials.



**Figure 1.** Superamphiphiles with different architectures driven by various noncovalent bonds.

This presentation is going to discuss how to employ polymeric superamphiphiles for controlled self-assembly and disassembly. For example, taking adenosine-triphosphate (ATP) and double-hydrophilic block copolymer, methoxy-poly(ethyleneglycol)114–block–poly(L-lysine hydrochloride)200 (PEG–b–PLKC) building blocks, an enzyme-responsive polymeric superamphiphile can be constructed by mixing these two building blocks with different charge ratios in water. The superamphiphile can self-assemble in water to form spherical aggregates. Upon the treatment of CIAP, a type of phosphatase, the spherical aggregates will disassemble. It's found that the aggregates can be used to load guest molecules, and the loaded guest molecules can be released upon the treatment of enzymes. The release process can be finished within four hours, faster than conventional enzyme-responsive systems from amphiphilic polymers. The fast releasing speed could be attributed to the high enzyme activity of the natural responsive sites on ATP molecules and the dynamic nature of the electrostatic interactions.

Besides enzyme responsive polymeric superamphiphiles, superamphiphiles in response to physiological pH can also be fabricated by using PEG-b-PLKC and 4-(decyloxy)benzaldehyde (DBA) on the basis of dynamic covalent bonds. The superamphiphile can self-assemble in water to form spherical polymer micelles under pH 7.4, around physiological conditions, and the aggregates disassemble when pH is reduced to 6.5, thus providing a new carrier for loading and releasing guest molecules. It should be noted that the assembly and disassembly processes are reversible and that disassembly occurs at pH 6.5, near the extracellular pH of tumor cells. Moreover, the loaded guest molecules can be rapidly released.

#### References

1. Y.P. Wang, H.P. Xu, X. Zhang, *Adv. Mater.* 2009, 21, 2849.
2. X. Zhang, C. Wang, *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 94.
3. C. Wang, S.C. Yin, S.L. Chen, H.P. Xu, Z.Q. Wang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 9049.
4. C. Wang, Q.S. Chen, Z.Q. Wang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 8612.
5. Y.P. Wang, N. Ma, Z.Q. Wang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 2823.
6. C. Wang, Y.S. Guo, Y.P. Wang, H.P. Xu, R.J. Wang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 8962.
7. C. Wang, G.T. Wang, Z.Q. Wang, X. Zhang, *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 3322.



## 144 SELF-ASSEMBLING REDOX POLYMER DRUG FOR ANTI-OXIDATIVE STRESS INJURY

Yukio Nagasaki

Department of Materials Science, Graduate School of Pure and Applied Sciences, Master's School of Medical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences and International Center for Materials Nanoarchitectonics, National Institute for Materials Science, University of Tsukuba, Japan.  
yukio@nagalabo.jp

Reactive oxygen species (ROS) are known to play versatile roles on the occasion of many important events. However, excessive production of ROS causes significant adverse effect to living body. Such oxidative stress must be controlled appropriately. For example, arterial re-canalizations achieved by thrombolysis and intravascular intervention are main treatment strategies to restore blood supply in ischemic stroke and heart attack. However, reperfusion has a dilemma of ischemia-reperfusion injury caused by ROS, which is produced after a long ischemic period and can extend a damaged area. Therefore, protection of organs affected by ROS has been perused not to cause the larger damaged area than that associated with the arterial occlusion. It is known that stable nitroxyl radical such as 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyls (TEMPO) reacts effectively with ROS compounds. However, these compounds have not been applied clinically because they were inactivated due to the acute reduction by anti-oxidant systems such as catalase, glutathione peroxidase *in vivo*. In order to overcome poor bioavailability and biocompatibility, we developed a novel core-shell type nanoparticle composed of amphiphilic block copolymer possessing nitroxide radicals as a side chain of the hydrophobic segment and named nitroxide radical-containing-nanoparticle (RNP)<sup>1</sup>. Nitroxide radical is known to have unique antioxidant properties, which acts as a self-replenishing antioxidant with catalytic reaction, changing the formation from nitroxide radical to oxoanmonium cation and hydroxylamine in the process of redox transformation.

Since the nitroxide radical moiety was conjugated with the hydrophobic segment via an amine linkage, it converts to hydrophilic by protonation under an acidic environment. RNP formed a micelle possessing nitroxide radicals in the core under the physiological conditions, and demonstrated high performances of the prolonged blood circulation time by the compartmentalization of nitroxide radicals into the micelle and pH-sensitivity to help nitroxide radicals act as antioxidant due to the collapse of nanoparticle in low pH condition such as ischemic-tissue *in vivo*. The preparation, physicochemical<sup>2</sup> and biological characterization and anti-oxidant properties against ischemia-reperfusion injuries<sup>3</sup>, Alzheimer's disease<sup>4</sup> will be summarized in this paper.

The author would like to express his sincere appreciation to Profs. H.Matsui, A.Matsumura, K.Suzuki, H.Tsurushima, Drs. T.Mamiya, Mr.Marushima, (Medical School of U.Tsukuba), Prof. A.Hirayama, (Tsukuba Tech. University), Prof. H. Isoda, Dr. J. Han (Grad.School Life&Envi.Sci of U.Tsukuba) Prof. Y.Ikeda, Drs. T.Yoshitomi, P. Chonpathompikunlert, K.Toth, D.Miyamoto and

(Grad.School Pure& Appl. Sci. of U.Tsukuba) for their collaboration.

### References

1. T.Yoshitomi, et al., *Biomacromolecules* :10(3) 596-601 (2009).
2. T.Yoshitomi, et al., *Bioconjugate Chem.*: 20 1792-1798(2009).
3. a)A.Marushima, et al., *Neurosurgery*, 8, 1418-1426 (2011). b) T.Yoshitomi, et al., *Biomaterials*, accepted
4. P. Chonpathompikunlert, et al., *Therapeutic Delivery*, accepted

## 145 IONIC NANOGELS AS A VERSATILE PLATFORM FOR DRUG DELIVERY IN TUMOR: OPPORTUNITIES AND CHALLENGES

Tatiana Bronich

Department of Pharmaceutical Sciences and Center for Drug Delivery and Nanomedicine, College of Pharmacy, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-5830, USA  
tbronich@unmc.edu

Strategies for effective systemic delivery of anticancer drugs remain at the heart of successful implementation of novel cancer therapies. The use of nanoparticles for tumor targeting and drug delivery is one of the most exciting and clinically promising aspects of nanotechnology. In particular, nanosized hydrogels (nanogels) have been utilized in pharmaceuticals for development of novel therapeutic and diagnostic modalities. They can be designed to facilitate the incorporation of a variety of compounds or even particles through a combination of electrostatic, hydrophobic, and hydrogen bonding interactions. We developed a novel type of ionic nanogels with controlled spatial distribution of polymer chains. The fabrication procedure involves a preparation of micellar templates by the self-assembly of ionic blocks of double hydrophilic block copolymers (e.g. poly(ethylene glycol)-b-polycarboxylic acid) with oppositely charged condensing agent were used as templates. The resulting nanogels possess swollen cores of crosslinked hydrophilic polyions surrounded by nonionic hydrophilic shell. The ionic character of the core provided for pH-dependent swelling behavior of the nanogels and allowed for the encapsulation of charged therapeutic molecules with very high efficiency. Hybrid nanogels containing hydrophobic domains in the ionic cores were designed to provide for combinatorial therapy resulting in simultaneous delivery of several anticancer drugs with very different physical properties and mechanisms of action. Chemical functionalization of nanogels with targeting moieties was also explored in order to enhance accumulation of highly toxic ingredients specifically within cancer cells and prevent their accumulation in healthy organs. This talk will discuss the potential application of the ionic nanogels as carriers for delivery of anticancer drugs, peculiarities of their interactions with cells, tissue distribution, and toxicity.



## Д46 ФОЛАТ-МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НАНОГЕЛИ ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ IN VIVO

Нуколова Н.В.<sup>1,2</sup>, Оберой Х.С.<sup>3</sup>, Чехонин В.П.<sup>1</sup>,  
Бронич Т.К.<sup>3</sup>, Кабанов А.В.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В. П. Сербского, Россия, Москва, 119991 Кропоткинский пер. 23 nnukolova@gmail.com

<sup>2</sup>Химический факультет, Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова, Россия, Москва, 119992, Ленинские Горы

<sup>3</sup>Центр Доставки Лекарств и Наномедицины, Фармацевтический колледж, Медицинский Центр Университета Небраски, Небраска, США

Адресная доставка лекарств и диагностических молекул в область злокачественных опухолей - одна из основных задач наномедицины. Фолатный рецептор (ФР) имеет высокий уровень экспрессии на мембранах раковых клеток в отличие от здоровых клеток [1]. Специфическая адресная доставка наноконтейнеров к ФР-положительным клеткам может быть обеспечена за счет модификации контейнеров векторными группами. Цель данной работы заключалась в создании нового типа фолат-модифицированного наногеля, который может быть использован для доставки противоракового препарата цисплатина (CDDP) в опухоль [2].

Наногели с заранее заданными свойствами были конъюгированы с фолиевой кислотой (ФК) и загружены CDDP. Клетки линии A2780 аденокарциномы яичника человека (ФР-положительные) и клетки A549 аденокарциномы легкого человека (ФР-отрицательные) использовали для определения эффективности связывания нагруженных лекарством ФК-наногелей с клетками при 37°C и 4°C, а также их цитотоксичность. Конкурентное связывание изучали в присутствии свободной ФК (0-50 мМ). Противораковая активность наногелей, нагруженных CDDP, была исследована на модели раковых клеток яичника A2780, привитых к иммунодефицитным мышам. Исследуемые лекарственные формы вводили внутривенной инъекцией каждый 4-ый день, общее количество инъекций составило 4.

Фолат-модифицированные наногели представляют собой отрицательно заряженные частицы (120-150 нм). Наногели обладают высокой ёмкостью загрузки цисплатиной (до 40% в/в) и пролонгированным высвобождением лекарства, которое зависит от pH среды. Уровень накопления ФК-наногелей в раковых клетках человека A2780 был значительно выше, чем для немодифицированных наногелей, и уменьшался в присутствии свободной ФК, что свидетельствует о специфическом взаимодействии с ФР. Введение ФК-векторов приводит к значительному усилению цитотоксического действия препарата по сравнению с системой наногель/лекарство. Все лекарственные формы CDDP ингибировали рост опухоли по сравнению с контролем. Торможение роста опухоли и увеличение средней продолжительности жизни животных были более выражены в группе ФК-наногель/CDDP (Рис. 1Б). Однако при его

совместном введении со свободной фолиевой кислотой эти показатели ухудшались, что может быть объяснено насыщением ФР. Введение свободного лекарства не оказало такого выраженного тормозящего влияния на скорость роста опухоли, наблюдалась тенденция потери веса (Рис. 1А) и сокращение средней продолжительности жизни животных (18 против 12 суток), что свидетельствует о токсичности препарата.

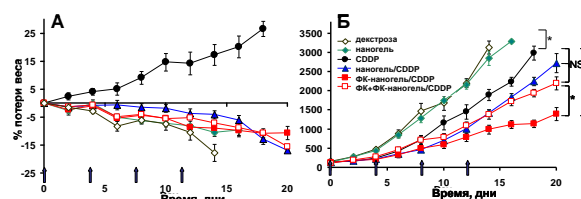


Рис.1. (А) Потеря в весе животных и (Б) рост опухоли после введения лекарственных форм CDDP в модели раковых клеток яичника A2780. Результаты представлены как среднее  $\pm$  SEM (n = 7-8), \*p<0.05, \*\*p< 0.01, NS-статистически незначимая величина.

Впервые показана возможность одновременного использования цисплатина и ФК-векторов в одной системе для адресной доставки лекарства в опухоли. С помощью экспериментов in vitro и in vivo установлено, что ФК-наногель/CDDP представляет собой перспективную лекарственную форму, которая позволяет улучшить активность и снизить токсичность противоракового препарата цисплатина.

### Литература

- Ross JF, Chaudhuri PK, Ratnam M. Differential regulation of folate receptor isoforms in normal and malignant-tissues in-vivo and in established cell lines - physiological and clinical implications. *Cancer* (1994) v.73, p.2432-43
- Nukolova NV, Oberoi HS, Cohen SM, Kabanov AV, Bronich TK. Folate-decorated nanogels for targeted therapy of ovarian cancer. *Biomaterials* (2011) v.32, p.5417-5426

Работа была выполнена при финансовой поддержке Национального Института Здоровья США грант RR021937 и CA116590, а также Министерства обороны США MRMC 06108004.



## Д47 РАЗРАБОТКА МЕТОДА СВЯЗЫВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ PLGA С РЕКОМБИНАНТНЫМ С-КОНЦЕВЫМ ДОМЕНОМ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА.

Годованный А.В.<sup>1</sup>, Гукасова Н.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт Биологии Гена, Российская Академия Наук, ул. Вавилова д. 34/5, 119334 Москва  
artem.god@gmail.com

<sup>2</sup>Всероссийский Научный Центр Молекулярной Диагностики и Лечения, Симферопольский бульв. 8, 117149 Москва

Серьезной проблемой химиотерапии злокачественных новообразований является высокая системная токсичность используемых препаратов. Вместе с тем, эффективность лекарств зачастую сильно снижается из-за развития устойчивости к ним клетками опухолей. Одним из подходов к решению данных проблем, а также к оптимизации некоторых фармакокинетических параметров противоопухолевых препаратов, является их включение в состав наноразмерных частиц на основе биodeградируемых полимеров [1]. Также, к увеличению противоопухолевой активности приводит связывание наночастиц (НЧ) с векторными молекулами [2].

Целью данной работы является разработка стратегии связывания полимерных НЧ на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA 50/50) с рекомбинантным С-концевым доменом альфа-фетопротеина (рАФПЗд) в качестве векторного белка. Ранее в нашем институте было показано, что рАФПЗд эффективно и специфично взаимодействует с рецептором альфа-фетопротеина, избирательно экспрессирующимся клетками многих видов опухолей [3].

С-концевой домен АФП, использованный для данного исследования выделен по методике, описанной ранее [4]. Перед проведением шивки была продемонстрирована эффективность эндоцитоза белка опухолевыми клетками и отсутствие эндоцитоза лимфоцитами.

В ходе данной работы было реализовано три различных стратегии связывания векторного белка с полимерными НЧ.

При первом подходе образование комплекса НЧ с рЗДАФП производилось путем нековалентной адсорбции белка к гидрофобной поверхности НЧ. Флуоресцентная метка для детекции НЧ вводилась с помощью связывания концевой карбоксильной группы PLGA с доксорубицином с использованием дициклогексилкарбодиимида перед получением НЧ. При получении таких частиц раствор конъюгата PLGA с доксорубицином в ДМСО по каплям добавлялся к раствору рЗДАФП в фосфатно-солевом буферном растворе (ФСБР) pH 7,4 при активном перемешивании. После чего раствор подвергался диализу против ФСБР pH 7,4 для удаления избытков ДМСО. Полученные таким образом частицы отделяли от несвязавшегося белка с помощью трехкратной ультрафильтрации (Amicon Ultra-15, 30 кДа). Размеры частиц составили 77 нм (68%) и 254 нм (32%).

При втором подходе получение НЧ с включением доксорубицина производилось методом двойного эмульгирования с использованием в качестве поверхностно-активного вещества поливинилового спирта [5]. Связывание

аминогруппы векторного белка с концевой карбоксильной группой PLGA производилось с помощью водорастворимого карбодиимида после образования частиц (размеры 250 нм) [6].

При третьем подходе частицы получались по методу аналогичному описанному в первом подходе, но раствор конъюгата полимера с доксорубицином добавляли не к раствору белка, а к 1%-му (w/w) водному раствору полиэтиленгликоля (12 кДа), содержащего свободную карбоксильную группу [2]. Полученные частицы, очищались от избытка полиэтиленгликоля с помощью ультрафильтрации. Связывание с рЗДАФП производилось посредством активации карбоксильной группы полиэтиленгликоля, сорбированного на поверхности частиц, и ее последующем взаимодействии с аминогруппой белка. НЧ очищали центрифугированием. Размеры полученных частиц 450 нм.

Успешность используемой стратегии определялась по наличию специфического взаимодействия НЧ с поверхностью клеток аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7, несущих рецептор альфа-фетопротеина (при +4°C). Специфичность взаимодействия оценивалась по снижению уровня связывания флуоресцентно-меченных НЧ с рецептором в результате его предварительной блокировки. Уровень связывания определяли с использованием проточного цитофлуориметра. Блокировка рецептора осуществлялась посредством инкубации клеток в среде, содержащей избыток рАФПЗд.

Тридцатипроцентное снижение уровня взаимодействия НЧ, связанных с векторным белком, с поверхностью опухолевых клеток после блокировки рецептора было достигнуто только в случае использования третьей стратегии конъюгирования.

Таким образом, была разработана стратегия получения НЧ, связанных с векторным белком (рЗДАФП), специфически взаимодействующих с рецептором АФП.

### Литература

1. Mohanraj, V.J., Chen, Y. Trop J Pharm Res, 2006, V. 5, N.1, P. 561-573.
2. Sahoo, S.K. et al. Int. J. Cancer., 2004, V. 112, P. 335-340.
3. Posypanova, G.A. et al. J. Drug. Target., 2008, V.16, N.4, P. 321 — 328.
4. Годованный, А.В. с соавт. Молекулярная медицина, 2011, №. 1, С. 44-48.
5. Kalaria, D.R. et al. Pharmaceutical Research, 2009, V. 26, N. 3, P. 492-501
6. McCarron, P.A. et al. Bioconjug Chem, 2008, V.19, N.8, P.1561-9.





## Л48 INSPIRED BIO- NANOBOMATERIALS FOR TISSUE ENGINEERING

Grandfils Christian

Interfaculty Research Centre of Biomaterials (CEIB), University of Liège, Chemistry Institute, B6c, Allée de la chimie, 3, B-4000 Liège (Sart-Tilman), Belgium  
C.Grandfils@ulg.ac.be

Tissue engineering encompasses implantable devices formed from: donor replacement tissue (allograft), natural and synthetic biopolymer scaffolds, growth factors (autologous and recombinant proteins) and living cells (alone or within viable tissue) to be employed to regenerate specific diseases related to muscular, skeleton or craniofacial eye cornea damages.

Over the last century allografts and autografts represented the best solutions and now they remain the “gold standards”. However, there are still many problems related to infections, disease transmission and long-term availability of materials in a market where demand for organ/tissue implants is ever growing.

The implantation of a scaffold at the defect site becomes therefore mandatory in order to:

- bridge the gap created by the defect, while protecting the inner tissues against all kinds of aggressions (microbiological, chemical, physical types)
- counteract inflammation and promote wound healing
- conduct, organize and promote complex tissue reconstruction
- promote a neovascularisation

Tremendous progress with encouraging results has already been achieved in the field of tissue engineering with biomaterials available in clinical use. However major advancements are still needed in order to bring these technologies to their full potential as for example in case of:

- Human reconstructed skin, composed of either human neonatal dermal fibroblasts or of dermal and epidermal components (e.g. treatment of foot ulcers)
- Cartilage replacement products
- Materials designed for reconstruction of cornea, blood vessel and bone.

Many challenges remain and much work is still needed in order to achieve the ultimate goal of tissue engineering, not only to replace structures and improve function of diseased tissue, but also to reconstruct complex organs.

Accordingly, several “smart biomaterials” have already been functionalized either by cells, growth factors or genes in order to improve the complicated biological event of tissue repair. The incorporation of some specific signal peptides for integrins such as RGD (Arg-Gly-Asp) into the biomaterial has attempted to mimic the extracellular matrix, modulate cell adhesion, induce cell migration and elicit a neo-endothelisation process.

The numerous multifunctional polymers developed so far and not yet used for tissue engineering will be adopted and optimised for this application. In this context detailed knowledge on novel polymer materials including architecture and surface properties, in relation to cell reactivity *in vitro*, is needed.

Tissue-engineering scaffolds should be analogous to native extracellular matrix (ECM) in terms of both chemical composition

and physical structure. Polymeric nanofiber matrix is similar, with its nanoscale nonwoven fibrous ECM proteins, and thus is an excellent candidate of ECM-mimetic material.

Over the last decade, nanomaterials have been highlighted as promising candidates for improving traditional tissue engineering materials. Importantly, research has shown that nanomaterials exhibit superior cytocompatible, mechanical, electrical, optical, catalytic and magnetic properties compared to conventional (or micron structured) materials. These unique properties of nanomaterials have helped to improve various tissues growth over what is achievable today. However the construction of such *ex vivo* analogues is quite challenging due to the complexity of the living tissues.

In this context, we have optimized new biocompatible and biodegradable copolymers, made only of polymer sequences already used in clinic, which provide new mechanical and barrier properties (oxygen, water), and which allow the manufacture of textile/hydrogel composites.

## Д49 ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛИПОСОМ С ЛИПОФИЛЬНЫМИ ПРОЛЕКАРСТВАМИ МЕТОТРЕКСАТА И МЕЛФАЛАНА И ИХ ГЕМОСОВМЕСТИМОСТЬ

Н.Р. Кузнецова<sup>1</sup>, Ш. Севрин<sup>2</sup>, Д. Леспино<sup>2</sup>, К. Гранфис<sup>2</sup>, Е.Л. Водовозова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, 117997, Москва, natalia@lipids.ibch.ru

<sup>2</sup>Центр исследования биоматериалов Университета г. Льеж, Бельгия

Оценка параметров взаимодействия наноразмерных систем доставки лекарств, предназначенных для системного введения, с компонентами крови человека важна с точки зрения безопасности наномедицинских препаратов. В работе гемосовместимость липосом с липофильными пролекарствами в липидном бислое исследована во взаимосвязи с их физико-химическими свойствами.

Липосомы на основе природных фосфатидилхолина (PC) и фосфатидилинозита (PI), нагруженные 1,2-диолеилглицеридными сложнэфирными производными широко применяемых в клинике препаратов метотрексата (MTX-DOG) или мелфалана (Mlph-DOG, состава PC/PI/MTX(Mlph)-DOG, 8 : 1 : 1 (моль), готовили стандартным методом экструзии как описано ранее [Kuznetsova et al, J Drug Del Sci Tech, 2009]. Размер и ζ-потенциал липосом контролировали с помощью лазерных дифракционных методов на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd, UK). Серия тестов на гемосовместимость, проводимых *in vitro* в соответствии с рекомендациями Международной организации по стандартизации ISO (10993-4), включала оценку влияния липосом на целостность эритроцитов (в том числе тест на гемолиз) и тромбоцитов, а также на функционирование каскадов комплемента и коагуляции.

Показано, что поверхность лекарственных липосом характеризуется отрицательным ζ-потенциалом. Более





высокое абсолютное значение  $\zeta$ -потенциала MTX-DOG-липосом связано с наличием свободной  $\alpha$ -карбоксильной группы метотрексата в молекуле пролекарства. MTX-DOG-липосомы были в среднем крупнее липосом с Mph-DOG, а также более склонны к агрегации.

Лекарственные липосомы, в целом, проявили толерантность по отношению к компонентам крови. Однако, MTX-DOG в липосомальной форме замедлял коагуляцию и вызывал активацию системы комплемента. На гемореактивность липосом не влияли наличие и структура адресных углеводных лигандов семейства сиалин Льюис (диолеилглицеридные ПЭГ-содержащие конъюгаты SiaLeA/SiaLeX-PEG-DOG, 2 мол %), а также наличие или отсутствие PI, выполняющего роль поверхностно-стабилизирующего фактора в составе липосом. Уменьшение содержания MTX-DOG в бислое с 10 до 2.5 мол. % приводило к уменьшению величины потенциала поверхности и меньшему размеру липосом, что, в свою очередь, выражалось в существенном снижении влияния MTX-DOG-липосом на белковые каскады системы комплемента и коагуляции крови.

Таким образом, изменение состава бислоя липосом может приводить к нежелательным, но контролируемым побочным эффектам по отношению к компонентам крови.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект 06-04-49432) и FEBS Collaborative Experimental Scholarships for Central & Eastern Europe.

## Д50 ПОЛУЧЕНИЕ НАНОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, НА ОСНОВЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРОВ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ

Найденова А.А.<sup>1</sup>, Северин С.Е.<sup>1</sup>, Демихова О.В.<sup>2</sup>, Рябцева М.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский Научно-Исследовательский Институт Медицинской Экологии (МНИИМЭ), Москва, Симферопольский бульвар д.8 а.а.naydenova@ya.ru

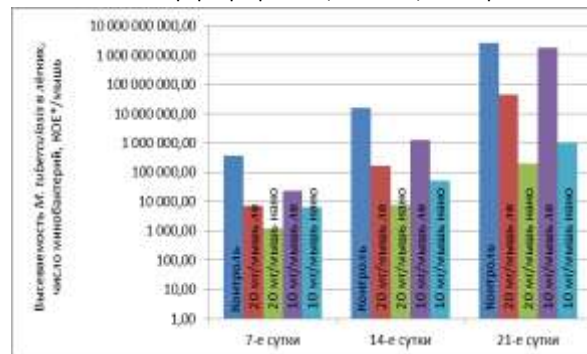
<sup>2</sup>Центральный Научно-Исследовательский Институт Туберкулеза РАМН (ЦНИИТ РАМН), Москва

В настоящее время ежегодно туберкулез уносит жизни 1,6 миллионов человек. Россия вот уже многие годы стабильно входит в число стран с наибольшей распространенностью этого заболевания, поэтому борьба с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза является одной из актуальных проблем медицины. Одним из наиболее перспективных направлений в решении этой проблемы является создание наносомальных лекарственных форм известных противотуберкулезных препаратов или их композиций на основе биodeградируемых полимеров, разрешенных для применения в медицинской практике.

Нами были получены новые лекарственные композиции известных антимикробных и противотуберкулезных препаратов: D-циклосерина, каприомицина, рифампицина, ломефлоксацина, левофлоксацина, линезолида и ряда

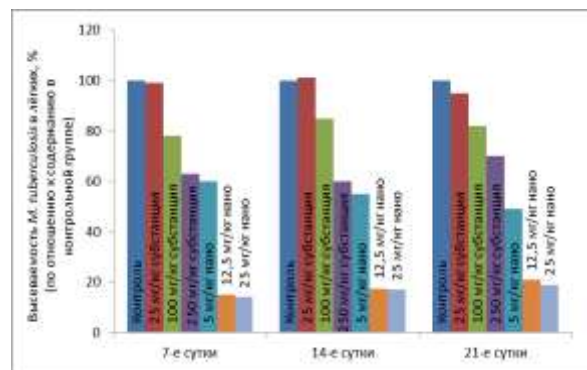
других, на основе биodeградирующихся полимеров молочной кислоты и сополимеров молочной и гликолевой кислот. Для получения этих средств использовали стандартные методы одинарных или двойных эмульсий, в результате чего получали наночастицы размеров  $\sim 250\div 400$  нм. Эти препараты обладали высокой антимикробной активностью широкого спектра и низкой токсичностью. Кроме того, полученные препараты показали значительное увеличение противотуберкулезной эффективности и пролонгированность действия в опытах на клинических штаммах от больных туберкулезом.

В качестве примера в таблице приведены результаты исследования противотуберкулезной активности наносомальных форм рифампицина и d-циклосерина.



\*КОЕ – колониеобразующая единица.

Фармакологическая эффективность действия лекарственного средства на основе рифампицина и субстанции рифампицина на высеваемость M. Tuberculosis



Примечание: в контроле вводили физиологический раствор в объёме равном объёму вводимого препарата.

Фармакологическая эффективность действия лекарственного средства на основе d-циклосерина и субстанции вещества на высеваемость M. Tuberculosis

### Литература

- В.В. Ерохин, О.В. Демихова, И.В. Бочарова и др. Разработка современного подхода преодоления МЛУ форм туберкулеза наносомальными лекарственными средствами Москва, Тезисы, Международный симпозиум «Человек и лекарство» 2009 г. Стр. 89, 90.
- О.В. Климова А.В. Годованний М.С. Рябцева и др. Изучение наносомальной лекарственной формы ломефлоксацина, полученной на основе сополимеров молочной и гликолевой



кислот на наличие специфической активности и пролонгированного эффекта, «Молекулярная медицина», 2010, №5

З. Е.С. Северин В.В. Ерохин Е.А. Воронцов и др. лекарственное средство пролонгированного действия для лечения резистентных форм туберкулеза на основе рифампицина, патент, 2010, № RU 2418585 С1

## Д51 СИММЕТРИЧНЫЕ И АНИЗОТРОПНЫЕ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЕ МИКРО- И НАНОЧАСТИЦЫ И КАПСУЛЫ

[Ященко А.М.](#)<sup>1,2</sup>, [Делцея М.](#)<sup>1</sup>, [Мёвалд Х.](#)<sup>1</sup> [Скиртач А.Г.](#)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Макс-Планк Институт Коллоидов и Поверхностей, 14424-Потсдам, Германия  
yashchenok@mpikg.mpg.de

<sup>2</sup>Факультет нано- и биомедицинских технологий, Саратовский Государственный Университет, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83

Полиэлектролитные микрокапсулы нашли ряд применений в таких областях как иммунология, раковая терапия, доставка веществ в межклеточное пространство, сенсоры, и как модельные системы биологических реакций [1-6]. Полиэлектролитные микрокапсулы получают, используя технологию полиэлектролитной самосборки, которая базируется на последовательной адсорбции противоположно заряженных полиэлектролитов на заряженную поверхность. Благодаря разносторонности метода последовательной адсорбции, возможно, создавать multifunctionalную и чувствительную к различным внешним полям оболочку капсул. В последнее время на основе полимерных микро- и нанокапсулы была предложена новая область мультикомпонентных микрокапсул [5]. Различная морфология (изотропная и анизотропная) таких мультикомпонентных частиц и капсул представляет большой интерес благодаря их функциональности.

В данной работе представлена контролируемая ферментативная реакция внутри мультикомпонентных кальций карбонатных частиц в сравнении с такой же реакцией внутри полиэлектролитных капсул [6, 7]. Кальций карбонатные частицы заполненные ферментом были декорированы липосомами с субстратом. Обнаружено, что пористость, ионная сила, и концентрация частиц могут оказывать влияние на адсорбцию частиц меньшего размера на поверхность частиц большого диаметра. Такие мультикомпонентные системы позволяют одновременно капсулировать молекулы с разным молекулярной массой в одной частице или капсуле с последующим проведением специфической биохимической реакции в ограниченном пространстве.

Анизотропные частицы и капсул полученные путем их введения и частичного маскирования в мягкие биосовместимые PLL/HA полимерные пленки [8]. В дальнейшем частицы меньшего размера были адсорбированы на поверхности коллоидов большого радиуса, не покрытых полимерной пленкой. Добавление

раствора щелочи с высоким pH позволило извлечь анизотропную структуру с предотвращением дальнейшей коалесценции частиц. Данный подход является универсальным для получения достаточного количества частиц различного размера и позволяет осуществлять их функционализацию.

Мы полагаем, что такие симметричные и анизотропные мультикомпонентные структуры откроют возможности для различного биологического применения, в таких приложениях как контролируемые ферментативные реакции, механо-биология, биомедицинские сенсоры. С другой стороны, функционализация полимерных пленок капсулами и контроль их взаимодействия интересно с точки зрения создания покрытий и подложек для выращивания клеточных культур.

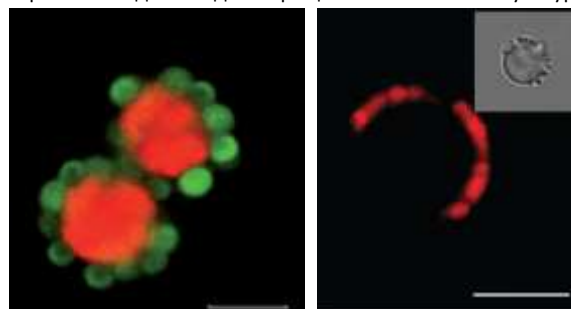


Рисунок. 1. Концентрические (слева) и анизотропные (справа) мультикомпонентные частицы. Размер масштабного отрезка на изображениях соответствует 4 микрометрам.

### Литература

1. A. G. Skirtach and O. Kreft, Stimuli-Sensitive Nanotechnology for Drug Delivery, Springer, 2009, p. 545-578.
2. R. Palankar, A. G. Skirtach, et al. // Small 2009, 5, 2168-2176.
3. B.G. De Geest, S. De Koker, et al. // Soft Matter 2009, 5, 282-291.
4. M. Delcea, S. Schmidt, et al. // Small 2010, 6, 2858-2862.
5. O. Kreft, M. Prevot, H. et al. // Angew. Chem., Int. Ed., 2007, 46, 5605-5608.
6. Yashchenok, A.M., Delcea, et al. // Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49 (44), 8116-8120.
7. M. Delcea, A. Yashchenok, et al. // Macromol. Biosci., 2010, 10, 465-474.
8. Delcea, M., Madaboosi N., et al. // Chem Comm. 2011, 47, 2098-2100.



## Д52 КОНСТРУИРОВАНИЕ ВИРУСОПОДОБНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ЯДЕРНОГО БЕЛКА ВИРУСА ГЕПАТИТА Б И М2 БЕЛКА ВИРУСА ГРИППА

**Блохина Е.А., Куприянов В.В.**

Центр «Биоинженерия» РАН, 117312, г. Москва, пр-т 60-летия Октября, 7, кор.1  
телефон: +7(495) 135-73-19  
Blohina-lena87@mail.ru

Одним из ярких примеров природных наночастиц являются структуры, образуемые ядерным антигеном вируса гепатита Б (НВс). Способность усиливать иммуногенные свойства пептидов, представленных на поверхности этих частиц, может быть использована при создании вакцин, в том числе против гриппа.

Традиционные противогриппозные вакцины создаются на основе поверхностных белков вируса гриппа – нейраминидазы и гемагглютинина, высокая изменчивость которых требует создания новых вакцин для вновь появляющихся штаммов. Консервативный М2 белок вируса гриппа является одним из кандидатов для создания «универсальной» вакцины. Мы разработали новый способ конструирования вирусоподобных частиц, несущих на своей поверхности внеклеточный домен М2 белка вируса гриппа (М2е), основанный на нековалентном взаимодействии М2е с областью иммунодоминантной петли НВс.

Для этого мы сконструировали ген, кодирующий рекомбинантный белок, включающий три копии М2е и пептида, связывающийся с НВс. Этот гибридный белок и НВс были экспрессированы в клетках *E.coli*. Разработаны методы очистки вирусоподобных частиц, несущих на своей поверхности М2е пептиды. Образование наночастиц характерной для НВс структуры было подтверждено данными электронной микроскопии. Опыты на лабораторных животных, проведенные в НИИ Гриппа Минздравсоцразвития подтвердили высокую иммуногенность очищенных препаратов вирусоподобных наночастиц, и показали, что иммунизация мышей этими частицами обеспечивает их защиту от летальной гриппозной инфекции. Работа была поддержана грантом PLAPROVA 7-ой рамочной программы ЕС.

## Л53 НАНОТЕХНОЛОГИИ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

**Ткачук В.А.**

Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Ломоносовский проспект, д.35/1, Москва, Россия, 119192  
tkachuk@fbm.msu.ru

В последние десятилетия успешно развивается новое направление медицины – регенеративная медицина, задача которой состоит в репарации и регенерации поврежденных органов и тканей, а также в восстановлении утраченных функций организма. Основным инструментом регенеративной медицины является генная и клеточная терапия. Традиционная медицина для лечения применяет препараты, которые являются либо ингибиторами ферментов, либо антагонистами рецепторов, либо блокаторами ионных каналов. В соответствии с этим, современные фармакологические препараты влияют на функцию клеток, а не на морфогенез или процессы регенерации в ткани. Кроме того, фармакологические препараты обычно влияют системно на свои мишени, находящиеся во многих органах и тканях. На сегодняшний день известна структура генов человека, для многих из этих генов известна их функция. Введение генов локально в окружающую группу клеток позволяет оказать точечное воздействие в месте трансфекции, и с помощью белков и пептидов, образующихся на основе вводимых генов, в течение длительного времени (недели, месяцы) поддерживать их экспрессию.

Морфогенез и регенерация тканей зависят от факторов роста, цитокинов, хемокинов, поэтому локальная секреция этих веществ может стимулировать (а в определенных случаях и подавлять) процессы регенерации поврежденных тканей. В докладе будут рассмотрены механизмы адресной доставки терапевтических генов с помощью вирусных векторов, дендримеров, плазмид, липосом и других контейнеров. Другой эффективный метод восстановления функций органов и регенерации тканей является клеточная терапия, основанная на введении стволовых или прогениторных клеток в поврежденную область. В докладе будут обсуждены методы идентификации, выделения, наращивания и введения этих клеток.

Существуют удобные модели для оценки биологической активности стволовых клеток, а также продуктов тканевой инженерии (матрицы, гели, материалы с нано- и микрочайками и др.). Опыт последних лет показал, что биологические эффекты стволовых клеток могут реализоваться через их эндокринную функцию, т.е. через секрецию факторов роста, цитокинов, матриксных металлопротеиназ и т.д. В докладе будут рассмотрены перспективные направления применения продуктов секреции стволовых клеток для стимуляции эндогенных регенеративных процессов в организме.



## Л54 ПРИМЕНЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Дзантиев Б.Б.

Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, Москва,  
Ленинский проспект, 33  
dzantiev@inbi.ras.ru

Основные тенденции развития систем детекции биологически активных соединений, применяемых в медицинской диагностике, определяются необходимостью повышения чувствительности и сокращения длительности анализов, проводимых как в стационарных, так и во внелабораторных условиях. В связи с этим, наряду с миниатюризацией и автоматизацией аналитических систем, ведутся активные работы по поиску новых решений для генерации и регистрации аналитического сигнала, а также для одновременного определения многих соединений в микропробах (мультипараметрический анализ). Наиболее активно используемые в медицинской практике традиционные биоаналитические методы (твердофазный иммуноферментный анализ и др.) имеют ряд теоретических и методических ограничений, препятствующих увеличению экспрессности при сохранении высокой чувствительности. В докладе рассматривается применение наноматериалов разных классов для расширения возможностей био- и иммунохимических систем анализа.

Рассмотрены факторы, ограничивающие предел обнаружения различных аналитических систем, применение синтетических рецепторов для высокоаффинного связывания целевых соединений, возможности сорбентов с высокой удельной поверхностью как средств концентрирования. Сопоставлены различные системы гомогенно-гетерогенного анализа, сочетающие концентрирование целевых соединений из больших объемов с последующей генерацией сигнала на ограниченной поверхности. Представлены исследовательские и коммерческие разработки магнитных аффинных сорбентов, дана оценка их эффективности в сочетании с разными системами детекции. Рассмотрены примеры каскадного усиления сигнала с использованием наночастиц, дан анализ рекордных чувствительностей в различных биоаналитических системах.

Рассмотрены особенности решений при высокочувствительной оптической или электрохимической детекции нанодисперсных маркеров и ее применении для целей анализа. Сопоставлены свойства нанодисперсных маркеров разных химических классов (коллоидных частиц золота, серебра, железа, углеродных наночастиц, квантовых точек, органических полимерных красителей и др.), используемых в иммуноанализе с оптической детекцией. Охарактеризованы возможности применения нанодисперсных маркеров в схемах био- и иммуноанализа на мембранных носителях, повышения их чувствительности, экспрессности и производительности. Приведены примеры усиления сигнала с помощью наночастиц в мембранном анализе. Рассмотрены основные диагностические задачи, для решения которых в настоящее время применяются

нанодисперсные маркеры, особенности разных типов тест-систем.

Даны примеры работ по детекции единичных молекул или клеток в биопробах с применением наночастиц для генерации достоверно выявляемых сигналов. Показаны аналитические возможности систем с использованием антителосодержащих зондов в атомно-силовой микроскопии.

Рассмотрены перспективные пути развития биоанализа на основе наномаркеров для дальнейшего совершенствования методов медицинской диагностики.

## Л55 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ С ТУБУЛИНОВЫМИ НАНОТРУБКАМИ.

Г.Т.Гурия<sup>1</sup>, Е.А.Катруха<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гематологический научный центр  
Минздравсоцразвития РФ, Москва, 125167,  
Новый Зыковский проезд 4, ГНЦ

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт,  
Долгопрудный, МО, 141700, МФТИ

В числе перспективных методов противораковой терапии широко обсуждается так называемая блоковая химиотерапия, при которой с определенными интервалами используются целые группы одновременно действующих препаратов. Комбинирование препаратов в блоки производится с целью повышения эффективности терапии. В ряде современных протоколов в один блок может входить до 10 одновременно действующих препаратов. В числе такого рода цитостатических препаратов особое место занимают агенты оказывающее действие на тубулиновые нанотрубки. Отбор таких агентов, а также их удачное сочетание в рамках одного блока, помимо прочего имеет целью понизить побочную токсичность. Используя построенную диаграмму состояния тубулиновых нанотрубок, авторы формулируют правила подбора цитотоксических агентов в один блок.



## Л56 MACROPHAGES AS TROJAN HORSES FOR BRAIN DELIVERY OF REDOX ENZYMES

[Elena V. Batrakova](#)<sup>1,2</sup>, [Matthew Haney](#)<sup>1,2</sup>, [Yuling Zhao](#)<sup>1,2</sup>, [Poornima Suresh](#)<sup>1,2</sup>, [Anna M. Brynskikh](#)<sup>1,2</sup>, [R. Lee Mosley](#)<sup>3,4</sup>, [N.L. Klyachko](#)<sup>5,6</sup>, [Alexander V. Kabanov](#)<sup>1,2</sup>, [Howard E. Gendelman](#)<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Center for Drug Delivery and Nanomedicine

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Sciences

<sup>3</sup>Center for Neurovirology and Neurodegenerative Disorders <sup>4</sup>Department of Pharmacology and Experimental Neuroscience, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, USA

<sup>5</sup>Department of Chemical Enzymology, Faculty of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; and <sup>6</sup>Department of Chemistry, M.V. Lomonosov State University, Moscow, Russia

Parkinson's disease (PD), age-related and one of the most common neurological disorders, is accompanied by inflammatory process within substantia nigra pars compacta (SNpc). To reduce neuroinflammation and prevent neuronal death, cell-mediated delivery system of an antioxidant enzyme, catalase, loaded into bone marrow derived monocytes (BMM) was developed. To preclude enzyme degradation inside cell-carriers, catalase was coupled with a synthetic polyelectrolyte of opposite charge forming a polyion complex micelle, nanozyme. Transport of nanozyme loaded into BMM to SNpc in an animal model of PD was demonstrated by Image Visualization and Infrared Spectroscopy (IVIS). Therapeutic effect of nanozyme loaded into BMM in MPTP intoxicated mice was manifested in decreased inflammation in SNpc, in particular, microglia activation (two-fold reduction in CD11b levels). Furthermore, the neuroprotective effect of nanozyme formulation was observed using immunohistochemistry by staining TH-positive dopaminergic neurons. Finally, protection of dopaminergic neurons in PD mouse model upon administration by nanozyme-loaded BMM was confirmed by MRSI in MPTP-intoxicated mice; no decrease of levels of the brain neuronal metabolite N-acetyl aspartate (NAA) in the SNpc and stratum were observed in MPTP-intoxicated mice treated with nanozyme-loaded BMM. It suggests that nanozyme-loaded monocytes can be used as alternative therapeutic formulation for treatment of neuroinflammation-associated pathologies, particularly in PD.

## Д57 ТЕПЛОФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛАЗЕРНОГО НАГРЕВА БИОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАНОЧАСТИЦ В БИОТКАНЯХ

[Омельченко А.И.](#)<sup>1</sup>, [Соболь Э.Н.](#)<sup>1</sup>, [Павлова С.С.](#)<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт Проблем Лазерных и Информационных технологий РАН, г.Троицк, ул.Пионерская 2 alexio@kmail.ru

<sup>2</sup>Югорский государственный университет г.

Ханты-Мансийск, ул.Чехова 16

Pavlova\_SS@mail.ru

В связи с открывшимися в последнее время широкими перспективами применения \*биофункциональных наночастиц в лазерной медицине возникает ряд нерешенных проблем взаимодействия лазерного излучения, наночастиц и биотканей. Это, прежде всего, проблемы адресной доставки лекарственных препаратов с помощью наночастиц и наноразмерных носителей в биологических тканях, обладающих низкой проницаемостью (хрящ, кость, роговица глаза и др.). Наряду с проблемами транспорта наночастиц в вязкоупругих биологических тканях, лишенных кровеносных сосудов, возникает ряд проблем, связанных с плохой проходимость наночастиц в сети мелких капилляров, и выведения наночастиц из организма при их накоплении в ряде органов (печень, почки). Кроме того, существует проблема долговременной стабильности наночастиц в организме, содержащихся при физиологических условиях (коагуляция, агрегация и седиментация). К числу нерешенных проблем, также относится проблема термической устойчивости фотопоглощающих наночастиц к лазерному нагреву (лазерная гипертермия и термотерапия).

В ряде случаев, например при лазерной инженерии хрящей, с помощью магнитных наночастиц оксидов железа удастся решить проблемы управляемого транспорта в плохопроницаемых тканях путем локального лазерного нагрева и наложения внешнего неоднородного магнитного поля [1]. Существует ряд методов улучшения стабильности физико-химических свойств препаратов на основе известных биофункциональных наночастиц [2-3]. В этой работе рассматриваются теплофизические аспекты лазерного нагрева биофункциональных наночастиц оксидов железа и оксидных бронз, импрегнированных в хрящевую ткань. Решены вопросы синтеза биофункциональных наночастиц и контроля стабильности коллоидных растворов на их основе, а также фотометрического определения оптических свойств, влияющих на термические процессы в биотканях при лазерном нагреве.

Для оценки фототермической эффективности поглощения излучения Ег-волоконного лазера ( $\lambda = 1.56 \mu\text{m}$ ) различных наночастиц приготавливались гелевые смеси этих наночастиц

---

\*Наночастицы и их комплексы, вводимые в организм и способные выполнять в нем различные медицинские задачи (терапевтические и диагностические средства, носители для направленной, адресной доставки лекарств и др.) - относятся к многофункциональным или биофункциональным.





в различной концентрации от 0.1 мг/мл до 10 мг/мл. С помощью фотометрии полного поглощения излучения в слое заданной толщины определены монохроматические коэффициенты поглощения различных наночастиц в геле (см. Таблица 1).

Таблица 1. Коэффициенты поглощения исследуемых смесей при различной мощности лазера

Заданная мощность, Вт	Гель		Гель + $\text{HxMoO}_3=1:1$		Гель + $\text{Fe}_3\text{O}_4=1:1$	
	Измеренная мощность, Вт	$\alpha$ , см <sup>-1</sup>	Измеренная мощность, Вт	$\alpha$ , см <sup>-1</sup>	Измеренная мощность, Вт	$\alpha$ , см <sup>-1</sup>
0,5	0,518	10,84	0,195	18,83	0,408	14,20
0,9	0,779	10,05	0,417	15,39	0,713	13,10

Далее эти гели наносились на поврежденную поверхность хрящевой ткани, и это место облучалось импульсно-периодическим лазерным излучением.

С помощью ИК-термометрии (тепловизор ИРТИС-200М) изучены термические процессы лазерного нагрева поверхности хрящевой ткани сустава, на которую наносились приготовленные гелевые смеси. На Рис.1 показаны кривые нагрева хрящевой поверхности. Очевидно, что наночастицы оксидной бронзы, имеющие большее поглощение (табл. 1), показывают больший фототермический эффект при воздействии лазерного излучения. Фототермический эффект наночастиц оксида железа несколько ниже, чем бронзы  $\text{H}_0,20\text{MoO}_3$ . Отметим, что фотопоглощающие биогели приготовлены с использованием наночастиц оксидной бронзы значительно меньшей концентрации (0,9 мкг/мл), чем оксида железа (10 мг/мл).

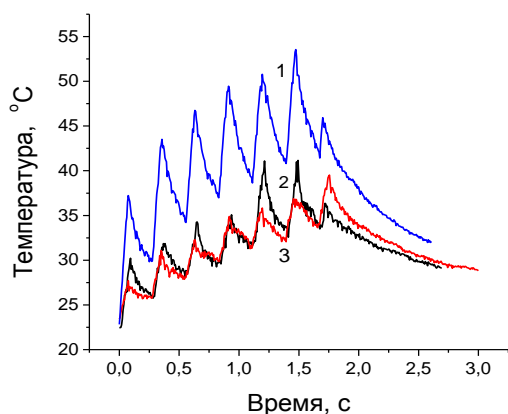


Рис.1. Тепловая динамика хряща: 1- с наночастицами бронзы  $\text{H}_0,20\text{MoO}_3$ ; 2 – с наночастицами  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ; 3 – без наночастиц

Работа выполнялась при финансовой поддержке РФФИ: гранты №10-02-90751 моб\_ст. и №11-08-0574а.

#### Литература

1. Никифорова Т.Е., Омельченко А.И., Соболев Э.Н. Энциклопедия инженера-химика 2009, №5, с. 19-22
2. I.Sondi, D.V.Goia, E.Matijevic J. Coll.and Interface Sci. (2003) 260, 75–81
3. N.T,K. Thanh, L.A.V. Green Nano Today (2010) 5, 213—230

## Д58 НАНОКОМПОЗИТНЫЕ МИКРОКАПСУЛЫ С НАНОЧАСТИЦАМИ ОКСИДА ЦИНКА: СОЗДАНИЕ, ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, БИОСОВМЕСТИМОСТЬ, ТОКСИЧНОСТЬ

[Колесникова Т.А.](#)<sup>1,2</sup>, [Горин Д.А.](#)<sup>1,2</sup>, [Федорова И.А.](#)<sup>3</sup>, [Гусев А.А.](#)<sup>4</sup>, [Георгиева Р.](#)<sup>5</sup>, [Фери А.](#)<sup>6</sup>, [Фернандес П.](#)<sup>1</sup>, [Щукин Д.Г.](#)<sup>1</sup>, [Мёвальд Х.](#)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Max Planck Institute of Colloids and Interfaces, D14424, Potsdam, Germany

tatiana.a.kolesnikova@gmail.com

<sup>2</sup>Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, 410012, г. Саратов, ул.

Астраханская, 83

<sup>3</sup>Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, 410026, г.

Саратов, ул. Большая Казачья, 112

<sup>4</sup>Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, 392000, г. Тамбов, ул.

Интернациональная, 33

<sup>5</sup>Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin

<sup>6</sup>Universität Bayreuth, Physikalische Chemie II, D-95440 Bayreuth, Germany

Уникальные свойства полиэлектролитных микрокапсул, включающие простоту их капсуляции и функционализации, делают перспективным их применение в качестве средств адресной доставки лекарственных веществ [1]. Одним из способов высвобождения закапсулированного из объема капсул вещества в организме является ультразвуковая обработка, так как она приводит к одновременному вскрытию множества капсул и при этом не оказывает разрушающего действия на здоровые ткани. Встраивание в оболочку микрокапсул твердофазных нановключений (например, наночастиц  $\text{ZnO}$ ), выступающих в качестве сенситизаторов, позволяет существенно повысить чувствительность капсул к ультразвуку и обеспечить их разрушение при более низких мощностях, близких к терапевтическому порогу [2]. При этом важно знать взаимосвязь параметров, характеризующих механические свойства оболочек микрокапсул, с их чувствительностью к ультразвуку, т.к. именно механические свойства определяют прочность и стабильность капсул во времени, а также реакцию на внешнее воздействие, вызывающее их деформацию или разрушение. Для микрокапсул с наночастицами  $\text{ZnO}$  данная зависимость характеризуется увеличением ультразвуковой чувствительности при возрастании объемной фракции  $\text{ZnO}$  в оболочке, что вызвано снижением эластичности и жесткости оболочек микрокапсул в результате изменения соотношения между объемной фракцией полимера и неорганической фазы [2]. Кроме того, диспергирование  $\text{ZnO}$ -композитных микрокапсул в средах со свойствами, близкими к физиологическим условиям (фосфатно-солевой буфер, плазма крови и др.), обнаруживает незначительное снижение чувствительности капсул к ультразвуку по сравнению с водной средой [3].

Одним из важных этапов исследования биосовместимости микрокапсул является изучение механизма, лежащего в



основе их взаимодействия с биологическими объектами (клетками, бактериями и микроорганизмами). Так, инкубация ZnO-композитных микрокапсул с клетками крови человека не вызывает повреждения и гибели последних и не приводит к гемолизу, что подтверждает их гемосовместимость [3]. Знание механических свойств микрокапсул позволяет предотвратить их преждевременное разрушение в организме в результате механической деградации или воздействия извне. Так, для ZnO-композитных микрокапсул степень деформации в процессе взаимодействия с фагоцитами крови человека определяется механическими свойствами и увеличивается с ростом объемной фракции наночастиц ZnO в оболочке [3]. При этом поглощение фагоцитами капсул диаметром 10 мкм затруднено в силу слишком крупного размера, тогда как явление фагоцитоза является эффективным способом утилизации более мелких фрагментов оболочек микрокапсул, образовавшихся в результате их ультразвуковой обработки [3].

Широкое распространение наноматериалов ведет к необходимости исследования их токсичности. На данный момент большинство работ посвящено исследованию цитотоксического эффекта, оказываемого наноструктурированными материалами на различные штаммы клеток млекопитающих. Однако, при промышленном производстве и применении возможно массовое проникновение микрообъектов, а также их составляющих компонентов, в окружающую среду. Поскольку на сегодняшний день весьма узкий круг известных химических соединений и наноматериалов прошел тестирование на предмет токсичности *in vitro* и *in vivo*, актуальным представляется исследование воздействия микрокапсул, а также составляющих их компонент, на гидробионтов, поскольку водная среда является наиболее вероятным пунктом первичного накопления абиогенных микро- и нанообъектов. Тестирование ZnO-композитных микрокапсул и составляющих их компонент на предмет токсичности показало, что микрокапсулы оказывают наименьшее токсическое действие на гидробионтов, тогда как из всех составляющих компонентов раствор поликатионного полиэлектролита обладает максимальной токсичностью [4].

#### Литература

1. Inozemtseva O.A., Portnov S.A., Kolesnikova T.A., Gorin D.A., Sukhorukov G.B. // Handbook of Materials for Nanomedicine, Ed. V.P. Torchilin, Vol. 1, Ch. 3, 2010, World Scientific Pub Co., 840 p.
2. Kolesnikova T.A., Gorin D.A., Fernandes P., Kessel S., Khomutov G.B., Fery A., Shchukin D.G., Mõhwald H. // Advanced Functional Materials, 2010, Vol. 20, pp. 1189-1195.
3. Колесникова Т.А. Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности «Биофизика», Саратов, 2010.
4. Колесникова Т.А., Фёдорова И.А., Гусев А.А., Горин Д.А. // Российские нанотехнологии, 2011, Т. 6, № 3-4, с. 87-96.

## Д59 ПОЛУЧЕНИЕ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ ПАРКИНСОНИЗМА

Филоненко Е.С.,<sup>1</sup> Лагарькова М.А.<sup>2</sup>, Некрасов Е.Н.<sup>2</sup>, Честков И.В.<sup>1</sup>, Гривенников И.А.<sup>3</sup>, Иллариошкин С.Н.<sup>4</sup>, Киселев С.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИЦ «Курчатовский институт», Москва

len\_soap@mail.ru

<sup>2</sup>Институт общей генетики им. Вавилова РАН, Москва

<sup>3</sup>Институт молекулярной генетики РАН, Москва

<sup>4</sup>Центр неврологии РАМН, Москва

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), как и эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), способны к неограниченному числу делений и к дифференцировке во все типы клеток организма. Важной особенностью ИПСК является то, что их можно получать от любого пациента. По этой причине ИПСК представляют интерес для моделирования болезней человека. Модели нейродегенеративных заболеваний на основе ИПСК помимо их применения для поиска новых лекарств, вероятно, позволят преодолеть трудности в изучении механизмов развития нейродегенеративных заболеваний, которые отчасти связаны с ограниченным доступом к человеческим нервным клеткам.

Цель данной работы заключалась в получении и характеристике индуцированных плюрипотентных стволовых клеток из биопсии кожи больных болезнью Паркинсона.

Из биопсии кожи трех пациентов, страдающих наследственной формой болезни Паркинсона были получены первичные культуры фибробластов. В фибробласты были введены четыре гена транскрипционных факторов: Oct3/4, Sox2, c-Myc, Klf4. Эти гены используются в большинстве исследований при индукции соматических клеток в плюрипотентное состояние. Далее по оригинальному протоколу были получены клоны индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Линии индуцированных плюрипотентных стволовых клеток были охарактеризованы. Показано, что полученные ИПСК имеют нормальный кариотип, экспрессируют маркеры плюрипотентных клеток, способны дифференцироваться в клетки всех трех зародышевых листков, включая дофаминергические нейроны. Полученные ИПСК могут быть использованы для построения модели болезни Паркинсона *in vitro* и разработки методов терапии заболевания.



## Л60 БИОСЕНСОРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДОВ МЕТАЛЛОВ И ПЛАЗМОННЫХ НАНОСТРУКТУР ДЛЯ ЦЕЛЕЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА НЕЙРОТОКСИКАНТОВ, ФЕРМЕНТОВ И БЕЛКОВЫХ ТОКСИНОВ

И.Н. Курочкин

Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы 1/3, Москва, Россия  
ikur@genebee.msu.su

Рассмотрены возможности использования наночастиц оксидов металлов и фермент-полиэлектrolитных нанопленок для создания высокочувствительных биосенсоров. Показано, что чувствительность биосенсорных систем, создаваемых с применением метода послойного нанесения полиэлектролитов, может быть существенно увеличена за счёт использования следующих факторов: включением в состав нанопленок углеродных и белковых нанотрубок, использованием полиэлектролитов с различной пространственной организацией, изменением катионо-анионного состава среды, типом используемого растворителя. Возможности, созданных таким образом, биосенсорных систем продемонстрированы на примерах высокочувствительного определения активности эстераз крови, их ингибиторов, а также N-ацетил-D-глюкозаминидазы (биохимический маркер заболеваний почек и раннего мастита).

Во второй части доклада рассмотрены аналитические возможности метода спектроскопии комбинационного рассеяния света, позволяющего проводить высокоспецифический анализ химических соединений. В 1974 году Мартином Флейшманом было показано, что существенное увеличение чувствительности этого метода достигается при адсорбции анализируемого соединения на поверхность наночастиц (наноструктур) металлов. Это явление получило название – гигантское комбинационное рассеяние (ГКР). ГКР позволяет проводить ультра-чувствительное определение активности ферментов, предельно низких концентраций субстратов, белковых антигенов, а также вирусных и бактериальных частиц. Дополнительные возможности методам ГКР придаёт использование комплексных плазмонных наноструктур золота и других металлов. Возможности новых иммуно-ГКР методов для определения прионовых белков продемонстрированы в заключительной части доклада.

## Л61 СТРУКТУРА И СВОЙСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ КОМПОЗИТОВ «НАНОСТРУКТУРНЫЙ ТИТАН – БИОПОКРЫТИЕ»

Колобов Ю.Р.

Научно-образовательный и инновационный центр «Наноструктурные материалы и нанотехнологии» Национального исследовательского Белгородского государственного университета, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85  
kolobov@bsu.edu.ru

В докладе обсуждаются результаты фундаментальных исследований закономерностей формирования структуры и природы физико-химических процессов, протекающих в наноструктурированных металлических материалах в реальных условиях их работы (как материала медицинских имплантатов) в живом организме. То есть, в условиях воздействия агрессивной внешней среды, сопровождающемся, в том числе, насыщением водородом. Известно, что такое насыщение, приводит к охрупчиванию металлических материалов по внутренним поверхностям раздела, главными из которых являются границы зерен (ГЗ).

Одним из способов уменьшения отрицательного воздействия насыщения водородом является увеличение удельной поверхности ГЗ за счет измельчения размеров зерен до субмикронного масштабного уровня, например воздействием интенсивной пластической деформации (ИПД). Такое воздействие позволяет получить размеры зерен в субмикроразмерном (СМК) состоянии в интервале 0.1 – 1 мкм и в наноструктурированном (НС) состоянии – менее 0.1 мкм [1,2].

Однако в последние годы было обнаружено, что воздействие ИПД может приводить к формированию зернограничной пористости. Следствием этого является проявление сверхбыстрой диффузии из биологических жидкостей по внутренним свободным поверхностям (трещин и пор) как примесей замещения, так и внедрения. К последним относится и водород, накопление которого в порах и трещинах превращает их в резервуары высокого давления водорода. Следствием этого является водородное охрупчивание по границам зерен. В докладе обсуждаются возможные способы подавления поро- и трещинообразования при проведении обработки ИПД. Автором с коллегами разработаны и запатентованы в РФ технологии ИПД наноструктурирования с использованием сочетания поперечно-винтовой и продольной прокатки [3]. Дается информация об организации серийного производства прутков и пластин промышленного сортамента из наноструктурированного титана. Медицинские имплантаты для травматологии из такого материала, начиная с 2009 года, поставляются в клиники РФ.

В отличие от травматологии, где имплантаты в большинстве случаев работают в организме не более года, стоматологические имплантаты предназначены для длительной (несколько десятилетий) работы в живом организме в условиях циклической нагрузки с различными амплитудами и величиной усилий. В связи с этим в ряд



важнейших выдвигается проблема стабильности СМК и НС состояний в материале, из которого изготовлен имплантат. В докладе рассматриваются вопросы оценки стабильности СМК и НС состояний по данным экспериментальных исследований кинетики приводящего к интенсивному разупрочнению роста зерен в условиях отжига без нагрузки, а также при воздействии циклической нагрузки с использованием метода динамо-механического анализа в широком интервале температур. В связи с тем, что реальные экспериментальные тесты в обсуждаемом случае должны продолжаться до 10 лет и более, разрабатываются методы компьютерного моделирования стабильности исследуемых структурных состояний. Обсуждаются способы повышения стабильности наноструктур за счет нанофазного дисперсного упрочнения НС титана.

Проводится обсуждение проблем качественного улучшения биомеханической совместимости титановых сплавов с соблюдением принципа не использования для легирования вредных для живого организма химических элементов. Такая возможность реализована недавно путем создания низкомолекулярных (с модулем упругости, близким соответствующему для живой костной ткани) безникелевых сплавов на основе титана.

Анализируются современные методы формирования биоинертных и биоактивных покрытий на металлических имплантатах. Обсуждаются особенности метода микродугового (в растворах кислот и щелочей с добавлением нанокристаллического гидроксилпатита) формирования биоактивных гидроксилпатитовых покрытий на титане и влияние таких покрытий на механические свойства имплантатов различного размера. Рассматриваются особенности роста костной ткани при наличии биоактивных покрытий, их остеоиндуктивные и остеокондуктивные свойства [4].

#### Литература

1. Kolobov Yu.R., Valiev R.Z. et al. Grain Boundary Diffusion and Properties of Nanostructured Materials. - Cambridge International Science Publishing, 2007.- P.250 (Колобов Ю.Р., Валиев Р.З., Грабовецкая Г.П. и др. Зернограничная диффузия и свойства наноструктурных материалов. – Новосибирск: Наука, 2001. – 232 с.)
2. Kolobov Yu. R. Nanotechnologies for the Formation of Medical Implants Based on Titanium Alloys with Bioactive Coatings // Nanotechnologies in Russia. – 2009. - Vol.4. - Nos. 11-12, P.758-775.
3. Иванов М.Б., Пенкин А.В., Колобов Ю.Р. и др. Теплая поперечно-винтовая прокатка в валках конической формы как метода интенсивной пластической деформации // Деформация и разрушение материалов. – 2010. – №9, с. 13 – 18.
4. Колобов Ю.Р., Дручинина О.А., Иванов М.Б. и др. Формирование пористых комбинированных биоактивных покрытий на титановых сплавах ВТ6 и ВТ16 методом микродугового оксидирования // Нано- и микросистемная техника. – 2009. - №2, с.48-53.

## Д62 МАТРИЦЫ ДЛЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ИЗ РЕЗОРБИРУЕМЫХ И НЕРЕЗОРБИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРОВ

Попрядухин П.В., Добровольская И.П., Юдин В.Е.

Институт Высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия  
pavel-pn@mail.ru

Одно- двух и трехмерные матрицы для клеточных технологий являются прообразами нервной, сосудистой, соединительной, покровной, костной и др. тканей. Материал матриц должен обладать биосовместимостью, отсутствием цитотоксичности, прогнозируемой резорбцией в ткани организма. Этим требованиям отвечает хитозан – продукт частичного деацетилирования природного полисахарида хитина.

При создании тканеинженерных препаратов, содержащих клетки, возникает потребность в нерезорбируемых матрицах, которые должны обеспечивать адгезию клеток на поверхности, интенсивные обменные процессы, проходящие при пролиферации и дифференцировке. Материал должен обладать механическими характеристиками, позволяющими производить необходимые манипуляции с матрицей. Для получения нерезорбируемых матриц был выбран спирторастворимый алифатический сополиамид (СПА) – сополимер поли-ε-капролактама и полигексаметиленадипинамида.

Получены волокна, пленки и пористые блочные материалы из хитозана и композитов на его основе и наночастиц различной формы и размера (монтмориллонита, галлуазита, хризотила, хитина). Показано, что волокна, полученные коагуляционным методом из раствора хитозана в уксусной кислоте, характеризуются преимущественной ориентацией вдоль оси волокна частиц наполнителя и кристаллитов матрицы, что способствует повышению упругих характеристик композитных волокон по сравнению с изотропными пленочными образцами.

Исследование резорбции волокон из хитозана in vivo в широчайшей спинной мышце крысы позволило сделать вывод о стабильности структуры волокон в течение первых 15 суток экспозиции, интенсивной дефрагментации и частичной резорбции волокон на 20 – 25 сутки и полной резорбции на 30 сутки.

Исследование цитотоксичности наполнителя в виде наночастиц ММТ проведено на пленочных и блочных композитных материалах. Показано, что введение гидросиликатных наночастиц в хитозановую матрицу не оказывает токсического воздействия на клетки, не препятствует пролиферации клеток на композитной матрице.

Введение частиц ММТ в хитозановую матрицу позволило получить блочные матрицы (губки) со стабильной пористой структурой в водных средах (рис.1), что способствует культивации стволовых клеток в объеме матрицы.



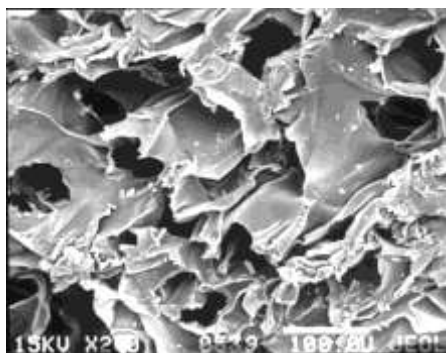


Рис.1. Микрофотография пористой 3D матрицы из хитозана, содержащей 5 мас.% ММТ



Рис. 2. Адгезия стволовых клеток на матрице из нановолокон СПА

Методом электроформования получены нерезорбируемые матрицы на основе нановолокон СПА. Установлены зависимости диаметра волокон СПА от концентрации раствора, типа растворителя, условий электроформования. Показана хорошая адгезия стволовых клеток к СПА матрицам (рис.2).

## Д63 ПРИМЕНЕНИЕ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭМБРИОНОВ XENOPUS LAEVIS

Ефремов Ю.М., Пухлякова Е.А., Багров Д.В., Белоусов Л.В., Шайтан К.В.

МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991  
Москва, Ленинские горы 1, стр. 73  
[yu.efremov@gmail.com](mailto:yu.efremov@gmail.com)

Ооциты и эмбрионы шпорцевой лягушки (*Xenopus laevis*) являются широко используемым объектом при изучении многих механизмов развития (Gurdon and Horwood, 2000). Это обусловлено их достаточно большими размерами, удобством работы и манипулирования с ними. Также они используются для экспрессии и изучения различных белков. В процессе развития эмбриона происходят интенсивные скооперированные клеточные движения, которые изучены далеко не полностью (Keller et al., 2000). Для лучшего понимания их природы важно установить роль взаимодействия между клетками, а также с матриксом, роли сигнальных путей в клетках. Эти знания получают различными, в том числе и микроскопическими, методами. Основной метод исследования поверхности эмбриона это сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) (Tarín, 1971; Monroy et al., 1976), однако, он не позволяет работать с

живыми эмбрионами. Поэтому целью данной работы было экспериментально подтвердить возможность исследования фиксированных и живых эмбрионов *Xenopus laevis* методом атомно-силовой микроскопии (АСМ). В данной работе мы использовали АСМ для того, чтобы подтвердить и дополнить имеющиеся в литературе данные о структуре поверхности эмбрионов. Для этого был разработан специальный метод закрепления эмбрионов в ямках, сделанных в агаровом доннышке. Были исследованы живые и фиксированные эмбрионы *Xenopus laevis*, сопоставлена морфология поверхности клеток на разных стадиях развития. Данные АСМ сравнивались с литературными и собственными данными СЭМ. На живых образцах также исследовано движение клеточных границ, изменение поверхности со временем (рисунок 1). Полученные результаты подтверждают возможность использования АСМ для изучения эмбрионов. Влияние различных веществ и воздействий на эмбриогенез также может быть исследовано с помощью АСМ.

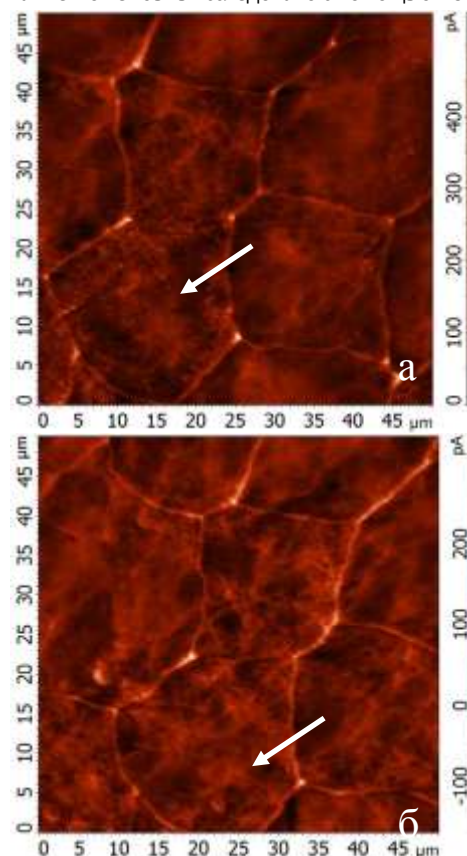


Рис. 1 Два последовательных кадра (а, б) с анимального полюса живого эмбриона *Xenopus laevis* (время на 1 кадр – 5 минут). Контактный метод АСМ, представлен только сигнал ошибки обратной связи. Видно, что клетка, помеченная стрелкой на кадре а, несет много микроворсинок, по сравнению с остальными. На кадре б число микроворсинок на ней уменьшилось. Видны также перестройки в цитоскелете, который выглядит как сеть на поверхности.

*Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы, ГК № П717 и РФФИ, грант № 05-04-48681.*





## Литература

1. Gurdon, J.B., Hopwood, N., 2000. The introduction of *Xenopus laevis* into developmental biology: of empire, pregnancy testing and ribosomal genes. *International Journal of Developmental Biology* 44, 43-50.
2. Keller, R., Davidson, L., Edlund, A., Elul, T., Ezin, M., Shook, D., Skoglund, P., 2000. Mechanisms of convergence and extension by cell intercalation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 355, 897-906.
3. Monroy, A., Baccetti, B., is-Donini, S., 1976. Morphological changes of the surface of the egg of *Xenopus laevis* in the course of development:: III. Scanning electron microscopy of gastrulation. *Developmental Biology* 49, 250-259.
4. Tarin, D., 1971. Scanning electron microscopical studies of the embryonic surface during gastrulation and neurulation in *Xenopus laevis*. *Journal of Anatomy* 109, 535-545.

## Л64 THE HEALTH EFFECTS OF COMBUSTION-DERIVED TO ENGINEERED NANOPARTICLES

Rodger Duffin

University of Edinburgh, The Queen's Medical Research Institute, 47 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4TJ, Scotland, UK  
rodger.duffin@ed.ac.uk

A substantial literature demonstrates that the main ultrafine particles found in ambient urban air (PM) are combustion-derived nanoparticles (CDNP) which originate from a number of sources and pose a hazard to the lungs. For CDNP, three properties appear important – surface area, organics and metals. All of these can generate free radicals and so induce oxidative stress and inflammation. Inflammation is a process involved in the diseases exhibited by the individuals susceptible to the effects of PM – development and exacerbations of airways disease and cardiovascular disease. It is therefore possible to implicate CDNP in the common adverse effects of increased PM. The adverse effects of increases in PM on the cardiovascular system are well-documented in the epidemiological literature and, as argued above, these effects are likely to be driven by the combustion-derived NP. The epidemiological findings can be explained in a number of hypotheses regarding the action of NP:

- 1) Inflammation in the lungs caused by NP causes atheromatous plaque development and destabilisation;
- 2) The inflammation in the lungs causes alteration in the clotting status or fibrinolytic balance favouring thrombogenesis;
- 3) The inflammation causes stimulation of the autonomic nervous system culminating in alterations in the heart rhythm, leading to fatal dysrhythmia;
- 4) The NP themselves or metals/organics released by the particles enter the circulation and have direct effects on the endothelium, plaques, the clotting system or the autonomic nervous system/heart rhythm. Environmental nanoparticles are accidentally produced but they provide a toxicological model for a new class of purposely 'engineered' NP arising from the nanotechnology industry, whose effects are much less understood. Bridging our toxicological knowledge between the environmental nanoparticles and the new engineered nanoparticles is a considerable challenge.

## Л65 METROLOGY AND STANDARDIZATION OF NANOSCIENCE AND TECHNOLOGY IN CHINA

Xing ZHU\*

School of Physics, Peking University, 100871, Beijing, China  
National Center for Nanoscience and Technology, China, 100190, Beijing, China  
zhuxing@pku.edu.cn  
\*Chairman of SAC/TC279-Technical Committee Nanotechnologies, Standard Administration of China

Nanotechnology has become the key research field in China. In the government strategic planning "Outline of the National Long- and Medium-Term Program for Scientific and Technological Development of China", NANORESEARCH was listed as one of the four priority key programs in this Outline, in the recent years, about 50-100 million US\$ were invested in those programs every year. China is one of the few pioneering countries in nanoscience research. Chinese scientists have explored nanoscience and technology in areas from nanomaterials, nanodevices, and nanobiology to nano-characterization and -fabrication. China has made a number of breakthroughs in the studies on nanomaterials and related fundamental researches. Since 2007, China published about 25% of total scientific paper in the world and the number of nano-patents takes the third position in the world.

In this paper, we will report the recent progress of metrology and standardization of nanotechnology in China, taking an example of the activities at National Center for Nanoscience and Technology, China. Due to the strong demand on the standardization of nanotechnology, the National Technical Committee for Nanotechnology, Standardization Administration of China (SAC/TC 279) was established. This technical committee consists of, among others, experts in metrology, material scientists and standard administration officers. Under the strong support of Ministry of Science and Technology, SAC/TC279 has organized projects on nano-standard, reference nano-materials, metrology methods and so on. Over 50 national standards of nanotechnology have been published, and over 30 first grade and second grade reference nano-materials were approved as national reference materials.

This effort will strengthen the metrological capabilities of the research facilities in public institutions as well as manufacturing sectors in nanotechnologies. Protocols that may lead to reliable measurement techniques are being seriously discussed in order to speed up the standardization process. The issue of adapting existing standards and regulations to newly evolved nanotechnologies have been under review.

In addition to an increasing awareness in China of nanotechnology's potential technical application, concerns have been raised about the potential hazard of nanomaterials to the environment and human health. To address these concerns, some national basic research projects on biological effects, biomedical application and the development of new nano-drugs of artificially produced nanostructures was initiated, along with a number of major projects addressed for environmental and workplace safety of nanomaterials.

The Chinese scientists take active parts in ISO nanotechnology standardization activities in ISO/TC229 and ISO/TC201. One ISO nanotechnology standard will be published officially by ISO in Aug 2011, which was carried out by Chinese scientist. We will report the activities of the above mentioned topics.



## ТЕЗИСЫ СТЕНДОВЫХ ДОКЛАДОВ

### **P1** МАГНИТНЫЕ БИОСОВМЕСТИМЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА ДЛЯ МРТ- ДИАГНОСТИКИ

[Абакумов М.А.<sup>1</sup>](#), [Сандалова Т.О.<sup>1</sup>](#), [Юсубалиева Г.М.<sup>2</sup>](#), [Гриненко Н.Ф.<sup>2</sup>](#), [Баклаушев В.П.<sup>1,2</sup>](#), [Вишваро Х.<sup>3</sup>](#), [Сокольски-Папков М.<sup>3</sup>](#), [Кабанов А.В.<sup>3,4</sup>](#), [Чехонин В.П.<sup>1,2</sup>](#)

<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Кафедра и Отдел медицинских нанобиотехнологий, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П.

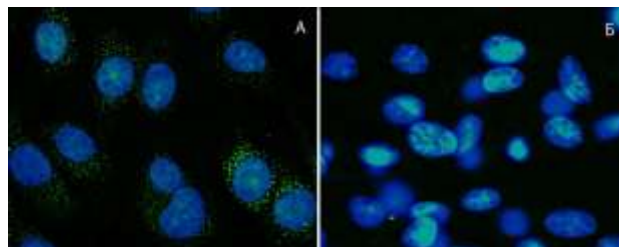
Сербского» Росздрава. Отдел фундаментальной и прикладной нейробиологии, Москва, Россия

<sup>3</sup>Центр Доставки Лекарств и Наномедицины, Медицинский Центр Университета Небраски, Омаха США

<sup>4</sup>Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, кафедра химической энзимологии, Москва, Россия  
[abakumov1988@gmail.com](mailto:abakumov1988@gmail.com)

Суперпарамагнитные наночастицы оксида железа (МНЧ) применяются для решения разнообразных задач молекулярной и клеточной биологии, связанных с детекцией и разделением биологических объектов в магнитном поле. Высокая удельная намагниченность позволяет применять МНЧ в качестве контраста для визуализации патологических процессов методом магнитно-резонансной томографии (МРТ), что особенно важно для ранней диагностики опухолей. Коллоидные растворы наночастиц чистого железа крайне нестабильны, окисляются на воздухе и в сухом виде пиррофорны, поэтому чаще всего применяются наночастицы оксида железа  $Fe_3O_4$  или  $\gamma-Fe_2O_3$ , обладающие схожими магнитными свойствами. В связи с невысокой стабильностью коллоидных растворов наночастиц оксида железа большинство методов синтеза предполагает модификацию их поверхности веществами, препятствующими агрегации. При этом покрытия должны обладать высокой стабильностью в биологических средах, низкой токсичностью и быть биосовместимыми. Целью данной работы являлось получение коллоидных водных растворов наночастиц оксида железа, стабилизированных различными покрытиями на основе биосовместимых полимеров, а также их физико-химическая характеристика. Синтез наночастиц проводили разложением термически нестабильных металлоорганических соединений железа в органических растворителях. Размер полученных нанокристаллов по данным просвечивающей электронной микроскопии составил  $12 \pm 3$  нм. В качестве биodeградируемых покрытий использовались блок-сополимеры полиаспарагиновой и полиглутаминовой кислоты с полиэтиленгликолем, а также белки, в частности бычий сывороточный альбумин. Размер и зета-потенциал наночастиц в полученных водных суспензиях зависели от типа покрытия и варьировали от 30 до 60 нм и от 25 до 45 мВ соответственно. Токсическое действие полученных наночастиц по данным МТТ-теста не наблюдалось вплоть до концентрации 100 мкг/мл. Измерения релаксивности показали высокие значения вплоть до  $7000 \text{ мл}/(\text{мг}/\text{с}^{-1})$ . Частицы, покрытые БСА, были конъюгированы с антителами к

опухоль-специфичному белку конексину 43. Также было обнаружено специфическое взаимодействие векторных наночастиц с клетками глиомы С6 (Рисунок 1) Таким образом, были получены низко токсичные, биосовместимые наночастицы оксида железа, специфично взаимодействующие с опухолевыми клетками пригодные для использования в качестве МРТ контрастного агента.



**Рисунок 1.** Иммунофлюоресцентный анализ наночастиц оксида железа, конъюгированных с моноклональными антителами к Sx43 (А) и с неспецифическими иммуноглобулинами мыши (Б) на фиксированной культуре клеток глиомы С6. Увеличение  $\times 1000$ , масляная иммерсия.

### **P2** ПОЛУЧЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ КАТАЛАЗЫ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

[Алексашкин А.Д.<sup>1</sup>](#), [Балабушевич Н.Г.<sup>2</sup>](#), [Клячко Н.Л.<sup>2</sup>](#)

<sup>1</sup>МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет наук о материалах, [alhimik239@yandex.ru](mailto:alhimik239@yandex.ru)

<sup>2</sup>МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет

Заболевания центральной нервной системы (ЦНС) сопровождаются активацией клеток микроглии, что приводит к выбросу активных форм кислорода (АФК), повреждающих нейроны [1]. Введение антиоксидантных ферментов может способствовать уменьшению токсичного воздействия АФК. Каталаза входит в антиоксидантную систему защиты клеток от АФК, катализируя процесс окисления пероксида водорода до воды и молекулярного кислорода. При терапии заболеваний ЦНС антиоксидантные ферменты должны быть устойчивы к протеолизу и преодолевать гематоэнцефалический барьер. Возможное решение проблемы состоит в модификации каталазы для последующей внутривенной инъекции [2]. Из множества способов конъюгации ферментов был выбран наиболее простой и дешевый путем ковалентной сшивки нескольких молекул каталазы глутаровым альдегидом (ГА) [3]. Целью настоящей работы было получение активных агрегатов каталазы с помощью модификации ГА.

Оптимизированы условия модификации каталазы в зависимости от pH, мольного соотношения реагентов и времени инкубации. По результатам исследования сохранения активности фермента и размеров агрегатов методом динамического светорассеяния оптимальная модификация каталазы происходила за 3 суток при pH 6 и молярном соотношении фермент: ГА 1:1000. Получены сшитые наночастицы фермента размером от 30 до 40 нм (отметим, что размер нативной каталазы составляет примерно 9 нм). Сохранение активности каталазы составило 50%. По данным гель-хроматографии на Сефадексе G-200 агрегаты размером 40 нм сохраняли 50% исходной активности, а агрегаты больших размеров полностью теряли активность. Исследовано сохранение активности каталазы в 10-6М растворе трипсина. Модифицированная каталаза была



в 1,5 раза более устойчива к протеолизу в течение 3 ч по сравнению с нативным ферментом.

Таким образом, получены активные и стабильные к протеолизу агрегаты модифицированной каталазы размером 30-40 нм, перспективные для преодоления гематоэнцефалического барьера и доставки фермента в ЦНС.

#### Литература

1. Sun A.Y., Chen Yong-Mei // J. Biomed. Sci. 1998; 5: 401-414.
2. Brynskikh A.M. et al. // Nanomedicine (Lond). 2010; 5(3): 379-396.
3. Мишаева Р.Н. и др. // Прикладная биохимия и микробиология. 2006; 42(4): 404-408.

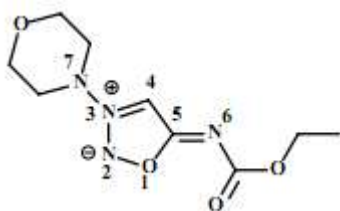
## Р3 СИНТЕЗ НАНОПОРИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ КРЕМНЕЗЕМА И ИХ АДСОРБЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ПО ОТНОШЕНИЮ К МОЛСИДОМИНУ

**Н.А. Алёшина, Е.В. Парфенюк**

Учреждение Российской академии наук Институт химии растворов РАН,  
г. Иваново, sazuin@mail.ru

Молсидомин- препарат группы сиднониминов, обладающий вазодилатирующим и антитромботическими эффектами, используется клинически для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Однако оптимальное использование этого препарата затруднено вследствие ряда проблем (неудовлетворительная фармакинетика, проблемы дозирования, неустойчивость к действию света). Иммобилизация биоактивных молекул (в том числе, лекарственных препаратов) в неорганическую матрицу является одним из способов увеличения их стабильности и улучшения их функциональных свойств [1-4]. В качестве такой матрицы широко предлагаются нанопористые (мезопористые) частицы кремнезема [1,2,4-5]. Это связано с рядом их свойств, необходимых для решения указанной задачи (биологической и токсикологической инертностью, структурной и термической стабильностью, высокой адсорбционной способностью, возможностью легкого модифицирования поверхности и регулирования размера и пористости частиц). Поэтому для иммобилизации молсидомина был выбран мезопористый кремнезем.

Представленное исследование является первым этапом разработки транспортной наносистемы для молсидомина. На этом этапе разработки такой системы необходимо выяснить, какие материалы кремнезема будут наиболее эффективно связывать указанный лекарственный препарат. С этой целью золь-гель методом был синтезирован немодифицированный мезопористый кремнезем. Молсидомин (N-этоксикарбонил)-3-(4-морфолиносиднонимин),



содержащий плоское гетероциклическое кольцо, относится к мезоионным соединениям и обладает ароматическими свойствами. Поэтому был также синтезирован мезопористый материал кремнезема,

модифицированный фенильными группами. Синтез фенилмодифицированного кремнезема проводился методом соконденсации тетраэтоксисилана и 3-фенилтириметоксисилана в отсутствие и присутствии темплата (глюкозы). Введение указанных функциональных групп на поверхность кремнезема доказана методами ИК-спектроскопии и методом элементного анализа. Физические параметры поверхности синтезированных материалов получены на основе их исследования методом низкотемпературной адсорбции/десорбции азота.

Иммобилизация молсидомина на поверхность немодифицированного и фенилмодифицированного мезопористых кремнезёмов проводилась методом адсорбции из растворов (рН=7.4). Количество адсорбированного препарата определялось как разница между его содержанием в растворе до и после адсорбции, используя метод УФ-спектроскопии. Сравнение полученных изотерм адсорбции позволило сделать вывод об адсорбционной способности синтезированных материалов по отношению к молсидомину. Обсуждается природа взаимодействий, ответственных за адсорбцию молсидомина, а также перспективность применения синтезированных материалов в качестве носителей для лекарственного препарата молсидомин.

1. T. López,, P. Quintana, J.M.Martínez, D. Esquivel. J. Non-Crystal. Solids, 2007,353,987–989
2. Y.Zhu, J. Shi. Micropor. Mesopor. Mater. 2007, 103, 243–249
3. M.M.M. Elnashar. J. Biomater. Nanobiotech., 2010, 1, 61-76
4. M. Kilpeläinen, J. Mönkäre, J. Riikonen, M. Vlasova et al. J. Control. Release, 2010, 148, e21-e56
5. B. G. Trewyn, S. Giri, I. I. Slowing and V. S.-Y. Lin. Chem. Commun., 2007, 3236-3245

## Р4 ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОСТИ НОВОГО ХИМЕРНОГО БЕЛКА ИНТЕРФЕРОН-Г—СУРФАКТАНТ С В ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЕ

**Антипова Н.В., Кузнецова Н.Р., Болдырев И.А., Шахпаронов М.И., Завалова Л.Л.**

Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Российская академия наук, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, 117997, nadine.antipova@gmail.com

Интерферон-γ (IFNγ) является перспективным иммуномодулятором широкого спектра действия, обладающим в том числе противоопухолевым и противоионфекционным действием. Сегодня одобрена к использованию в клинике лишь инъекционная форма IFNγ для лечения хронического гранулематоза. Эффективное использование IFNγ в терапевтических целях ограничивается его высокогидрофильными свойствами и как следствие низкой биодоступностью.

На основе конструкции, включающей в себя части генов, кодирующих белок IFNγ и белок сурфактанта С, SpC, нами предложена гибридная молекула IFNγ—сурфактант С, IFN-SpC\*, для ингаляционной лекарственной формы препарата. Фрагмент SpC представляет собой гидрофобную α-спираль, содержащую 10 остатков валина. С целью подтверждения функциональности каждой из двух частей химерный белок вводили в состав липосом (рис. 1). Гидрофобизация белка и



включение гибрида в состав наноразмерного носителя также способствует преодолению барьера слизистой оболочки дыхательных путей.

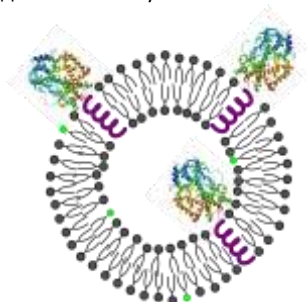


Рис. 1. Схематичное изображение липосомы с химерным белком в бислое: гидрофобный фрагмент SpC пронизывает мембрану, гидрофильный фрагмент IFN $\gamma$  экспонирован в водную фазу.

Эффективность включения гибридного белка в гидрофобную матрицу исследовали с помощью модельных флуоресцентно меченых липосом (L) состава яичный фосфатидилхолин (PC)—BODIPY-PC, 9.99 : 0.01, 1 мг/мл PBS, среднего размера ~100 нм. Липосомы готовили стандартным методом экструзии. Из смеси растворов фосфолипидов в хлороформе упариванием на роторном испарителе получали липидную пленку, которую затем гидратировали буфером. Суспензию подвергали 6 циклам замораживания—оттаивания (N<sub>2</sub> жид./+40°C), затем продавливали через мембраны с калиброванным размером пор 100 нм с помощью мини-экструдера (Avanti Polar Lipids Inc, США). IFN-SpC (2 нмоль) добавляли (а) на стадии гидратирования липидной пленки либо (б) к свежеприготовленным липосомам (инкубация при 37°C в течение 2 ч). Полученные суспензии IFN-SpC-L анализировали с помощью гель-хроматографии на сефадексе G-75. За элюцией липосом следили по флуоресценции BODIPY-PC. Количество IFN-SpC во фракциях определяли параллельно по флуоресценции Trp и по методу Лоури. Показано, что гибридный белок количественно встраивается в липидный бислой липосом независимо от способа приготовления (рис.2).

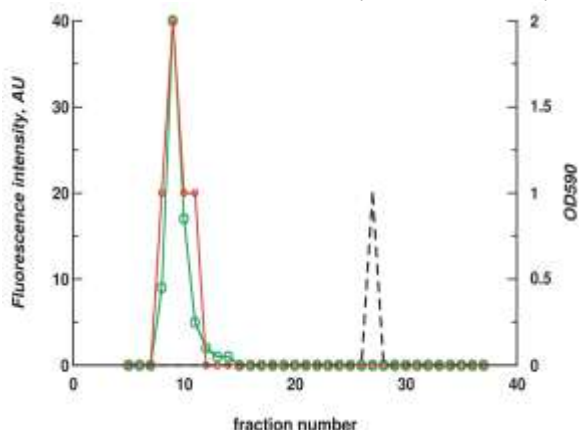


Рис. 2. Гель-фильтрация модельных липосом. Красная линия — IFN-SpC в липосомах, детекция белка по Лоури, зеленая линия — BODIPY-PC, детекция по флуоресценции (lex 480 нм, лем 505 нм), черная пунктирная линия — свободный белок, детекция по Лоури.

Нативность структуры IFN $\gamma$  в молекуле химерного белка в составе липосом подтверждали иммуноферментным анализом (ИФА) с использованием поликлональных антител к

полноразмерному IFN $\gamma$  по стандартной методике на планшетах Pierce HisGrab (Thermo Scientific). По результатам ИФА образцы IFN-SpC и IFN-SpC-L взаимодействовали с антителами к полноразмерному IFN $\gamma$ , то есть фрагмент IFN $\gamma$  в составе IFN-SpC экспонирован на поверхности липосом и способен проявлять биологическую активность.

Таким образом, химерный белок IFN-SpC в липосомальной форме является перспективным терапевтическим агентом.

\*Гибридный белок сурфактант-интерферон для медицинского применения, патент №2391403.

\*\*BODIPY-PC, 1-пальмитоил-2-[ $\omega$ -(4,4-дифтор-1,3,5,7-тетраметил-4-бора-3а,4а-диаза-8-индацен-8-ил)-гептаноил]-sn-глицеро-3-фосфохолин

## Р5 БИОСОВМЕСТИМЫЙ КОМПОЗИЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ НА ОСНОВЕ СВЕРХВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИЭТИЛЕНА ДЛЯ АЦЕТАБУЛЯРНОГО КОМПОНЕНТА ЭНДОПРОТЕЗА

[Баранов А.А.<sup>1\\*</sup>](#), [Сенатов Ф.С.](#), [Чердынцев В.В.](#), [Калошкин С.Д.](#), [Данилов В.Д.<sup>2</sup>](#)

<sup>1</sup> Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»", Москва, Москва, Ленинский пр., д.4

<sup>2</sup> Институт машиноведения им. А.А. Благонравова РАН, г. Москва

\*alexsoft17@mail.ru

Эндопротезирование суставов является эффективным и часто единственным способом восстановления утраченной функции конечности. Развитие технического прогресса привело к появлению материалов, способных заменить изношенный сустав искусственным. Так же как и нормальный тазобедренный сустав, искусственный состоит из ножки, круглой головки и вогнутой впадины — ацетабулярного компонента протеза, в котором головка и вращается, позволяя осуществить нормальный объем движений.

В работе исследовался процесс твердофазного деформационного формирования композиционного материала на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена (СВМПЭ) с включением различных концентраций твердых частиц наноксид алюминия Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> для дальнейшего использования в качестве материала для ацетабулярного компонента эндопротеза. В качестве матрицы для получения композиционного материала был использован порошок СВМПЭ, так как данный полимер имеет высокую ударную прочность, стойкость к абразивному воздействию, коррозионную стойкость, низкий коэффициент трения, благодаря развитому межмолекулярному взаимодействию, связанному с увеличением длины макромолекул (молекулярная масса > 10<sup>6</sup> г/моль) [1], и, главное, является биосовместимым. Для достижения лучших свойств, например для увеличения прочности, применяют армирование неорганическими частицами, в том числе и оксидами металлов [2-3]. В последние годы для создания композиционных материалов на основе полимерной матрицы используют нанопорошки в качестве наполнителей, что позволяет значительно увеличить прочность и износостойкость [4-5]. В качестве упрочняющей фазы был





выбран оксид алюминия  $Al_2O_3$ , также являющийся бионертным материалом.

На разрабатываемом композиционном материале удалось добиться увеличения механических свойств композита. Отношение упругого модуля композита к упругому модулю костной ткани составляет 1:8. Наилучшие трибологические показатели были достигнуты при наполнении матрицы СВМПЭ 3 % масс.  $Al_2O_3$ . Органосоматические показатели внутренних органов животных подвергавшихся воздействию исследуемых порошков полимерной матрицы, цитотоксичность и гемолитическая активность имеют допустимые значения.

Таким образом, были получены композиционные материалы на основе СВМПЭ, наполненного твердыми керамическими частицами, с улучшенными физико-механическими и трибологическими характеристиками, применение которых возможно в качестве ацетабулярного компонента эндопротеза.

#### Список использованной литературы

1. Андреева И.Н., Веселовская Е.В., Наливайко Е.И., Печенкин А.Д., Бухгалтер В.И., Поляков А.В. и др. Сверхвысокомолекулярный полиэтилен высокой плотности. - Л.: Химия, 1982. - 80 с.
2. Панин С.В., Панин В.Е., Овечкин Б.Б., Матренин С.В., Степанова И.В., Кондратюк А.А., Коваль Е.О. Влияние наноструктурных наполнителей на структуру и свойства газопламенных покрытий на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена. Физическая мезомеханика. 2006. -Т. 9. Специальный выпуск. С. 141-144
3. Калошкин С.Д., Чердынцев В.В., Сударчиков В.А., Дорофеев А.А., Данилов В.Д., Мочкина И.В., Юрьева Н.В. Свойства механоактивированного композита на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена, наполненного бронзовой пудрой / *Материаловедение*. 2008. № 11. С. 20-26.
4. Максимкин А. В., Калошкин С. Д., Чердынцев В. В., Ергин К. С. Влияние механоактивационной обработки на фазовый состав и механические свойства сверхвысокомолекулярного полиэтилена // *Деформация и разрушение материалов*. 2010. № 12. С. 10–14.
5. Ф.С. Сенатов, С.Д. Калошкин, В.В. Чердынцев, Д.В. Кузнецов "Исследование физико-механических свойств композиционного материала на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена, наполненного керамическими частицами " // *Деформация и разрушение материалов*. 2011. №3. С.33-39

## **Р6** ПОЛУЧЕНИЕ КАПСУЛИРОВАННЫХ НАНОМАТЕРИАЛОВ МЕТОДОМ ПИРОЛИЗА АЭРОЗОЛЕЙ

Белослудцев А.П., Лысов Д.В., Юдин А.Г.

Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», 119049, Москва, Ленинский пр., д.4; E-mail:student2512@rambler.ru

Для медицинского применения важной задачей является синтез частиц с заданными размерами и необходимой формой, поскольку эти параметры во многом определяют свойства материала. Несмотря на широкий арсенал лекарств, применяемых в медицине, одной из важнейших проблем остается их адресная доставка с целью повышения эффективности лечения. Благодаря методу пиролиза аэрозолей можно получить дисперсные частицы различной морфологии: сферические, тороидные, пористые, полые и

инкапсулированные, которые смогут послужить носителями препаратов. Внедрением новых подходов в вопросах адресной доставки позволит улучшать качество жизни пациентов и повысить эффективность.

Основными преимуществами предлагаемой технологии – метода пиролиза ультразвуковых аэрозолей растворов органических солей - являются возможность получения неагрегированных нанопорошков, одностадийность, высокая производительность и высокое качество производимых наноматериалов. В рамках данной работы была создана экспериментальная установка, на которой, были получены нанопорошки оксидов никеля и оксидов алюминия. Исследования полученных материалов были проведены с использованием методов рентгеновской дифракции, электронной микроскопии, термогравиметрии и низкотемпературной адсорбции азота. Показана возможность регулирования свойств нанопорошков оксидов в ходе получения, а также возможность получения сложных многокомпонентных оксидных систем. Изменяя параметры эксперимента можно регулировать размер и толщину стенок получаемых капсул. Полые частицы, например, могут быть использованы для доставки лекарств. В то время как сферические плотные частицы, которые можно получить тем же методом, изменяя ряд параметров, послужат отличным наполнителем, упрочняющим материалы для имплантов.

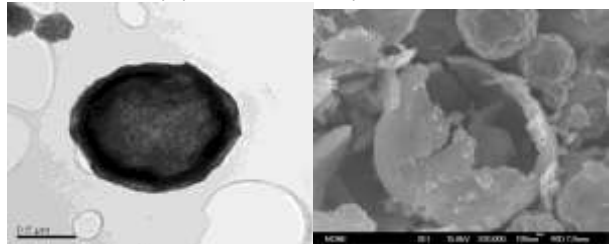


Рисунок 1. Изображения полых частички NiO ПЭМ (а), СЭМ (б)

## **Р7** ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФУЛЛЕРЕНА И ЕГО ПРОИЗВОДНОГО С БИОМЕМБРАНАМИ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Боздаганян М.Е., Шайтан А.К., Шайтан К.В.

Московский Государственный Университет им.

М.В. Ломоносова,

Биологический факультет,

119991, Москва, Ленинские горы, 1, строение 73,

[marine@bozdaganyan.com](mailto:marine@bozdaganyan.com)

Нанобиобезопасность – новое направление в нанотехнологии. Изучение взаимодействия с организмами, выявление безопасных доз и предсказание свойств наночастиц входит в задачи нанобиобезопасности. Фуллерены, активно используемые в настоящее время в продукции не только новых материалов, но и лекарств, обнаруживают сильный цитотоксический эффект. Однако механизмы, при помощи которых данные наночастицы проникают внутрь клетки, до сих пор мало изучены.

Работа посвящена применению методов классического компьютерного моделирования для исследования взаимодействия фуллера и трималонатфуллера с биологическими мембранами про- и эукариот.



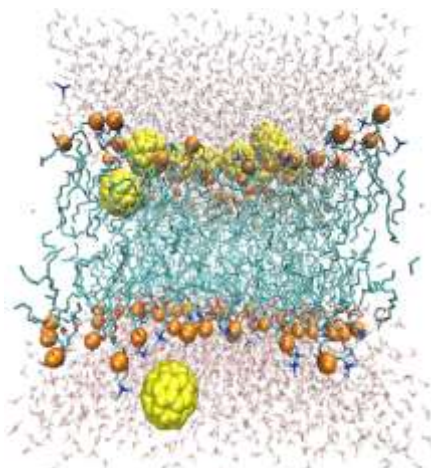


Рисунок 2. Проникновение кластера из фуллеренов в мембрану

Изучена равновесная динамика проникновения и накопления фуллеренов в билипидных слоях. Фуллерен имеет большую склонность накапливаться в эукариотической мембране, нежели в мембране прокариот. Выявлено, что после проникновения фуллерена в мембрану «микropора», образованная раздвинутыми головками липидов, имеет время жизни порядка 20 пс. После проникновения в эукариотическую мембрану, фуллерен оказывается на расстоянии порядка 1 нм от центра мембраны. В водном окружении у трималонатфуллерена образуется устойчивая гидратная оболочка из примерно 40 молекул воды, что препятствует его проникновению в мембрану.

## **P8** КОВАЛЕНТНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ ЖЕЛЕЗО-УГЛЕРОДНЫХ НАНОЧАСТИЦ

**Бызов И.В.<sup>1</sup>, Ермаков А.Е.<sup>1</sup>, Уймин М.А.<sup>1</sup>, Мызык А.А.<sup>1</sup>, Погиба Д.А.<sup>2</sup>, Минин А.С.<sup>3</sup>, Филимонов В.Д.<sup>4</sup>, Постников П.С.<sup>4</sup>, Трусова М.Е.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Институт физики металлов УрО РАН, г. Екатеринбург, 620 990

ул. С.Ковалевской, 18, byzov@imp.uran.ru

<sup>2</sup>Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина, г. Екатеринбург

<sup>3</sup>Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

<sup>4</sup>Национальный исследовательский политехнический университет, г. Томск

Физико-химические свойства дисперсных систем сильно зависят от того, какие функциональные группы находятся на поверхности, поэтому при разработке препаратов на основе наночастиц необходимы эффективные методы функционализации поверхности. Наибольший интерес представляет ковалентная функционализация, обеспечивающая наиболее прочную связь функциональных групп с поверхностью. Как правило, для каждого отдельного случая адаптируется или разрабатывается отдельная методика, учитывающая особенности свойств данного наноматериала.

В нашей работе были использованы железо-углеродные наночастицы (Fe@C), полученные газофазным методом [1]. Наиболее распространенным и доступным методом функционализации поверхности углеродных наноматериалов

является окислительное травление в азотной кислоте или ее смесях с серной, в результате чего на поверхности образуются карбокси-группы [2]. В ходе работы выяснилось, что такая процедура в нашем случае является неприемлемой из-за малого выхода конечного продукта. Также не могут быть применены методы связанные с окислением в газовой фазе из-за неконтролируемых процессов, приводящих к самовозгоранию.

На наш взгляд наиболее перспективным для дальнейшего развития может быть метод, основанный на функционализации поверхности при разложении арилдиазониевых соединений [3].

Для функционализации поверхности amino- и карбокси-группами использовались п-нитроанилин и п-аминобензойная кислота соответственно. В случае п-нитроанилина, полученный нанокompозит в дальнейшем подвергали восстановлению с целью конвертирования нитро-групп в amino-группы. Перед этапом функционализации поверхности производное ароматического амина количественно подвергалось диазотированию при пониженной температуре (не выше 5°C). После этого, вводились наночастицы Fe@C, система подвергалась нагреванию и ультразвуковой обработке не менее 15 минут. Далее следовали стадии очистки и выделения функционализированного нанокompозита. Результаты исследования поверхности методом ИК-спектроскопии согласуются с литературными данными.

Таким образом, предложенная схема более эффективна, так как исключает стадии выделения арилдиазониевых солей и позволяет контролировать полноту протекания процессов диазотирования.

Выражаем глубокую признательность фонду РФФИ за финансовую поддержку (Грант № 10-02-00323а).

### *Литература*

*E. Ermakov, M. A. Uimin, et al., The Synthesis, Structure, and Properties of Carbon-Containing Nanocomposites Based on Nickel, Palladium, and Iron. Russian Journal of Physical Chemistry A, 2009, Vol. 83, No. 7, pp. 1187–1193.*

*Arthur Taylor, et al., Functionalization of carbon encapsulated iron nanoparticles. J Nanopart Res (2010) 12:513–519.*

*Robert N. Grass, Evagelos K. Athanassiou, and Wendelin J. Stark, Covalently Functionalized Cobalt Nanoparticles as a Platform for Magnetic Separations in Organic Synthesis. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 4909–4912.*

## **P9** ИНДУЦИРОВАННАЯ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗОЙ БИОДЕГРАДАЦИЯ ОДНОСЛОЙНЫХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК: ГИПОХЛОРИТ – ОСНОВНОЙ ОКИСЛИТЕЛЬ, СПОСОБНЫЙ ДЕГРАДИРОВАТЬ НАНОТРУБКИ IN VIVO

**Власова И.И., Вахрушева Т.В., Гусев А.А., Соколов А.В., Костевич В.А., Гусев С.А.**

ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА, Москва, ул. М. Пироговская 1а, irina.vlasova@yahoo.com

Однослойные углеродные нанотрубки (ОУНТ) – перспективные наночастицы для использования в медицине с целью адресной доставки лекарств и генов в клетки, а также для термотерапии опухолей. Поэтому изучение биосовместимости ОУНТ, механизмов их биodeградации и выведения из организма имеет большое значение и должно предшествовать их широкому применению в медицине. Ранее было показано, что миелопероксидаза (МПО) – основной фермент неспецифической иммунной защиты,



который секретируется активированными нейтрофилами, – способна эффективно деградировать ОУНТ не только в модельной системе, но и в суспензии нейтрофилов [Kagan *et al.* Nat Nanotechnol 2010]. В нашей работе мы сравнили способность различных окислителей, продуцируемых МПО, деградировать углеродные нанотрубки, а также изучили влияние ОУНТ на активность нейтрофилов. Закономерности биодегradации нанотрубок пероксидазами и эффекты влияния нанотрубок на нейтрофилы совпадали для карбоксилированных ОУНТ и для нанотрубок, функционализованных полиэтиленгликолем.

Для того чтобы проанализировать способность различных окислителей деградировать ОУНТ, мы сравнили деградацию ОУНТ пероксидазами в разных экспериментальных условиях. Мы использовали пероксидазу хрена, МПО и лактопероксидазу, с учетом того, что два последних фермента могут синтезировать гипогалогениты, а также гемоглобин – гемсодержащий белок, который может проявлять пероксидазные свойства, но в результате взаимодействия с пероксидом водорода, легко автоокисляется и теряет гем. Наши исследования показали, что пероксидазы малоэффективны как окислители ОУНТ: углеродные нанотрубки не могут быть окислены ни активными интермедиатами пероксидазы, ни свободными радикалами, образующимися в пероксидазном цикле. Гипогалогениты – основные окислители, способные разрушать углеродные нанотрубки. Синтез гипохлорита миелопероксидазой и синтез гипобромита лактопероксидазой обеспечивает этим ферментам максимальную эффективность при деградации ОУНТ *in vitro*. Экзогенно добавленный гипохлорит тоже способен разрушать углеродные нанотрубки. Деградации ОУНТ в модельной системе может быть вызвана также активными формами кислорода, образующимися с участием свободного гема или ионов железа, возникающих в результате автоокисления ферментов. Однако, существование эффективных антиоксидантных систем делает маловероятным появление *in vivo* свободных радикалов в количестве достаточном для того, чтобы деградировать такие прочные структуры, как ОУНТ. Титрование суспензии ОУНТ в присутствии 15% (v/v) плазмы высокими концентрациями гемоглобина и пероксида водорода не привело к деградации нанотрубок.

Нейтрофилы – клетки крови, обеспечивающие защиту организма от чужеродных агентов, являются основным источником МПО и гипохлорита в очагах воспаления. Измерения количества гипохлорита в суспензии изолированных нейтрофилов показали, что сами по себе углеродные нанотрубки не способны активировать клетки, но они не препятствуют взаимодействию клеток с другим активатором – опсонизированным зимозаном, и более того, дозо-зависимо усиливают его действие. Попадая в кровь, ОУНТ взаимодействуют со многими белками и форменными элементами крови. Изучение морфо-функциональной реакции клеток крови показало, что добавление к цельной крови ОУНТ в концентрации близких к тем, что используют в экспериментах *in vivo*, приводило к дозо-зависимой активации нейтрофилов и, в меньшей степени, моноцитов, но не влияло на состояние эритроцитов. Достоверные изменения морфологии нейтрофилов наблюдались через час после добавления к крови ОУНТ, а через три часа инкубации 25-40% нейтрофилов имели структурные изменения, подтверждающие их активацию. Активация нейтрофилов приводит к созданию в очагах воспаления и в фагосомах условий оптимальных для синтеза гипохлорита. Секрета высоких концентраций МПО (0,5-2 мМ), активация NADPH-оксидазы и кислые рН среды обеспечивают высокие

стационарные концентрации гипохлорита в этих участках, что может вызывать деградацию углеродных нанотрубок. В наших экспериментах добавление к разбавленной плазме крови, содержащей ОУНТ, высоких концентраций гипохлорита приводило к значимому уменьшению количества и размеров нанотрубок в суспензии.

Таким образом, наши исследования доказали, что гипохлорит – основной оксидант, который может приводить к модификации и деградации углеродных нанотрубок *in vivo*.

Работа поддержана грантом РФФИ № 09-04-01043а.

## P10 СИНТЕЗ НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ГИДРОКСИАПАТИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОГЕННОГО ИСТОЧНИКА КАЛЬЦИЯ. СОПОСТАВЛЕНИЕ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ СТРУКТУРАМИ

Голощачов Д.Л., Кашкаров В.М., Румянцев Н.А., Середин П.В., Домашевская Э.П.

Воронежский Государственный Университет,  
Воронеж, Университетская площадь 1,  
goloshchapovdl@gmail.com

Необходимость создания материалов, близких по структуре и физико-химическим свойствам к твердым тканям зуба вызвана во многом проблемами индивидуальной совместимости костной ткани организма человека и искусственных материалов. Наиболее перспективным материалом для решения ортопедических задач по интеграции имплантов и цементов с естественной костной тканью является нанокристаллический гидроксиапатит ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). В работе синтез данного соединения осуществлялся методом преципитации с использованием естественного источника кальция и производилось сопоставление полученных образцов с зубной эмалью и дентином человека. Скорлупа птиц содержит органическую составляющую: сеть переплетающихся белковых волокон и карбонат кальция  $\text{CaCO}_3$ . Для синтеза гидроксиапатита (ГАП) яичную скорлупу промывали и отжигали при 9500С для образования оксида кальция  $\text{CaO}$ , а также для удаления органической составляющей. Образцы ГАП получали методом химического осаждения: титрованием ортофосфорной кислотой 0.3 М  $\text{H}_3\text{PO}_4$  синтезированного из оксида кальция – раствора гидроксида. После фильтрации, сушки и отжига при различных температурах материалы исследовались методами рентгеновской дифракции (ДРОН-4 07, Co  $\text{K}\alpha_{1,2}$ ; 1,7903 Å), ИК спектроскопии (VERTEX V-70, BRUKER) и электронной микроскопии (JSM-6380LV, JEOL), а также микроанализа проводимого на приборе JSM-6380LV, JEOL при помощи приставки Inca-250.

Рентгенофазовый анализ показал, что синтезированные материалы являются однофазными и представляют собой гидроксиапатит. Сравнение ГАП, синтезированного с использованием яичной скорлупы, с микрокристаллическим образцом гидроксиапатита (Рис. 1 – 1,2), получаемого по стандартной методике, выявило значительное уширение дифракционных линий первого. Расчеты на основе формулы Шеррера показывают, что гранулы порошка синтезированного ГАП состоят из нанокристаллов со средним размером ~30нм.

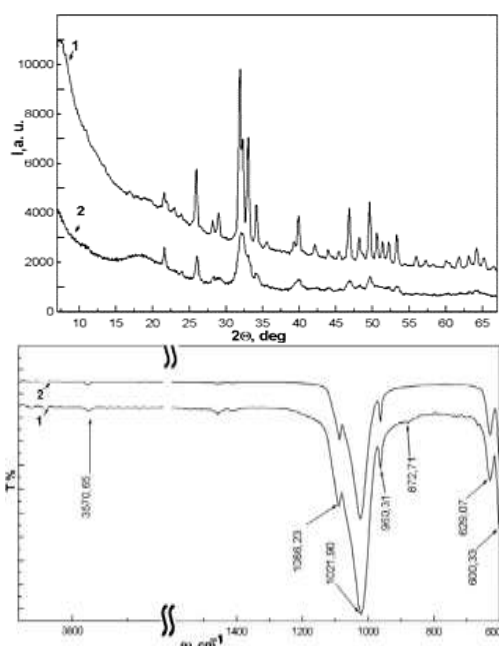


Рис 1 РФА и ИК микрокристаллического – 1 и синтезированного ГАП.

Внешняя и внутренняя стороны среза зубной эмали включают в себя ГАП с разной структурной организацией. Наибольшее сходство с синтезированным материалом имеет внутренняя сторона среза зуба (Рис 2), включающая нанокристаллы ГАП среднего размера ~15 нм.

Гидроксипатит внешней стороны эмали подвержен сильной текстуре, при которой структурные единицы ГАП – гексагональные призмы – ориентированы преимущественно вдоль кристаллографического направления [001].

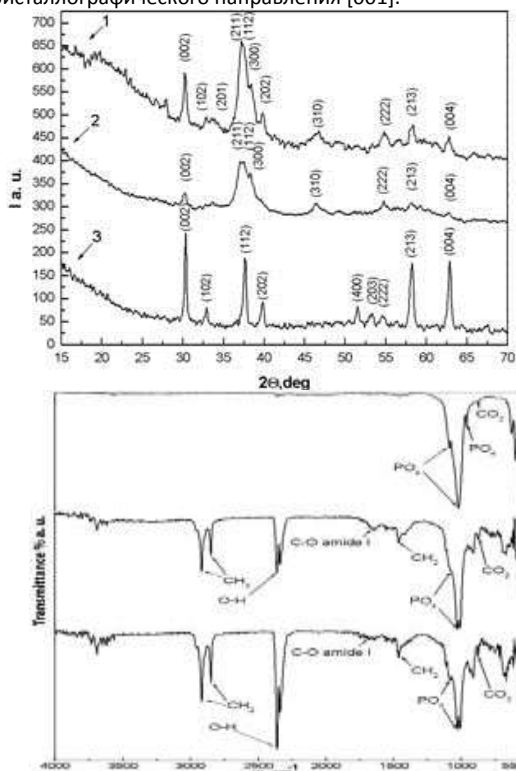


Рис 2 РФА и ИК сравнение внешней, внутренней части зуба -1,3 и синтезированного - 2

В ИК спектрах среза эмали зуба кроме основных мод колебаний ГАП, присутствуют CO – амидной группы, CH<sub>2</sub> и OH – в областях 2840, 2910 и 2370 см<sup>-1</sup> соответственно отвечающие органической составляющей костной - белка коллагена (Рис 2).

Сравнение характеристик синтезированного и биогенного ГАП свидетельствуют о перспективности одного из возможных применений синтезированного ГАП в медицине, например для улучшения адгезионных свойств стоматологических цементных паст.

## Р11 ВЛИЯНИЕ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК НА РЕПРОДУКТИВНЫЕ ФУНКЦИИ САМОК ЛАБОРАТОРНОЙ МЫШИ И ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ ЕЁ ПОТОМСТВА

Горшенёва Е.Б.<sup>1</sup>, Гусев А.А.<sup>1</sup>, Ткачев А.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, 392000, Россия, г. Тамбов, ул. Интернациональная, д. 33, e-mail: nanosecurity@mail.ru

<sup>2</sup> Тамбовский государственный технический университет, 392000, Россия, г. Тамбов, ул. Советская, д. 106

Микромаммалии являются классическими биологическими тест-объектами, в том числе при биотестировании наноматериалов [1,2]. Нами проведена оценка репродуктивных функций, уровня смертности и динамики развития потомства нелинейных мышей (*Mus musculus* L.) под влиянием углеродного наноматериала «Таунит» (многостенные углеродные нанотрубки, производство – ООО «НаноТехЦентр», г.Тамбов). Введение тестируемого вещества в организм осуществлялось путем замены воды для поения беременных самок, а позже и их потомства, коллоидным раствором углеродного наноматериала «Таунит». Дозировка составляла 30 мг/кг. Условия содержания мышей были стандартными для подобных исследований [3].

Оценка показателей репродуктивной системы [4] выявила, что при воздействии на организм УНМ «Таунит» происходит повышение плодовитости самок (количество особей в приплоде у одной самки), снижение смертности молодняка, а также уменьшение доли не родивших особей (рис.1).

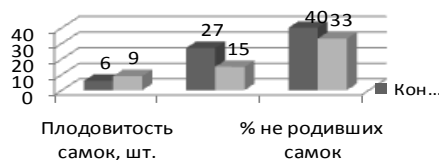


Рис. 1. Сопоставление среднегрупповых характеристик самок и молодняка мыши в экспериментальной и контрольной группах.

Далее, у 30 мышей определяли динамику массы тела на 5-23 день после рождения с интервалом в 2 дня. Из рисунка 2 видно, что развитие мыши на ранних этапах онтогенеза находится под влиянием наноматериала или продуктов его метаболизации (в том числе, возможно, содержащихся в материнском молоке). В частности, наблюдается резкое увеличение массы тела, начиная с 11 дня постнатального развития. Это может быть связано с тем, что примерно на 11



день развития мышата начинают самостоятельно передвигаться и пить воду, содержащую наноматериал. В контрольной группе на всем протяжении измерений среднegrupповые показатели массы были ниже, а также отсутствовала тенденция более интенсивного набора массы тела после 11 дня жизни (рис.2).

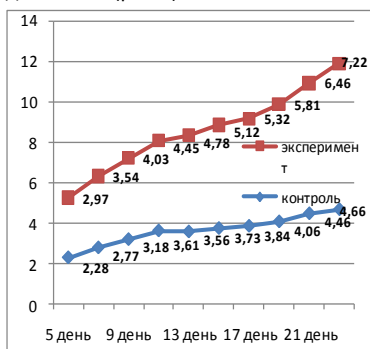


Рис. 2. Динамика массы тела (в гр.) в экспериментальной и контрольной группах у потомства мыши.

**Заключение.** Таким образом, проведено биотестирование углеродного наноматериала на млекопитающих. Показано, что пероральное введение коллоидного водного раствора наноматериала приводит к улучшению репродуктивных функций самок мыши домашней, а также стимулированию процессов роста и развития у потомства, снижению их смертности.

#### Литература:

1. Kostarelos K. The long and short of carbon nanotube toxicity // *Nature Biotechnology*, №7, July 2008. V. 26. P.774-776.
2. Miyawaki J., Yudasaka M., Azami T. et al. Toxicity of Single-Walled Carbon Nanohorns // *Acsnano*, №2, 2008. V. 2. P. 213-226.
3. Медико-биологическая оценка пищевой продукции, полученной из генетически модифицированных источников: Методические указания. - М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. С.39-46.
4. Геоадякин В. А. Дифференциальная смертность и норма реакции мужского и женского пола // *Журн. общ. биологии*. 35 № 3, 1974г., с. 376—385.

Работа выполнена при поддержке госконтракта № 16.740.11.01-94 от 24.09.2010 г.

## **P12** ПРОСТОЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ КОНДЕНСИРОВАННОЙ ДНК И РНК

**Данилевич В.Н.<sup>1</sup>, Василенко Е.А.<sup>1</sup>, Печникова Е.В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Институт биоорганической химии РАН, Москва, 117997, ул. Миклухо-Маклая, 16/10.

E-mail: dan@ibch.ru

<sup>2</sup> Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова РАН, Москва

Конденсация ДНК *in vitro* является модельной системой для изучения механизма конденсации в живых системах. Хорошо изучена конденсация ДНК *in vitro* при комнатной температуре, индуцированная различными лигандами, в частности, полиаминами (спермин, спермидин) или катионами трехвалентных металлов (например, гексаминоом кобальта -  $(\text{Co}(\text{NH}_3)_6^{+++})$ ) [1-3]. Относительно недавно нами описано явление образования конденсированных

форм ДНК (микро- и наночастиц) в процессе полимеразной цепной реакции (ПЦР) [4-7]. Формирование таких частиц происходит на поздних стадиях ПЦР, в условиях накопления значительных количеств ДНК ампликона. Образующиеся в ПЦР микрочастицы ДНК, имеют уникальную структуру (ультраструктуру). В основном – это крупные образования (от 0.5 до 10 мкм), их размер и морфология зависит как от используемой в ПЦР матрицы (геномная ДНК микроорганизмов или плазмидные ДНК), так и от типа термостабильной ДНК-полимеразы (Taq- или KlenTaq-полимеразы). Помимо микрочастиц в ПЦР смесях нами были обнаружены различные наночастицы, такие как филаменты, сферические наночастицы различного размера, ультратонкие диски (овалы) микронного диаметра и другие [6-7]. Применение этих наночастиц в биотехнологии и медицине весьма перспективно. В частности, большой интерес для генной терапии могут представлять сферические (компактные) наночастицы из ДНК, поскольку они могут обеспечить эффективную доставку генетического материала в клетки человека. Однако удельная доля наночастиц в общей массе конденсированной ДНК, образующейся в ПЦР, невелика – менее 1 %.

Целью настоящей работы явилась разработка простого и эффективного способа получения наночастиц конденсированной ДНК и РНК, пригодных для применения в биотехнологиях и в медицине. Мы показали, что простое термоциклирование (многократные циклы денатурации и ренатурации) водных растворов ДНК или РНК в присутствии некоторых лигандов способствует переходу НК в конденсированную форму.

Первоначально мы изучили свойства суперскрученных плазмидных ДНК при термоциклировании в присутствии лигандов. Как оказалось, после 10 или 20 термальных циклов в присутствии части лигандов плазмидные ДНК переходят в нерастворимую форму, т.е. в конденсат. С помощью электронной микроскопии мы выяснили, что конденсаты, образованные в присутствии большинства лигандов, состоят из агрегированной ДНК. В то же время, в конденсатах, полученных с помощью некоторых лигандов, были обнаружены компактные электронно-плотные наночастицы сферической (или эллипсоидной) формы размером около 200-400 нм.

Мы изучили далее возможность образование наночастиц суммарными препаратами тРНК и тотальной РНК. Термоциклированию подвергали раствор тРНК (Serpa, США). С помощью электронной микроскопии в осадках (суспензиях), полученных в присутствии одного из лигандов, нами были обнаружены сферические наночастицы. В полученных образцах присутствовало два типа наночастиц: мелкие сферические диаметром около 70 нм (их большинство) и небольшое количество более крупных диаметром около 110 нм. Неструктурированные агрегаты из тРНК в образце практически отсутствовали.

Нами были проведены также эксперименты по термоциклированию тотальной РНК из кишечной палочки. В конденсате, полученном в присутствии одного из лигандов, с помощью электронной микроскопии были обнаружены сферические нано- и микрочастицы, их размер варьировал от 50 нм до 1 мкм.

Таким образом, нами разработан простой, быстрый и доступный способ получения наночастиц, состоящих из чистой ДНК или РНК. Если в ходе ПЦР происходит наработка и конденсация линейных фрагментов ДНК, то с помощью разработанной нами процедуры термоциклирования можно получать конденсированные формы плазмидных кольцевых ДНК. В этом большое преимущество нового метода, поскольку плазмидные ДНК, в отличие от линейных ДНК,





способны более длительное время поддерживаться в клетках млекопитающих. В настоящее время мы изучаем возможность использования наночастиц из ДНК для трансфекции различных линий клеток эукариот.

#### Цитируемая литература.

1. Chatteraj D. K., Gosule L.C., Schellman J.A. J. Mol. Biol. 1978. V. 121. P. 327-337.
2. Widom J., Baldwin R. L. J. Mol. Biol. 1980. V. 144. P. 431-453.
3. Arscott P. G, Li A. Z., Bloomfield V. A. Biopolymers. 1990. V. 30. P. 619-630.
4. Данилевич В.Н., Петровская Л.Е., Гришин Е.В. 2008. Доклады АН. Т. 421. № 1. С. 119-122.
5. Данилевич В.Н., Баринаева Е.С., Гришин Е.В. 2009. Биоорганическая химия. Т. 35. №2. С. 226-238.
6. Данилевич В.Н., Кадыков В.А., Гришин Е.В. Биоорганическая химия. 2010. Т. 36. №3. С. 375-386.
7. Данилевич В.Н., Кадыков В.А., Гришин Е.В. Биоорганическая химия. 2010. Т. 36. №4. С. 535-546.

## **P13** ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИК-СПЕКТРОСКОПИИ ФУРЬЕ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СТРУКТУРЫ КОМПЛЕКСОВ ЛИПОСОМ С ПОЛИКАТИОНАМИ

Дейген И.М.<sup>1</sup>, Сыбачин А.В.<sup>2</sup>, Ярославов А.А.<sup>2</sup>, Кудряшова Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МГУ им.М.В.Ломоносова, Химический факультет, каф. Химической энзимологии, Москва, i.m.deygen@gmail.com.

<sup>2</sup>МГУ им.М.В.Ломоносова, Химический факультет, каф. Высокомолекулярных соединений, Москва

Липосомы на сегодняшний день представляют большой интерес для современной биотехнологии в качестве биосовместимых носителей для направленной доставки лекарственных средств. Для анализа структуры липосом и их комплексов с различного рода лигандами в представленной работе применен метод ИК спектроскопии. Данный метод является высокоинформативным и позволяет анализировать гетерогенные непрозрачные суспензии, каковыми являются липосомы.

Взаимодействие липосом с лигандом в данной работе изучалось на примере смешанных анионных липосом на основе дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ) и кардиолипина (КЛ) с модельным поликатионом - алкилированным поли-N-этил-4-винилпиридиний бромидом (ПЭВП). В зависимости от состава, липосомы могут находиться в жидкокристаллической (ЖК) или в гелевой фазе. Для двух данных агрегатных состояний следует ожидать два разных типа взаимодействий с поликатионом (ПК).

В данной работе методом ИК-спектроскопии было изучено изменение состояния и микроокружения функциональных групп липидов при фазовом переходе бислоя из гелеобразного в ЖК-состояние. Было найдено, что при плавлении липосом наблюдается повышение подвижности в гидрофобной части бислоя, на что указывают высокочастотные сдвиги полос поглощения ацильных цепей. А низкочастотный сдвиг полосы поглощения карбонильной группы липидов, указывает на повышение степени гидратации данной группы при плавлении, что объясняется образованием менее компактной упаковки бислоя.

Из анализа частот валентных колебаний в ИК спектрах следует, что при образовании комплексов анионных липосом с ПЭВП, с поликатионом в первую очередь взаимодействуют

расположенные на поверхности бислоя фосфатные группы кардиолипина, как носители отрицательного заряда, а также карбонильные группы, что следует из высокочастотных сдвигов валентных колебаний  $\nu(\text{PO}_2^-)$  и  $\nu(\text{C=O})$ , наблюдаемых в ИК-спектрах липосом.

Обнаружено, что характер взаимодействия ПК с гидрофобной областью липидного бислоя различен для ЖК липосом и липосом в гелевой фазе. При взаимодействии ПЭВП с липосомами в состоянии геля, поликатион оказывает влияние на состояние углеводородных цепей в бислое, что может быть связано с образованием дефектов в бислое при взаимодействии с ПЭ.

При взаимодействии поликатиона с ЖК липосомами, ПЭВП не влияет на микроокружение и подвижность ацильных цепей в бислое, что объясняется равномерной адсорбцией молекулы полимера на поверхности бислоя. Это становится возможным вследствие латеральной сегрегации и флип-флоп эффекта молекул кардиолипина: в результате чего в комплексообразовании участвуют все отрицательно заряженные группы липидов.

## **P14** РАЗРАБОТКА МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ КОРМОВОЙ ДОБАВКИ ДЛЯ КУР НА ОСНОВЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ ЖЕЛЕЗА

Драчеловский О.В.<sup>1</sup>, Фолманис Ю.Г.<sup>2</sup>, Никонов И.Н.<sup>3</sup>, Фолманис Г.Э.<sup>2</sup>, Лаптев Г.Ю.<sup>3</sup>, Егоров И.А.<sup>1</sup>, Фисинин В.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства РАСХН, 141300, г.Сергиев Посад Московской обл., ул.Птицегоградская, д.10, ilnikonov@yandex.ru

<sup>2</sup>Институт металлургии и материаловедения им. А.А.Байкова РАН, г. Москва

<sup>3</sup>Компания ООО «БИОТРОФ», г. Санкт-Петербург

Современное птицеводство основано на использовании высокопродуктивных кроссов птицы, которые требуют особых условий содержания и кормления. Ключевой фактор, определяющий эффективность работы птицефабрик - затраты на корма и на балансировку рационов по питательности и кормовым добавкам.

В настоящее время отрасли птицеводства и производства кормов для птицы демонстрируют устойчивый рост. Поэтому решения, направленные на удешевление рационов для высокопродуктивных форм сельскохозяйственных животных без потери качества являются актуальными. Одним из таких решений служит применение микроэлементов в премиксах. Поэтому разработка новых форм микроэлементов для премиксов является актуальной.

Элементы (металлы и неметаллы) в наноразмерном виде имеют значительно меньшую токсичность и не накапливаются в организме, так как усваиваются в качестве микроэлементов в процессе метаболизма. Таким образом, активные компоненты биопрепаратов в виде наноразмерных металлов представляют собой комплекс микроэлементов, который в силу высокой поверхностной активности, проникающей способности в клетку может активно воздействовать на внутриклеточный метаболизм, стимулируя протекание различных процессов.

Был разработан способ получения наноразмерного железа. Элементарное железо получали неравновесным самоорганизующимся способом, основанном на низкотемпературном водородном восстановлении наноразмерного искусственно приготовленного сырья. Изучали физико-химические процессы формирования





наноструктур и наночастиц. В результате были получены дисперсные наноразмерные частицы  $\alpha$ -железа со средним размером около 15-18 нм. Удельная поверхность свежеприготовленных пиррофорных наночастиц железа была не ниже 50 м<sup>2</sup>/г.

В ходе опытов была решена существенная проблема, связанная с созданием технологичных форм препаратов на основе наноматериалов. Проблема заключалась в потере активности наноматериалов при их вводе в технологические процессы приготовления комбикормов, премиксов и кормовых добавок. Происходит нарушение структуры комплексов наночастиц, их агрегация. При этом теряются полезные свойства наноразмерных микроэлементов, которые проявляются только тогда, когда молекулы микроэлементов собраны в наноконструкции. Был разработан оригинальный носитель для нанометаллов на основе растительных материалов, подготовленных особым образом, который позволяет сохранять структуру и свойства наночастиц.

Испытания кормовых добавок на основе наножелеза проведены в условиях вивария ГУП «Загорское ЭПХ ВНИТИП» Россельхозакадемии на цыплятах-бройлерах кросса «Кобб Авиан 48». Для проведения опыта в суточном возрасте были сформированы 5 групп цыплят (методом аналогов) по 35 голов в каждой. Выращивание цыплят-бройлеров проводили с суточного до 35-дневного возраста в клеточных батареях Big Dutchman. Технологические параметры выращивания бройлеров соответствовали рекомендациям по работе с кроссом «Кобб Авиан 48». Кормление цыплят осуществляли сухими рассыпными комбикормами вволю. Схема опыта – 1 группа – контроль, рацион птицы включал железо в форме неорганической соли из расчета 40 г/т комбикорма. В опытных группах (2,3,4,5) неорганическую соль железа полностью заменяли наноразмерным железом в дозировках 3,0; 1,5; 0,75 и 0,3 г/т комбикорма соответственно.

Отход птицы за период опыта (по 1 голове в 1 и 2 группах) не был связан с кормовыми факторами. Все опытные группы цыплят превосходили по живой массе 1-ю контрольную, но достоверно выше ( $P \leq 0,05$ ) она была у цыплят 3 и 4 групп ( $P \leq 0,05$ ). В этих группах затраты корма на 1 кг прироста живой массы были ниже на 1,2 - 0,6 и 2,4% соответственно, в сравнении с 1-ой контрольной. Анализ крови свидетельствовал о том, что все показатели были в пределах физиологической нормы. Показатели химического состава грудных и ножных мышц и печени 35-дневных бройлеров и содержание аминокислот в грудных и ножных мышцах показывали не имели различий между опытными группами и контролем и находились в пределах физиологической нормы.

Достоверно установлено, что наноразмерные вещества в 10-50 раз менее токсичны, нежели ныне применяемые в сельскохозяйственном производстве химические соединения. Таким образом, проведенные исследования дают все основания полагать, что применение кормовых добавок на основе наноразмерных микроэлементов является актуальным для комбикормовой промышленности и птицеводства.

Работа поддержана грантом РФФИ № 09-08-12039-офи\_м.

## P15 ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ НА МОРФОЛОГИЮ КЛЕТОК МЕТОДОМ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ

Дрозд Е.С.<sup>1</sup>, Глеб Е.Ю.<sup>1</sup>, Жорник Е.В.<sup>2</sup>, Чижик С.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси, 220072, Минск, ул. П. Бровки 15, E-mail: drozd.elizaveta@gmail.com

<sup>2</sup> Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Наноматериалы, благодаря своим уникальным свойствам имеют широкие перспективы применения в биологии и медицине. При этом важно иметь четкое представление о процессе взаимодействия используемых материалов с клетками. Контакт наночастиц с биологическими мембранами нередко заканчивается захватыванием первых внутрь клетки с помощью ряда механизмов – рецептор-опосредованных или не связанных с рецепторами [1]. В случае если на поверхность наночастицы (НЧ) будут нанесены молекулярные структуры, способные связываться со специфическими антигенами или рецепторами клетки [2], будет действовать рецептор-опосредованный механизм взаимодействия. Иначе частица будет проникать внутрь клетки посредством эндоцитоза. Целью данной работы являлось изучение процесса взаимодействия НЧ (золото, серебро) с клетками. В качестве метода контроля за данным процессом была выбрана атомно-силовая микроскопия (АСМ), поскольку данный метод позволяет визуализировать клеточную поверхность с высоким пространственным разрешением.

Материалы и методы. В качестве объекта для исследования взаимодействия наночастиц золота была выбрана культура клеток линии К 562 (хроническая лейкемия человека), поскольку опухолевые клетки часто используются в качестве мишеней для НЧ. Для исследования воздействия наночастиц серебра на лимфоциты использовали суспензию клеток, выделенных из периферической крови человека. В качестве НЧ использовались сферические наночастицы золота размером 30 нм и наночастицы серебра. С целью изучения различных процессов связывания НЧ с клетками (специфического и неспецифического) последние инкубировались в течение 30 мин. с НЧ золота при температуре 37°C (моделирование физиологического связывания), а также с НЧ с моноклональными антителами при температуре 4°C (для предотвращения физиологических процессов). После проведения процедуры «мечень» клетки отмывались дважды для удаления не провзаимодействовавших частиц и фиксировались 10 % раствором параформальдегида.

Исследование морфологических особенностей биологических клеток проводили при помощи специализированного экспериментального комплекса, совмещающего функции сканирующей зондовой (АСМ NT-206, ОДО «Микротестмашины», Беларусь) и оптической микроскопии в контактном режиме кремниевым зондом CSC38 («MikroMasch» Co., Эстония) с коэффициентом жесткости консоли – 0,03 Н/м.

Результаты и обсуждение. В результате исследования поверхности мембраны опухолевых клеток К 562 до и после взаимодействия с НЧ установлено, что при использовании НЧ с моноклональными антителами на поверхности мембраны присутствуют образования сопоставимые с размерами НЧ (рис.1. а, б). Это возможно в случае иммунологического связывания, причем АСМ позволяет не только установить факт взаимодействия, но и определить количество частиц приходящиеся на единицу



площади клетки, а также наличие агрегатов НЧ. При использовании НЧ без антител наблюдается неоднородность поверхности мембраны. Можно предположить, что данное изменение вызвано процессом взаимодействия частицы с клеткой, в результате которого происходит проникновение золота внутрь клетки (рис.1. с).

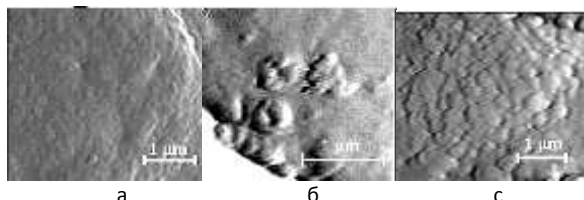


Рисунок 1.- АСМ-изображение поверхности мембраны опухолевых клеток линии К 562: а – контроль; б – после инкубации при 4°C с золотыми НЧ диаметром 30 нм; с - после инкубации при 37°C с золотыми НЧ диаметром 30 нм

Таким образом, атомно-силовая микроскопия позволяет визуализировать характер взаимодействия наночастиц с клетками, а также проследить за изменениями структуры клеточной мембраны вызванной этим взаимодействием. Кроме того, данный метод дает возможность получать информацию о распределении наночастиц на поверхности клетки и степени их агрегации. Однако в случае проникновения частицы внутрь клетки следует использовать другие методы контроля.

#### Список использованных источников

1. Auffan M. Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective / M. Auffan, J. Rose, J.-Y. Bottero, G.V. Lowry, J.-P. Jolivet, M.R. Wiesner // Nature Nanotechnology. – 2009. – Vol.4. – P. 634–641.
2. Klausner R. D. Receptor-mediated endocytosis of transferrin in K562 cells / R.D. Klausner, J. Van Renswoude, G. Ashwell // J. Biol. Chem. – 1983. – Vol.258, №8. –P. 4715–4724.

## **P16** АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА ГЕНОВ В РАКОВЫЕ КЛЕТКИ МЕЛАНОМЫ С ПОМОЩЬЮ СПЕЦИФИЧНЫХ НАНОЧАСТИЦ ПОЛИПЛЕКСОВ

[Дурыманов М.О.<sup>1</sup>](#), [Уласов А.В.<sup>2</sup>](#), [Белецкая Е.А.<sup>1</sup>](#), [Родиченко Н.С.<sup>1</sup>](#), [Храмцов Ю.В.<sup>2</sup>](#), [Трусов Г.А.<sup>1</sup>](#), [Розенкранц А.А.<sup>1,2</sup>](#), [Свердлов Е.Д.<sup>3</sup>](#), [Соболев А.С.<sup>1,2</sup>](#),  
<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, г.Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр.12, биологический факультет.  
E-mail: mdurymanov@gmail.com.

<sup>2</sup>Институт биологии гена РАН, г.Москва

<sup>3</sup>Институт биоорганической химии им.М.М.

Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г.Москва

Одним из перспективных подходов в генной терапии рака является доставка терапевтических генов с помощью невирусных векторов, в том числе на основе полимеров. Для использования поликатионных полимеров в качестве компактизирующих агентов для доставки ДНК в клетки-мишени необходимо, чтобы комплексы поликатион/ДНК (или полиплексы), имеющие размеры от нескольких десятков до нескольких сотен нанометров, обладали специфичностью в отношении данного типа клеток, а также высокой

трансфицирующей способностью. Возможным подходом для усовершенствования адресной доставки таких векторов является присоединение к ним лиганда, специфичного к рецепторам на поверхности клеток-мишеней.

В данной работе проводили исследование влияния присоединения лиганда к полиплексам на основе сополимеров полиэтиленимина и полиэтиленгликоля (ПЭИ-ПЭГ) на эффективность трансфекции клеток-мишеней *in vitro* и *in vivo*, а также на её специфичность. В качестве лиганда был выбран синтетический пептид МК1С, специфичный к меланокортиновым рецепторам первого типа (MP1R), гиперэкспрессированным на поверхности клеток меланом, в том числе и у клеток меланомы Клаудмана S91 (клон М3), использованных в данной работе.

Сравнение трансфицирующей способности полиплексов, содержащих в своём составе лигандный пептид МК1С (ПЭИ-ПЭГ-МК1С/ДНК, в дальнейшем называемых «лигандированными»), и нелигандированных аналогов (ПЭИ-ПЭГ/ДНК) показало, что при определенных соотношениях полимер/ДНК в составе полиплексов эффективность трансфекции клеток меланомы в культуре лигандированными полиплексами была до 2 раз выше по сравнению с нелигандированными.

В экспериментах *in vivo* на мышиных моделях меланомы с помощью метода ПЦР в реальном времени было показано, что спустя 6 часов после внутриопухолевого введения лигандированных полиплексов экспрессия мРНК репортерного гена люциферазы в раковых клетках была на 2 порядка выше, чем при использовании нелигандированных. При этом в окружающих тканях экспрессия мРНК находилась на уровне фона. Это говорит о высокой селективности полиплексов, содержащих в своём составе лигандный пептид МК1С, по сравнению с неспецифичными комплексами.

С использованием хлорпромазина, ингибитора клатрин-зависимого способа эндоцитоза, а также нистатина и филипина III, ингибиторов рафт-зависимого способа эндоцитоза, были оценены вклады этих путей в поглощение лигандированных и нелигандированных полиплексов и в эффективность трансфекции клеток меланомы. Оказалось, что хлорпромазин существенно подавляет как поглощение лигандированных полиплексов клетками, так и эффективность трансфекции, что говорит об их преимущественном поглощении за счёт клатрин-зависимого эндоцитоза. Для нелигандированных наблюдается приблизительно одинаковый вклад обоих путей эндоцитоза в поглощение. Однако нистатин и филипин III намного сильнее подавляли эффективность трансфекции клеток, чем хлорпромазин, что говорит о гораздо большем вкладе рафт-зависимого способа эндоцитоза в эффективность трансфекции клеток нелигандированными полиплексами. Совместное действие ингибиторов обоих путей во всех случаях приводило к практически полному отсутствию трансфекции. С помощью метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии с применением технологии резонансного переноса энергии по Фёрстеру (FRET) [1] был проведён сравнительный анализ внутриклеточного транспорта и распаковки лигандированных и нелигандированных полиплексов на временах до 8-10 часов после трансфекции. Выяснилось, что лигандированные полиплексы сразу начинают накапливаться в клетках меланомы, при этом скорость накопления запакованных комплексов значительно превышает скорость накопления распакованных. Полиплексы без лиганда поступают в клетки с временной задержкой, что, видимо, приводит к их распаковке на клеточной поверхности и обуславливает преимущественное накопление в распакованном состоянии, что, возможно, негативно сказывается на эффективности



трансфекции из-за большей вероятности деградации ДНК в распакованном состоянии. Кроме того, лигандированные полиплексы быстрее накапливаются в клеточном ядре, что существенно для обеспечения эффективной трансфекции.

#### Список литературы

1. A.V.Ulasov et al. Properties of PEI-based polyplex nanoparticles that correlate with their transfection efficacy. // Mol. Ther., 19: 103-112.

## P17 АНТИОКСИДАНТНЫЕ НАНОЗИМЫ: ПОЛУЧЕНИЕ, СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ

Угланова С.В.<sup>1</sup>, Зайцева Е.А.<sup>1</sup>, Лопухов А.В.<sup>1</sup>, Кабанов А.В.<sup>1,2</sup>, Клячко Н.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МГУ имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, кафедра химической энзимологии, 119991, ГСП-1, Ленинские горы, дом 1, стр.11, Москва, Россия,

<sup>2</sup>Медицинский центр университета Небраски, Небраска, Омаха, США

Разработан метод инкапсулирования антиоксидантных ферментов с блок-иономерами для адресной доставки лекарственных средств в центральную нервную систему при лечении инсультов, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, сосудистой деменции, неврозов, воспалений и др. Показана перспективность использования биферментных систем, катализирующих последовательные реакции элиминирования активных форм кислорода.

Получен широкий спектр образцов ферментных и биферментных композиций супероксиддисмутазы и каталазы, отличающихся по своему составу, составу полимерной оболочки, заряду, например, блок-сополимеры полиэлектролитов с различной длиной заряженной цепи и разветвленностью полимера (ПЛ10-ПЭГ, ПЛ50-ПЭГ, ПЭИ-ПЭГ, где ПЛ – полилизин, ПЭГ – полиэтиленгликоль, ПЭИ – полиэтиленимин), комплексы которых с ферментами получили название “нанозимы”. Образование полимерной оболочки основано на электростатическом взаимодействии противоположно заряженных групп белков и блоксополимера. Для наложения ковалентных сшивок используются широко распространенные сшивающие агенты. Разработанная и оптимизированная методика позволяет получать наночастицы с размерами в диапазоне 21,8±0,1 – 38,6±0,1 нм, сохраняющие стабильность во времени и активность включенных ферментов. Установлено, что включение в нанозимы с блок-сополимерами значительно увеличивает стабильность ферментов к воздействию протеаз.

Использование блок-сополимеров, содержащих заряженные полимерные блоки наряду с ПЭГ и предполагающих дальнейшую функциональную модификацию поверхности наноконструкций с ферментами, открывает новые возможности доставки лекарственных препаратов через ГЭБ.

*Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (Договор №11.G34.31.0004, Гос. контракт №02.740.11.5231).*

#### Литература

1. Brynskikh A., Zhao Y., Mosley R., Li S., Boska M., Klyachko N., Kabanov A., Gendelman H., Batrakova E. Macrophage delivery of therapeutic nanozymes in a murine model of Parkinson's disease. // Nanomedicine (Lond). 2010. 5(3). P. 379–396.
2. Uglanova S.V., Popov M.V., Kurova V.S., Batrakova E.V., Manickam D., Kabanov A.V., Klyachko N.L. Stabilization of Enzymes–Antioxidants by Complex and Conjugate

Formation with Block Copolymers: Prospects for CNS Treatment. // Moscow University Chemistry Bulletin, 2010, Vol. 65, No. 3, P. 190–196.

3. Klyachko N.L., Manickam D.S., Brynskikh A.M., Uglanova S.V., Li S., Higginbotham S.M., Bronich T.K., Batrakova E.V., Kabanov A.V. Cross-Linked Antioxidant Nanozymes for Improved Delivery to CNS. // Nanomedicine (Elsevier, Netherlands). 2011. June 22.

## P18 ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИРОДНЫХ НАНОРАЗМЕРНЫХ СИСТЕМ МЕТОДОМ ДИНАМИЧЕСКОЙ МЕЖФАЗНОЙ ТЕНЗИОМЕТРИИ

Зарудная Е.Н., Довженко Н.А., Зайцев С.Ю., Максимов В.И.

ФГОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина», Москва

Биологические жидкости животных (сыворотка крови, молоко, моча и другие) включают в себя различные поверхностно-активные вещества (ПАВ), которые способны адсорбироваться на поверхности жидкости и изменять ее динамическое поверхностное натяжение (ДПН). Адсорбционные процессы, вовлекающие низкомолекулярные ПАВ, белки и фосфолипиды, играют существенную роль в жизненных функциях организма животных.

Исследования ДПН биологических жидкостей человека были проведены в Донецком медицинском университете (Украина) и в Макс-Планк-Институте коллоидной химии (Германия). В настоящее время мы изучаем ДПН различных биологических жидкостей животных в Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина.

Измерения ДПН проводили при помощи тензиометра ВРА-1Р, работающего по принципу максимального давления, определяемого в капилляре во время роста газового пузырька, растущего на кончике капилляра, погруженного в жидкость, которая изучается. Были определены параметры ДПН ( $\sigma$ ) в зависимости от времени ( $t$ ) «существования» поверхности. Значения поверхностного натяжения соответствуют:  $t \rightarrow 0$  ( $\sigma_0$ ),  $t = 0,02$  с ( $\sigma_1$ ),  $t = 1$  с ( $\sigma_2$ ) и  $t \rightarrow \infty$  ( $\sigma_3$ ).

Для наших исследований мы использовали сыворотку крови, взятую у крупного рогатого скота черно-пестрой породы различных возрастных групп. Для этих же образцов сыворотки крови мы проводили биохимический анализ. Все биохимические показатели соответствуют норме для данного вида животного. Мы также провели корреляционный анализ между биохимическими показателями и данными ДПН. Результаты корреляционного анализа выявили следующее: значения  $\sigma_0$  связаны сильной положительной корреляцией с уровнем мочевины и натрия в сыворотке крови. Значения  $\sigma_1$  имеют сильную положительную корреляцию с уровнем натрия, кальция и фосфора. Для значений  $\sigma_2$  и  $\sigma_3$  наблюдается сильная отрицательная корреляция с содержанием общего белка, альбуминов, триацилглицеролов и мочевиной. У значений  $\sigma_1$  и  $\sigma_3$  отмечается сильная отрицательная корреляция с уровнем холестерина и хлорид-ионов.

Мы также начали проводить исследования ДПН молока и его сыворотки. Нами было показано, что ДПН цельного молока ниже, чем ДПН сыворотки молока в связи с отсутствием в сыворотке молока казеина, жирных кислот и других ПАВ цельного молока.



Эти и другие наши многочисленные исследования, результаты которых здесь не приведены, дают основание предложить использовать метод измерения ДПН биологических жидкостей как новый интегральный тест для оценки состояния организма животных.

#### Литература

1. V.N. Kazakov, O.V. Sinyachenko, V.B. Fainerman, U. Pison and R. Miller - Dynamic Surface Tension of Biological Liquids in Medicine, in "Studies in Interface Science", Vol. 8, D. Möbius and R. Miller (Editors), Elsevier, Amsterdam, 2000

2. R. Miller, V.B. Fainerman, A.V. Proteins at Liquid Interfaces, in "Studies in Interface Science", D. Möbius and R. Miller (Eds.), Vol. 7, Elsevier, Amsterdam, Elsevier, 1998

3. Зарудная Е.Н., Зайцев С.Ю., Максимов В.И. «Динамическое поверхностное натяжение сыворотки крови свиноматок» - Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. –2009, №2, С. 23-24.

## P19 ПОЛУЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРО- И НАНОРАЗМЕРНЫХ ПЕКТИН-СОДЕРЖАЩИХ МАТЕРИАЛОВ

[Захарова Н.Г.](#)<sup>1</sup>, [Худайбергенова Е.М.](#)<sup>2</sup>, [Кыдралиева К.А.](#)<sup>1,2</sup>, [Жоробекова Ш.Ж.](#)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский авиационный институт (Государственный технический университет),

<sup>2</sup> Москва, Россия; zah006@mail.ru

Институт химии и химической технологии НАН, Кыргызстан

Пектиновые полисахариды благодаря полифункциональности обладают антиканцерогенным и антимиетастатическим действием, связывая на поверхности раковых клеток белки, ответственные за адгезию опухолевых клеток здоровым тканям. Целью настоящего исследования является получение микро- и наноразмерных фракций пектинов для создания композиционных бионаноматериалов (введение природных (биологических) материалов в состав нанокompозитов) на основе природных биополимеров – пектиновых веществ в качестве субстанций биологических и фармацевтических препаратов, а также стабилизаторов магнитных жидкостей.

В основу разработки технологии получения нанокompозиционных материалов на основе пектиновых веществ легли результаты работ по методам синтеза и тестирования металлополимерных нанокompозитов на основе гуминовых веществ и соединений железа [1], а также результаты работ по синтезу металлокомплексов на основе пектиновых веществ [2]. Установлено, что металлокомплексы пектиновых веществ способны усиливать противоопухолевый эффект известных цитостатиков (5-фторурацил, цисплатин) по отношению к саркоме 45, Pliss лимфосаркоме и Ehrlich опухоли, при этом снижая побочные действия. Ожидается, что наноразмерные фракции усилят биологическую активность препаратов на основе пектиновых веществ.

Исходный препарат свекловичного пектина, выделенный из свекловичного жома, характеризуется следующими показателями: урониновая составляющая – 80,0%; этерифицированные карбоксильные группы – 5,6 %; свободные карбоксильные группы – 7,7 %; степень этерификации – 27,5 %; содержание общей золы – 10,0 %; влажность – 14 %; нерастворимые в воде вещества – 9,4 %. Методом механохимического диспергирования получены различные фракции очищенного и неочищенного пектина. Физико-химическая характеристика пектина представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Физико-химическая характеристика пектинов

Образец	Элементный состав, %			Функциональный состав, %		Выход, г/%
	С	Н	Зольность	COOH	OCH <sub>3</sub>	
Неочищенный пектин	40.27	6.31	2.04	11.39	3.96	-
Пектовая кислота	38.32	5.51	0.9	17.74	0.21	11.50/80
Пектат натрия	32.32	4.87	10.11	0.17	0.42	51.83/83

Согласно данным ультразвукового анализа размера частиц средние размеры частиц снижаются в зависимости от времени диспергирования в планетарной мельнице от 3 микрон до 600 нм для неочищенного (Рис. 1) и до 200 нм для очищенного пектина.

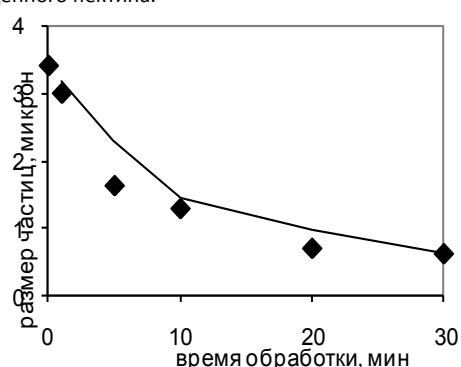


Рис. 1. Зависимость размера частиц неочищенного пектина от времени обработки

Проведены ИК-спектроскопические и электронномикроскопические исследования фракций пектина.

*Работа выполняется при финансовой поддержке МНТЦ (проект КР-1880).*

#### Литература:

1. Pomogailo A.D., Kydraliev K. и др. Magnet-active humic-based nanocomposites. Macromolecular Symposia, 2011: 304, 18-23.

2. Аймухамедова Г.Б., и др. Хемисенсибилизирующие свойства полигалактуроната кобальта. Патент КР, 2004: №. 734

3. Аймухамедова Г.Б., и др. Хемисенсибилизирующие свойства полигалактуроната никеля. Патент КР, 2004: №. 712.





## P20 РАЗРАБОТКА СИСТЕМ ДОСТАВКИ ДОКСОРУБИЦИНА НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ХИТОЗАНОВ

Зубарева А.А.<sup>1</sup>, Овчинникова Е.В.<sup>1</sup>, Ильина А.В.<sup>1</sup>, Генералов А.А.<sup>2</sup>, Зайцев С.Ю.<sup>2</sup>, Свищевская Е.В.<sup>3</sup>, Варламов В.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Учреждение РАН Центр «Биоинженерия» РАН, Москва, 117312 пр.60-летия Октября, д. 7, к .1, e-mail:ZuN\_88@mail.ru

<sup>2</sup>Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии, Москва, 109472, ул. Академика Скрябина, 23, стр. 10

<sup>3</sup>Институт биоорганической химии РАН, Москва 117997, Ул. Миклухо-Маклая 16/10

Природный полисахарид хитозан является перспективным материалом для создания систем доставки различных биологически активных веществ, поскольку биodeградируем, биосовместим, не токсичен, а так же содержит реакционноспособные группы, позволяющие легко модифицировать исходный полимер. Введение гидрофобных, либо отрицательно заряженных группировок в хитозановую цепь может изменить сорбционную способность наночастиц и получить на их основе системы доставки с разным зарядом и гидрофобностью.

В ходе работы использовали N-гексаноилхитозан со степенью замещения 10%, а также сукциноилхитозан со степенью замещения 80%. Структуры производных и степень N-замещения определяли с помощью <sup>1</sup>H-ЯМР.

Из полученных производных были сформированы частицы нанометрового размера (НЧ), в которые вводили доксорубин (ДОКС) путем инкубации частиц с комплексом бычий сывороточный альбумин-доксорубин. НЧ гексаноилхитозана (ГХНЧ) получали методом ионотропного гелеобразования. НЧ сукцинилхитозана (СХНЧ) – методом солевого осаждения с хлоридом кальция. ГХНЧ имели размер 250-300 нм, положительный дзета-потенциал (25-40 мВ) и были стабильны в течение месяца. СХНЧ были отрицательно заряжены (-20-25 мВ) и представляли собой стабильную суспензию с размером частиц около 150-200 нм. Включение ДОКС в состав частиц значительно не влияло на их физико-химические характеристики. Сорбция препарата ГХНЧ была низкой, возможно, из-за положительного заряда как ДОКС, так и частиц. Далее с такими частицами не работали. Сорбция препарата СХНЧ была высокой и позволила получить достаточную концентрацию ДОКС для проведения экспериментов *in vivo*. Для анализа внутриклеточного трафика хитозана использовали фотоактивируемый краситель на основе родамина ФФК-813. Показали, что конъюгат хитозана с красителем за 15-30 мин попадает в лизосомы, где хитозан гидролизует и его фрагменты выходят в цитоплазму, что было определено методом конфокальной микроскопии. Инкубация СХНЧ, нагруженных ДОКС, с клетками HaCaT показала, что уже через 30-60 мин ДОКС появляется в ядре клеток. При этом в ядре также регистрируется хитозан, что определяли с помощью меченого ФИТЦ хитозана. Предварительные испытания *in vivo* показали, что СХНЧ доставляют ДОКС в активной форме. Таким образом, было показано, что для доставки ДОКС предпочтительно использовать отрицательно заряженные СХНЧ. Система является эффективной, биodeградируемой и позволяет сохранить противоопухолевую активность ДОКС.

## P21 СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИСТИКА БИОАКТИВНОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ

Иванова А. А., Сурменев Р. А.

Национальный исследовательский Томский Политехнический Университет, г.Томск, пр. Ленина, 30, metallurg\_annot@mail.ru

Использование гидроксипатита (ГА,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) в качестве биоматериала и биокерамики в дентальной и костной хирургии основано на его химическом сходстве с неорганической составляющей костей и зубов [1]. Покрытие из ГА на металлических имплантатах улучшает их биосовместимость и остеоиндуктивность. Однако проблема отторжения имплантатов костной тканью не теряет свою актуальность [2].

Бактериальные инфекции, возникающие при имплантации, – наиболее распространенная причина не успеха операции. Решением этой проблемы является создание биосовместимых покрытий, обладающих антимикробными свойствами [3].

В качестве антибактериального агента, хорошие результаты показывает серебро. Оно обладает широким спектром антибактериального действия, достаточной стабильностью и к тому же препятствует колонизации бактерий на поверхности имплантата [4].

Наиболее эффективный метод модифицирования металлической поверхности имплантатов является метод ВЧ-магнетронного распыления. Он позволяет, управляя режимом напыления, создавать покрытия с заданными свойствами.

Исходный механохимически синтезированный порошок для изготовления мишени для распыления представляет собой однофазный кристаллический серебросодержащий гидроксипатит с химической формулой:  $\text{Ca}_{(10-x)}\text{Ag}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{(2-x)}$ ,  $x=0,3$  ( $\text{Ag}-\text{ГА}, \text{Ca}/\text{P}=1,616$ ). Мишени для ВЧ-магнетронного распыления были приготовлены по керамической технологии: прессование порошка при давлении 70 МПа, затем отжиг полученной прессованной заготовки при температуре 1100°C на воздухе в течение 6 часов.

Для напыления покрытий в плазме высокочастотного (5,28 МГц) магнетронного разряда использовалась модифицированная промышленная установка «08ПХО-100Т-005» с магнетронным источником. Напыление проводили в атмосфере аргона в течение 3 часов, при мощности 290 Вт, расстоянии между мишенью и подложкой составляло 40мм. В качестве подложек для исследования свойств покрытий использовали кристаллы KBr и титан VT1-0. Покрытия исследовались методами рентгеноструктурного анализа (РФА), растрового электронного микроскопа, со встроенным EDX-анализатором, ИК-спектроскопии.

Результаты исследования показали, что поверхность покрытий, сформированных методом ВЧ-магнетронного распыления на подложках из титана, является однородной, плотной, не содержит видимых дефектов, трещин и сколов (рис. 1). Добавка серебра к ГА не влияет на морфологию покрытий. EDX анализ показал наличие в составе покрытия Ca, P, O, Ag. Отношение Ca/P составило  $2,25 \pm 0,25$ ,  $(\text{Ca}+\text{Ag})/\text{P} = 2,12 \pm 0,22$ . Покрытие, сформированное из плазмы ВЧ-разряда, рентгеноаморфно. При медленной съемке в интервале углов 20-37° наблюдаются пики, соответствующие ГА (рис.2а) с рефлексами при 25,6°, 31,2°, 31,8°. В полученных ИК-спектрах разрешаются полосы поглощения при 1032, 600





и  $564\text{ см}^{-1}$ , характерные для валентных и деформационных колебаний Р-О – групп в структуре ГА. Характер ИК-спектров указывает на аморфную и/или поликристаллическую структуру покрытия (рис. 2б).

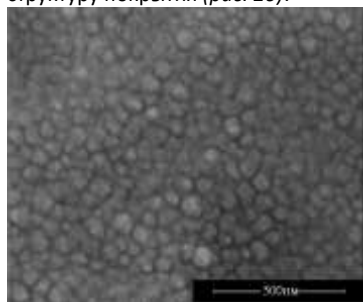


Рис.1. РЭМ-изображение покрытия сформированного на подложке из титана.

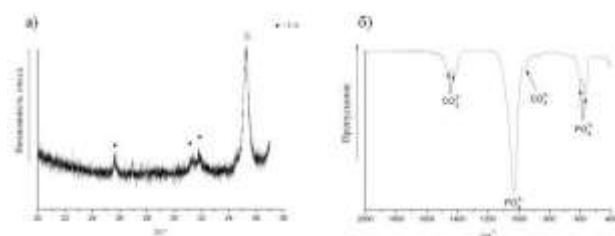


Рис.2. Дифрактограмма (а) и ИК-спектр (б) покрытия.

Список публикаций:

- [1] Эппле М // Биоматериалы и биоминерализация. Томск: Изд-во Ветер. 2007. С.165.
- [2] Лясникова А. В., Лепилин А. В., Лясников В. Н // Биоактивные материалы и покрытия в дентальной имплантологии. Саратов: Сарат. гос. техн. ун-т. 2004. С.94.
- [3] Lingzhou Zhao, Paul K. Chu, Yumei Zhang, Zhifen Wu Appl. Biomater., 91B, 470-480 (2009)
- [4] Yikai Chen, Xuebin Zheng, Youtao Xie, Heng Ji, Chuanxian Ding, Antibacterial properties of vacuum plasma sprayed titanium coatings after chemical treatment. ELSEVIER, China, 2009.

## **P22** ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ФУЛЛЕРЕНОЛА $C_{60}(OH)_{25}$ НА ПРЕДМЕТ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Кедров А.В.<sup>1</sup>, Туровецкий В.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ИВНД и НФ РАН, Москва, ул. Бутлерова, д. 5А, 117485, dr.kedrov@mail.ru

<sup>2</sup> МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва

Начиная с 1985 года, когда был открыт фуллерен  $C_{60}$  и его производные, интерес к ним всё возрастает. Исследование биологических свойств фуллеренов осложняется тем, что они практически нерастворимы в полярных, приемлемых для биологических исследований растворителях. Тем не менее, в воде фуллерены способны образовывать молекулярно-коллоидные растворы, в которых молекулы фуллерена объединяются в достаточно большие, отрицательно заряженные гидратированные агрегаты, размер которых

зависит от способа получения. Также активно изучаются фуллерены, модифицированные различными заместителями, например гидроксильными или карбоксильными группами в разном количестве [1]. Данные наночастицы обладают набором специфических биологических свойств, таких как нейропротекция [2], антивирусная активность против ВИЧ [3], антиапоптотическая активность [4], антимикробная активность [8]. Кроме того, в некоторых работах [9] упоминается, что такие производные фуллерена, как  $C_{60}(C(COOH)_2)_2$  и  $C_{60}(OH)_{22}$  могут проявлять антиоксидантные свойства, защищая клетку от  $H_2O_2$ -индуцированного окислительного стресса.

Настоящая работа посвящена изучению биологического действия гидроксильрованного производного фуллерена  $C_{60}$ , а именно фуллеренулу  $C_{60}(OH)_{25}$ , оценки его собственной цитотоксичности, его влияния на развитие повреждения мембран клеток в условиях  $H_2O_2$ -индуцированного окислительного стресса, а также на потенциал мембран митохондрий. Объектом исследования служили перитонеальные макрофаги беспородных белых мышей-самцов. Наиболее важные характеристики фуллеренолов, относящиеся к механизмам их биологической активности, считаются фотосенсебилизация и активное взаимодействие с радикалами, в том числе активными формами кислорода [5,6,7]. При облучении видимым и УФ-светом фуллеренолы могут образовывать синглетный кислород и супероксиданион-радикал, тем самым выступая в качестве агента, способствующего пероксидации мембранных липидов [7]. В нашей работе была оценена временная и концентрационная зависимость развития эффекта повреждения клеточных мембран в присутствии фуллеренола  $C_{60}(OH)_{25}$  в темновых условиях, а также его влияние на целостность плазматических мембран макрофагов и антиоксидантные свойства в условиях  $H_2O_2$ -индуцированного окислительного стресса. Полученные результаты указывают на то, что в концентрации вплоть до 0,5 мг/мл фуллеренол не проявляет антиоксидантных свойств в присутствии 10 mM перекиси. Следует отметить, что инкубация макрофагов с фуллереном приводит к накоплению его в везикулярных структурах, наблюдается активация макрофагов, которые в среде с фуллеренолом быстрее садятся на покровные стёкла и сильнее на них распластаются и, по-видимому, активно поглощают фуллеренол путём пиноцитоза. Обобщая результаты данной работы, можно сделать предварительное заключение об отсутствии выраженной токсичности фуллеренола  $C_{60}(OH)_{25}$  в этих условиях, по крайней мере, для плазматической мембраны, и антиоксидантных свойств в присутствии перекиси. Также обнаружено, что фуллеренол при концентрации 0,05 мг/мл сам по себе не вызывает деполаризации мембран митохондрий и не защищает их от  $H_2O_2$ -индуцированной деполаризации.

1. Dordević A. and Bogdanović G. Fullereneol — a new nanopharmaceutic?. // Arch. Oncol. 16 (3-4) (2008), pp. 42–45.
2. Dugan L.L., Turetsky D.M., Du C., Lobner D., Wheeler M., Almlı C.R., Shen C.K., Luh T.Y., Choi D.W., Lin T.S. 1997. Carboxyfullerenes as neuroprotective agents. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 94:9434–9439.
3. Friedman S.H., DeCamp D.L., Sijbesma R.P., Srdanov G., Wudl F., Kenyon G.L. 1993. Inhibition of the HIV-1 protease by fullerene derivatives: model building studies and experimental verification // J. Am. Chem. Soc. 115:6506–6509.
4. Huang Y.L., Shen C.K., Luh T.Y., Yang H.C., Hwang K.C., Chou C.K. 1998. Blockage of apoptotic signaling of



transforming growth factor beta in human hepatoma cells by carboxyfullerene. // Eur. J. Biochem. 254:38–43.

- Jin H., Chen W.Q., Tang X.W., Chiang L.Y., Yang C.Y., Schloss J.V., et al. Polyhydroxylated C<sub>60</sub>, fullereneols, as glutamate receptor antagonists and neuroprotective agents. // Neurosci. Res. 2000; 62:600-7
- Kamat J.P., Devasagayama T.P.A., Priyadarshi K.I., Monah H. Reactive oxygen species mediated membrane damage induced by fullerene derivatives and its possible biological implications. // Toxicology. 2000; 30:55-6.
- Pickering K.D., Wiesner M.R. Fullerene-sensitized production of reactive oxygen species in aqueous solution. // Environ. Sci. Technol. 2005. 39:1359-65.
- Tang Y.J., Ashcroft J.M., Chen D., Min G., Kim C.H., Murkhejee B., Larabell C., Keasling J.D., Chen F.F. 2007. Charge-associated effects of fullerene derivatives on microbial structural integrity and central metabolism. Nano Lett 7:754–760.
- Yin J.J., Lao F., Meng J., Fu P.P., Zhao Y., Xing G., Gao X., Sun B., Wang P.C., and Chen C. Inhibition of tumor growth by endohedral metallofullerene nanoparticles optimized as reactive oxygen species scavenger // Mol. Pharmacol. 2008. 74:1132-40.

## P23 СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СУПЕРОКСИДИДИСМУТАЗЫ И ЕЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ФОРМЫ - НАНОЗИМА

**Киржанова Е.А.<sup>1</sup>, Морозова А.Ю.<sup>2</sup>, Балабушевич Н.Г.<sup>1</sup>, Мустафина Т.Б.<sup>2</sup>, Насыров М.Р.<sup>2</sup>, Печенкин М.А.<sup>1</sup>, Клячко Н.Л.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр.3, E-mail: kirzhanova@gmail.com

<sup>2</sup>ФГУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского» Минздравсоцразвития РФ, 119992, Москва, Кропоткинский пер.,23.

В эксперименте *in vivo* проведено сравнительное изучение фармакокинетики препаратов супероксиддисмутазы (СОД) в виде растворов рекомбинантного белка и фермента, модифицированного блоксополимером поли-L-лизина-полиэтиленгликоля для получения нанозима с размером частиц 30 нм (1).

Изучена фармакокинетика однократного внутривенного введения препаратов у здоровых крыс. До и после введения препаратов у крыс отбирались образцы плазмы крови, в которых затем количественно определяли активность СОД по ингибированию реакции аутоокисления кверцетина (2).

Активность эндогенной СОД и ее изменение в плазме крови анализировали через 5 мин., 30 мин., 1 ч., 6 ч., 24 ч. и 72 ч. после внутривенного введения препаратов рекомбинантной СОД (рек-СОД) и нанозима (нано-СОД) в дозе 10000 ЕД/кг. В качестве контроля использовали внутривенное введение эквивалентного объема фосфатного буфера. Проведен сравнительный анализ фармакокинетических параметров препаратов рек-СОД и нано-СОД. Определены условия количественного анализа СОД в плазме крови крыс. Так как активность СОД в плазме

крови крыс выходит на базовый уровень в течение суток после применения, для лечения неврологического дефицита у крыс необходимо использовать многократное введение. Препарат нано-СОД может быть представлен для дальнейших доклинических исследований с целью изучения его биологического действия и эффективности использования для восстановления неврологического дефицита у экспериментальных животных с контузионной травмой спинного мозга.

- N. L. Klyachko, D.S. Manickam, A.M. Brynskiikh et al. Cross-Linked Antioxidant Nanozymes for Improved Delivery to CNS. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine (Article in press)
- Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вopr. Мед. Химии, 1990, 36(2): 88 – 91.

## P24 НИЗКОТЕМПЕРАТУРНАЯ КОНСОЛИДАЦИЯ НАНОПОРОШКОВ КАРБОНАТЗАМЕЩЕННОГО ГИДРОКСИАПАТИТА

**Климашина Е.С., Филиппов Я.Ю., Путляев В.И.**

Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова, Москва, 119991, Ленинские горы, д.1 корп.3, [klimashina@inorg.chem.msu.ru](mailto:klimashina@inorg.chem.msu.ru)

Гидроксиапатит кальция Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub> (ГА) является классическим материалом, используемым в клинической практике, он очень близок по химическому составу к неорганической составляющей костной ткани. В рамках регенеративного подхода в медицине, использование чистого гидроксиапатита потеряло свою актуальность вследствие его низкой скорости биорезорбции и слабого стимулирующего воздействия на рост новой костной ткани.1 В этом смысле более перспективными являются материалы на основе карбонатзамещенного гидроксиапатита Ca<sub>10-x</sub>Na<sub>x</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6-x</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>x</sub>(OH)<sub>2</sub> (КГА), который более точно воспроизводит состав костной ткани и обладает повышенной биорезорбцией вследствие искажений кристаллической структуры, возникающих при вхождении карбонат-иона в решетку апатита.2

Использование КГА для изготовления костных имплантатов предполагает разработку приемов консолидации соответствующего порошкового прекурсора.2 Метод обычного твердофазного спекания не применим по отношению к карбонатгидроксиапатиту, так как он разлагается с выделением CO<sub>2</sub> при высокой температуре. Решением проблемы создания компактного материала на основе карбонатзамещенного гидроксиапатита является введение в КГА легкоплавкой биорезорбируемой добавки, которая будет выступать в качестве связующего агента.

Целью настоящей работы является создания компактных резорбируемых биоматериалов нового поколения, предназначенных для замены костной ткани человека.

Для достижения указанной цели в работе решалась задача получения биорезорбируемых материалов на основе порошков КГА и подготовка их к биологическим испытаниям. Таким образом, возникает необходимость разработки композиционных материалов на основе КГА.

В настоящей работе в качестве легкоплавкой матрицы предложено использовать Na-Ca фосфатное стекло, которое с точки зрения ближайших фаз системы Na<sub>2</sub>O-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> может



быть описано, как состоящее из 54 мас. %  $\text{Na}_4\text{CaP}_6\text{O}_{18}$  и 46 мас. %  $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$  и биосовместимый, биодegradуемый полимер поли-3-оксибутират.

Показана практическая возможность получения композита КГА/стекло (с относительной плотностью до 90 %) методом «горячего» прессования с прочностью на сжатие до 25 МПа при температурах не выше 500 °С (рис. 1), в котором сохраняется уровень содержания карбонат-ионов, соответствующий исходному порошку КГА. В качестве альтернативы фосфатному стеклу может выступать термопластичный полимер, например, биосовместимый полимер, поли-3-оксибутират. Полученные в работе КГА являются биосовместимыми и могут применяться в работах по тканевой инженерии.

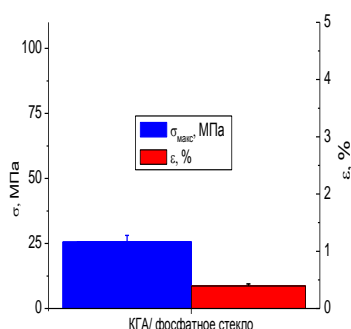


Рис.1. Прочность на сжатие композиционного материала КГА/стекло, полученного с помощью прессования при температуре 450 °С.

#### Литература

1. LeGeros R.Z. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2002, 395, 81-98.
2. Kovaleva E.S., Shabanov M.P., Putlayev V.I., Filippov Ya.Yu., Tretyakov Yu.D., Ivanov V.K. Mat. wiss. u. Werkstofftech, 2008, 39, 1-8.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 09-03-01078-а; ФЦП Минобрнауки РФ - госконтракт П-403.

## P25 МАГНИТНЫЕ АЛЬГИНАТНЫЕ ЧАСТИЦЫ, НАПОЛНЕННЫЕ КАПЕЛЬКАМИ МАСЛА, ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

[Комарова Г.А.<sup>1,2</sup>](#), [Стародубцев С.Г.<sup>1</sup>](#), [Хохлов А.Р.<sup>1,2</sup>](#)

<sup>1</sup>Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.2, komarova@polly.phys.msu.ru

<sup>2</sup>Institute of Polymer Science, University of Ulm, Ulm, Albert-Einstein-Allee 47

В работе разработан метод получения магнитных альгинатных частиц, наполненных капельками масла и гидрофобными веществами, для направленной доставки водонерастворимых лекарственных средств. Такие частицы, помещенные в неоднородное магнитное поле, выделяют масло и растворенные в нем вещества. Магнитные альгинатные частицы разрушаются под действием магнитного поля и капельки масла выходят во внешний водный раствор, неся с собой гидрофобное вещество. Размер альгинатных частиц был ~1.5 мм, в качестве магнитных частиц были выбраны частицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  размером ~1.4 мкм, в

качестве масла – вазелин, а гидрофобного вещества – водонерастворимый краситель Судан 3. Магнитные альгинатные частицы начинают разрушаться при величине поля 0.2 Тесла и эффективность разрушения существенно зависит от магнитного поля. Также было проведено количественное исследование выхода Судана 3 в зависимости от концентрации компонент, входящих в состав альгинатных частиц. Было показано, что выход гидрофобного красителя Судана 3 может достигать 86%. Таким образом, магнитные альгинатные частицы могут эффективно применяться не только для доставки гидрофильных лекарств, но и гидрофобных.

## P26 НОВЫЕ МУТАНТНЫЕ ОКСИДАЗЫ D-АМИНОКИСЛОТ С УЛУЧШЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ

[Комарова Н.В.<sup>1,3</sup>](#), [Голубев И.В.<sup>2,3</sup>](#), [Хороненкова С.В.<sup>3</sup>](#), [Тишков В.И.<sup>1,2,3</sup>](#)

<sup>1</sup>Институт Биохимии им. А.Н. Баха РАН, 119071 Москва

<sup>2</sup>Химический факультет МГУ им.М.В.Ломоносова, 119992 Москва

<sup>3</sup>ООО «Инновации и высокие технологии МГУ», 109559, Москва E-mail: nat.v.kom@gmail.com

Оксидаза D-аминокислот (DAAO, КФ 1.4.3.3) относится к классу FAD-содержащих оксидоредуктаз и катализирует окислительное дезаминирование D-аминокислот в соответствующие α-кетокислоты. Фермент играет исключительно важную роль в регуляции живой клетки и широко применяется на практике. Однако природные оксидазы D-аминокислот из всех изученных источников обладают рядом недостатков, например, невысокой температурной стабильностью и широким спектром субстратной специфичности, что затрудняет применение фермента на практике. Для получения TvDAAO с заданными свойствами применяется метод направленного мутагенеза.

Ранее в нашей лаборатории был клонирован ген оксидазы D-аминокислот из дрожжей *Trigonopsis variabilis*, и создана система экспрессии фермента в клетках *E.coli*. Рекombинантный фермент получен в растворимой и активной форме. Также в нашей лаборатории впервые в мире была определена структура TvDAAO, что позволяет проводить эксперименты по направленной инженерии свойств фермента.

Нами было выполнено выравнивание первичных последовательностей оксидаз D-аминокислот из различных источников. Также нами был проведен подробный анализ трехмерной структуры TvDAAO. В результате были выявлены перспективные положения для проведения направленного мутагенеза. В ходе дальнейшей работы были получены первые мутантные формы оксидазы D-аминокислот из дрожжей *T.variabilis*. Мутантные ферменты были экспрессированы в клетках *E.coli*. Изучение свойств полученных препаратов ферментов показало, что введенные аминокислотные замены привели к изменению профиля субстратной специфичности TvDAAO, причем с рядом D-аминокислот наблюдается улучшение кинетических параметров. Изучен механизм температурной инактивации полученных мутантных форм. Показано, что, как и в случае фермента дикого типа, температурная инактивация мутантных ферментов протекает по двухстадийному диссоциативному механизму.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 11-04-00959-а) и министерства науки и образования Российской Федерации (госконтракт 16.512.11.2253).



## P27 ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СКАНИРУЮЩЕЙ ЗОНДОВОЙ МИКРОСКОПИИ И НАНОИНДЕНТИРОВАНИЯ

[Кравчук К.С.<sup>1,2</sup>](#), [Науменко Ю.Н.<sup>3</sup>](#),  
[Усеинов А.С.<sup>1</sup>](#), [Усеинов С.С.<sup>1</sup>](#)

<sup>1</sup>Технологический институт сверхтвёрдых и новых углеродных материалов, 142190, Московская область, г. Троицк, ул. Центральная, 7а, e-mail: kskrav@gmail.com

<sup>2</sup>Национальный исследовательский технологический университет "МИСиС", г. Москва

<sup>3</sup>Московский физико-технический институт, г. Долгопрудный

В работе проведен обзор методов изучения физико-механических свойств материалов, используемых в медицине и биологии, в нанометровом масштабе. Для многих видов современных функциональных материалов медицинского назначения параметры рельефа поверхности и трибо-механические характеристики являются одними из основных показателей качества. Задача проводимого исследования заключается в распространении широко используемых в материаловедении и машиностроении методов контроля топографических и механических свойств изделий на область медицинских и биологических объектов. Переход к нанометровому масштабу области измерения обусловлен как миниатюризацией медицинских устройств, так и необходимостью минимизации разрушающего воздействия на исследуемый объект.

Измерения проводились на сканирующем нанотвердомере «НаноСкан-3D». Чувствительным элементом прибора является пьезорезонансный датчик-кантилевер камертонной конструкции с высокой изгибной жёсткостью консоли (порядка 20 кН/м). Особенность конструкции датчика позволяет реализовать в одном приборе сразу несколько методик: измерение рельефа поверхности в полуконтактном режиме сканирования, измерение механических свойств (твёрдости, модуля упругости Юнга и других) методами наноиндентирования, склерометрии и силовой спектроскопии.

### Тонкие плёнки

Исследовались шероховатость и механические свойства тонкослойных плёнок полимера N-изопрпилакриламида толщины от 100 нм до 5 мкм, нанесенных на стекло (Рис. 1). Ультратонкие плёнки готовили методом центрифугирования. Для нанесения покрытий толщиной в несколько мкм использовался метод высушивания. Данный полимер обладает свойством сверхабсорбента и используется в фармацевтике в системах выделения лекарственных средств.

### Зубная эмаль

Исследованы механические свойства зубной эмали интактных (группа I) и пораженных кариесом зубов (группа II) при максимальных глубинах индентирования до 1100 нм и 800 нм, соответственно. Изучались здоровые и кариозные зубы фронтальной группы. Получены плоские и трехмерные изображения рельефа и распределения упругих свойств по поверхности зубной эмали, отражающие весьма сложную архитектуру эмали и её нарушения при патологии. Показано, что заболевание кариесом снижает твердость и модуль упругости зубной эмали в 3-5 раз.

### Биопокртия металлических имплантов

В качестве биопокртия металлических имплантатов для стоматологии и ортопедии традиционно используется кальций-фосфатные покрытия гидроксипатита (ГА) –  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , который является основным минеральным

компонентом костной ткани. В настоящее время наиболее перспективными методами нанесения покрытий являются вакуумные ионно-плазменные методы. Основные направления исследований в области ионно-плазменного нанесения покрытий связаны с поиском оптимальных режимов осаждения пленок и путей улучшения их физико-механических и биомедицинских свойств. Исследована твердость, модуль упругости и морфология поверхности тонких покрытий, полученных ионно - плазменными методами в вакууме.

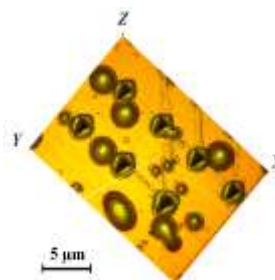


Рис.1. Изображение рельефа поверхности пленки N-изопрпилакриламида толщиной 5 мкм после индентирования.

## P28 ЭЛЕКТРОННЫЕ СПЕКТРЫ НАНОСТРУКТУРНЫХ КОМПЛЕКСОВ КОБАЛЬТА (III) С ДИТИОЛОМ

[Кудайбергенова Р.](#), [Дарменбаева А.](#), [Матеева С.](#),  
[Сугурбекова Г.](#)

ТарГУ им. М.Х.Дулати, Казахстан,  
gulnar-sugur@yandex.ru

Изучены электронные спектры водных растворов наноструктурных комплексов  $\text{Co(III)}$  с 2,3-димеркаптопропансульфонатом натрия (унитиол). Представляют интерес две интенсивные полосы в видимой части спектра, интерпретация которых проведена в рамках октаэдрической симметрии. Согласно квантово-химическим расчетам величины валентных углов между  $\text{Co(III)}$  и лигандами близки к 90°. Интерпретация электронного спектра комплекса  $[\text{Co(en)}_3]^{3+}$ , имеющего симметрию  $D_3$  рассматривается с позиций симметрии  $O_h$ .

Ион кобальта (III) имеет электронную конфигурацию  $[\text{Ar}]3d^6$ . Комплексы представляют собой низкоспиновые и диамагнитные с основным термом  $1A_g$ . В видимой области наблюдаются два перехода в состояния  $1T_{1g}$  и  $1T_{2g}$ , часто со слабыми низколежащими переходами на триплеты  $3T_{1g}$  и  $3T_{2g}$ . Разность энергий двух первых состояний практически не зависит от силы поля лигандов и составляет 12В. Энергия перехода  $1A_{1g} \rightarrow 1T_{1g}$  равна  $10Dq-C$ . Если принять, что обычно  $B \approx 4C$ , то энергии этих двух переходов позволяют определить значения энергии кристаллического поля  $10Dq$  и параметра электронного отталкивания  $B$ . Для свободного иона  $\text{Co(III)}$  значение  $B_0 = 1050 \text{ см}^{-1}$ .

В электронных спектрах всех синтезированных соединений наблюдаются две интенсивные полосы в области 370-440 нм и 490-550 нм, которые отнесены к переходам, приведенным в таблицах 1,2.





Таблица 1. Спектры поглощения и параметры химической связи (см<sup>-1</sup>) комплексов соединений кобальта (III).

Соединение	[Co(NH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> ] <sup>3+</sup>	[Co(en) <sub>3</sub> ] <sup>3+</sup>	[Co(HUn) <sub>3</sub> ] <sup>3+</sup>
Параметры			
<sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> T <sub>1g</sub>	21280 (470)	21890 (457)	18180 (550)
<sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> T <sub>2g</sub>	29140 (340)	29510 (338)	22730 (440)
B	678	635	380
10Dg	23990	24430	19700
β = B/B <sub>0</sub>	0,65	0,60	0,36
β <sup>0</sup> = B <sub>0</sub> -B/B <sub>0</sub> *100%	35%	39%	63%

Таблица 2. Спектры поглощения и параметры химической связи комплексных соединений кобальта (III).

Соединение	[Co(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> HUn]	[Co(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> HUn] <sub>2</sub>	[Co(en) <sub>2</sub> (HUn)]	[Co(en)(HUn) <sub>2</sub> ]
Параметры	+	-	+	-
<sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> T <sub>1g</sub>	20408 (490)	19230 (500)	20726 (482)	19680 (508)
<sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> T <sub>2g</sub>	27027 (370)	25000 (400)	27038 (370)	25020 (400)
B	551	480	526	445
10Dg	22610	21150	22830	21460
β = B/B <sub>0</sub>	0,53	0,46	0,50	0,42
β <sup>0</sup> = B <sub>0</sub> -B/B <sub>0</sub> *100%	47%	54%	50%	58%

По положениям этих переходов рассчитаны некоторые параметры кристаллического поля. Величина β (или β<sup>0</sup>) отражает уменьшение взаимного отталкивания d-электронов в комплексе, их делокализацию и в какой-то мере степень ковалентности связи M-L. В случае смешаннолигандных комплексов полученные параметры характеризуют усредненное поле лигандов. Проведены аналогичные расчеты для исходных комплексных солей [Co(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]Cl<sub>3</sub> и [Co(en)<sub>3</sub>]Cl<sub>3</sub> (таблица 1).

По мере замещения аммиака и этилендиамина молекулами унитиола в электронных спектрах наблюдается монотонное смещение максимумов полос поглощения в длинноволновую область. Унитиол создает более слабое поле лигандов, чем амины. Величина 10Dq унитиолатного комплекса меньше, чем у исходных комплексных соединений. В то же время наблюдается значительное уменьшение параметра B, свидетельствующее о повышении степени ковалентности связи M-S по сравнению с M-N. Смешаннолигандные соединения по всем параметрам занимают промежуточное положение между монолигандными.

Полученные результаты находятся в хорошем соответствии с вышеприведенными данными квантово-химических расчетов, согласно которым при замещении молекул аммиака и этилендиамина унитиолом происходит существенное уменьшение заряда на центральном атоме и повышается степень ковалентности координационной связи.

Таким образом, проведен анализ электронных спектров поглощения синтезированных комплексных соединений кобальта (III), рассчитаны параметры кристаллического поля и установлено, что унитиол создает более слабое поле по сравнению с аминами.

## P29 МИКРОКАПСУЛИРОВАННЫЕ МУЛЬТИКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СФЕРОИДЫ В ИЗУЧЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛИПОСОМ С ЛИПОФИЛЬНЫМ ПРОЛЕКАРСТВОМ МЕТОТРЕКСАТА

Наталья Кузнецова\*, Анна Привалова\*, Елена Водовозова, Елена Марквичева

Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Российская академия наук, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, 117997, Москва, natalia@lipids.ibch.ru

\*- Оба автора внесли равный вклад в работу.

Мультиклеточные опухолевые сфероиды (МОС) широко используются в качестве трехмерных (3D) клеточных моделей *in vitro*, а также являются перспективным инструментом для исследования новых лекарственных препаратов и методов терапии. Технология микрокапсулирования клеточных структур позволяет получать химически и пространственно упорядоченные сети компонентов микроокружения клеток и взаимодействий клеток как между собой, так и с компонентами внеклеточного матрикса. В условиях *in vivo* именно такие сети определяют процессы дифференциации, пролиферации и функционирования клеток. Более точное воспроизведение условий *in vivo* в МОС по сравнению с упрощенной 2D-моделью позволяет сократить число испытаний на животных при разработке и тестировании новых лекарственных препаратов.

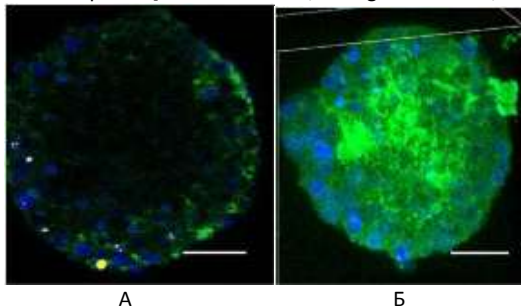
Ранее авторы сообщили о модели на основе МОС для изучения *in vitro* эффективности фотодинамической терапии [Zaytseva-Zotova et al, J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2011]. МОС формируются путем выращивания опухолевых клеток в биосовместимых альгинат-хитозановых микрокапсулах. Технология микрокапсулирования позволяет регулировать размер сфероидов, проста в исполнении, легко масштабируется; возможно совместное культивирование разных типов клеток внутри капсул. Трехмерные модели на основе МОС представляют непосредственный интерес для исследования лекарственных препаратов, доставляемых в клетки с помощью наноразмерных систем. В данной работе МОС использованы в качестве 3D-модели для оценки цитотоксичности липосом, нагруженных липофильным производным противоопухолевого препарата метотрексата (MTX).

Липосомы на основе природных фосфолипидов состава фосфатидилхолин—фосфатидилинозит—1,2-диолеилглицеридный конъюгат метотрексата (MTX-DOG), 8 : 1 : 1, размера ~100 нм использовали в экспериментах по определению цитотоксичности. Клетки аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7 в монослое или МОС инкубировали в среде RPMI-1640 с 10% сыворотки в присутствии липосом с MTX-DOG, жизнеспособность клеток определяли по окрашиванию трипановым синим. С помощью флуоресцентномеченых липосом диаметра 50, 100, 200, 400 и 800 нм из (DPPC)—BODIPY-PC\*, 9.99 : 0.01 (1 мг/мл по липидам) исследовали проникновение липосом через полиэлектролитную оболочку сфероидов и вглубь клеточных агрегатов. По окончании инкубации с липосомами МОС промывали буфером и гомогенизировали, количество BODIPY-PC в хлороформ-метанольных экстрактах гомогенизаторов определяли по флуоресценции (lex 480 нм, лет max 505 нм). Проникновение липосом в сфероиды наблюдали с помощью лазерной сканирующей





конфокальной микроскопии (рисунок) на мультимодальном инвертированном микроскопе Nikon TE2000 (Япония). Образцы липосом во всех случаях готовили методом экструзии суспензий липидов через поликарбонатные мембранные фильтры с калиброванным размером пор как описано ранее [Kuznetsova et al, J Drug Del Sci Tech, 2009].



Лазерная сканирующая конфокальная микроскопия МОС после инкубации с BODIPY-мечеными липосомами (зеленый цвет) в течение (А) 15 мин и (Б) 2 ч. Ядра клеток окрашены DAPI (синий цвет). Масштабная линейка соответствует 50 мкм.

По сравнению с клеточной культурой в монослое выживаемость клеток в МОС в присутствии липосом (1000 нМ по МТХ) была в 1.4 раза выше, то есть МОС менее чувствительны к исследуемым липосомальным препаратам. Примечательно, что оболочка МОС оказалась одинаково проницаема для «жестких» DPPC липосом разных размеров: в экстрактах гомогенизатов клеток обнаруживалось 8–14% от добавленного в составе липосом флуоресцентного зонда в независимости от их размеров. Полученные данные позволяют предполагать наличие механизма активного транспорта липидных молекул внутрь сфероидов, например, в комплексе с белковыми компонентами клеточной среды.

Таким образом, микрокапсулированные МОС являются перспективной *in vitro* моделью для исследования цитотоксичности и механизмов транспорта новых наноразмерных систем доставки противоопухолевых препаратов.

\* - BODIPY-PC, 1-пальмитоил-2-[ω-(4,4-дифтор-1,3,5,7-тетраметил-4-бора-3α,4α-диазо-5-индацен-8-ил)-гептаноил]-sn-глицеро-3-фосфохолин [Болдырев и Молотковский, Биоорг Хим, 2006]

## **Р30** ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ CYP450: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОЙ, БЕЗОПАСНОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ.

Кукес И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый МГМУ им И.М. Сеченова, г. Москва, 119991, ул. Трубецкая д.8, стр. 2, [ilyakukes@gmail.com](mailto:ilyakukes@gmail.com)

**ВВЕДЕНИЕ.** Сегодня у врача, при назначении медикаментозного лечения, существуют 3 серьезные проблемы: эффективность лечения (эффективность лечения в среднем не более 60%<sup>1</sup>), безопасность лечения (106000 пациентов в США умерли от побочных эффектов ЛС в 1998 году<sup>2</sup>) и экономическая составляющая лечения (издержки на побочные эффекты от лекарств в США около 12 млрд. \$ в год<sup>3</sup>). Важнейшую роль в решении этих проблем может

сыграть изучение активности цитохрома Р 450 (CYP450), участвующего в метаболизме более 50% всех лекарственных средств (ЛС).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В настоящее время самыми перспективными методами оценки активности CYP450 являются электрохимические подходы, для исследования фермент-субстратных взаимодействий вследствие высокой чувствительности. Электрохимические системы на основе цитохромов Р450 не требуют дорогостоящих кофакторов - доноров электронов, таких как NADH или NADPH. Электроанализ также не требует присутствия белков - партнеров: цитохром Р450 редуктазы, цитохрома в5. Особенностью электрохимических сенсоров на основе цитохромов Р450 является использование наноструктурированных электродов (наноструктурированных электродов) для повышения чувствительности анализа.

Электрохимический биосенсор на основе CYP2B4 был предложен для определения фенобарбитала (достигнутый  $PrO=0.289$   $\mu$ M) - первого поколения противоконвульсионного ЛС при эпилепсии, который является субстратом цитохрома Р450. Для разработки алгоритма поиска потенциальных субстратов и ингибиторов цитохромов Р450 нами были исследованы различные электрохимические методы. Наноструктурированные золотыми наночастицами электроды с иммобилизованными цитохромами Р450 2B4, 1A2, 3A4, 11A1 (P450sc), P450 51b1 (CYP51) были исследованы в присутствии субстратов и (или) ингибиторов этих форм. Для исследования электроаналитических характеристик использовали вольтамперные отклики электродов, регистрируемые с помощью цикловольтамперометрии и вольтамперического анализа (квадратно-волновой и дифференциальной импульсной вольтамперометрии). Субстраты соответствующих форм цитохромов Р450 вызывают существенное повышение каталитического тока при контролируемом напряжении, а ингибиторы не изменяют или снижают максимальные амплитуды токов<sup>4</sup>. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Использование электрохимических методов в сочетании с нанотехнологиями позволяет миниатюризировать электроды и измерительные устройства для потенциального применения в качестве «лаборатории на чипе» (laboratory-on-a-chip type devices), микроаррэев и профилактических биосенсоров (point-of-care biosensors).

**ВЫВОДЫ.** Дальнейшее развитие методов высокопроизводительного поиска потенциальных субстратов и ингибиторов цитохромов Р450 связано с миниатюризацией и автоматизацией процессов, уменьшению расхода реагентов, времени анализа, стадий анализа, что в свою очередь, ведет к снижению стоимости исследования. Проведение электрохимического анализа клинических образцов плазмы крови пациентов с помощью цитохром Р450-электродов в качестве измерительных инструментов позволит получить информацию об уровне лекарственных препаратов при лечении, подборе препаратов и исследовании в области персонализированной медицины.

### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. ВОЗ, 2006 год; National Institute on Drug Abuse (U.S. Department of Health and Human Services), July 2006.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA . 1998 Apr 15;279(15):1200-5.
3. Drug giant accused of false claims. MSNBC News. July 11, 2003. Accessed December 17, 2003
4. Шумянцева В.В., Супрун Е.В., Булко Т.В., Добрынина О.В., Арчаков А.И. (2010) Биомедицинская химия, 56, 55-71]



## **Р31** БИОАКТИВНЫЕ ФОСФАТЫ КАЛЬЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

**Лазебная М.А., Колобов Ю.Р., Кузьмина Е.А., Волковняк Н.Н., Колобова Е.Г., Гребцова Е.А.**

НОИИЦ «Наноструктурные материалы и нанотехнологии» ФГАОУ «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»  
lazebnaya@bsu.edu.ru

Материалы на основе фосфатов кальция занимают ведущее место среди материалов для медицинского протезирования, регенерации костной ткани, а также как компоненты стоматологических препаратов. В настоящее время акцент делается на повышении биоактивности этих материалов, что возможно в результате комплексной реализации трех взаимосвязанных подходов:

1. Увеличение их удельной поверхности и проникающей способности при уменьшении размеров кристаллитов;
2. Изменение кристаллохимической структуры фосфатов кальция в результате модифицирования биосовместимыми ионами;
3. Создание композитных материалов с различным соотношением биорезорбируемая/биорезистивная фаза.

Реализации на практике указанных предпосылок повышения биологической активности фосфатов кальция может привести к сокращению сроков реабилитации пациентов в постоперационный период. В наших исследованиях отражены все три рассмотренных подхода.

На основе разработанного ранее способа [1] получения наноразмерного гидроксиапатита был разработана опытно-промышленная технология [2] и установка синтеза для получения продукта с высокой степенью дисперсности. Способ позволяет получать продукт синтеза в виде водной или спиртовой суспензии, коллоидных растворов, пасты, порошка, гранул, где агломераты кристаллов гидроксиапатита сохраняют наноразмеры (по длине 70-150 нм, по ширине 5-30 нм). Удельная поверхность порошка гидроксиапатита, полученного в соответствии с данной технологией, составляет не менее 120 м<sup>2</sup>/г.

Для получения модифицированного продукта была разработана методика синтеза наноразмерного кремний-замещенного гидроксиапатита Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6-x</sub>(SiO<sub>4</sub>)<sub>x</sub>(OH)<sub>2-x</sub> (Si<sub>x</sub>-ГАП), где x=0.1-1.5, размеры кристаллитов в водной суспензии также не превосходят 100 нм в длину и 20 нм в ширину. Удельная поверхность такого материалы достигает 210 м<sup>2</sup>/г.

Создание бифазных композитных материалов ГАП+β-ТКФ различного фракционного состава могут использоваться для пескоструйной обработки имплантатов; профилактической обработки поверхности эмали зуба по методике Air Flow.

Важным применением суспензий наноразмерного гидроксиапатита является использование их как компонента электролитов для формирования пористых кальций-фосфатных покрытий на титане и его сплавах методом микродугового оксидирования [3, 4, 5]. Такие композиты обеспечивают как необходимый уровень механических свойств имплантата, так и повышенную биоактивность за счет химического состава покрытия (фосфаты кальция, смешанные оксиды кальция, титана и др.) и пористости (диаметры открытых пор от 2 до 50 мкм в зависимости от состава электролита).

Таким образом, в наших исследованиях реализуются все три рассмотренных подхода для повышения биоактивных

свойств материалов на основе фосфатов кальция для медицинского использования.

1 Патент 2342319 RU Способ формирования наноразмерного гидроксиапатита / Волковняк Н.Н., Иванов М.Б., Колобов Ю.Р., Бузов А.А., Чувев В.П.- дата приоритета 14.08.2007; опубл. 30.07.2008

2 НОУ-ХАУ Регистрация №3 от 18.12.2009 Опытная промышленная установка для синтеза нанокристаллического гидроксиапатита

3 Колобов Ю.Р., Дручина О.А., Иванов М.Б., Сирота В.В., Лазебная М.А. и др. Формирование пористых комбинированных биоактивных покрытий на титановых сплавах ВТ6 и ВТ16 методом микродугового оксидирования // *Нано- и микросистемная техника*. - 2009. - №2. - С. 48-53

4 Храмов Г.В., Лазебная М.А., Колобов Ю.Р. и др. Структурно-фазовые состояния микродуговых биоактивных покрытий на наноструктурированном титане», «Научные ведомости БелГУ. Серия Математика. Физика», принято к печати №17 (112), вып.24, 2011 г.

5 Иванов М.Б., Лазебная М.А., Колобов Ю.Р., Храмов Г.В., Волковняк Н.Н., Колобова Е.Г. Исследование коррозионной стойкости микродуговых кальций- фосфатных покрытий на титане в 1-0 в биологических средах/ «Нано и микросистемная техника». - 2011. - №4

## **Р32** ИССЛЕДОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ОБОЛОЧКИ ВОКРУГ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ ПРИ ИХ ИНКУБАЦИИ С ПЛАЗМОЙ И ВЛИЯНИЯ ТАКИХ ЧАСТИЦ НА ФУНКЦИИ КЛЕТОК ТРАВИ

**Асейчев А.В.<sup>2</sup>, Бекман Э.М.<sup>2</sup>, Скотникова О.И.<sup>2</sup>, Азизова О.А.<sup>2</sup>, Творогова С.А.<sup>1</sup>, Левин А.Д.<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>ФГУП «ВНИИОФИ», г. Москва, 119361, ул. Озёрная, 46, ad\_levin@mail.ru

<sup>2</sup>ФГУ «НИИ ФХМ» ФМБА России, г. Москва

В настоящее время золотые наночастицы (НЧ) рассматриваются как перспективные носители для адресной доставки лекарств, а также в качестве основы препаратов для фотодинамической терапии. Поэтому актуальной является задача изучения различных эффектов, связанных с воздействием этих частиц на организм. Следует отметить, что биологическая активность НЧ по отношению к клеткам и тканям организма во многом определяется их оболочкой, и, в частности, оболочкой из белков и липидов плазмы, формирующейся вокруг них при попадании НЧ в кровь.

В рамках данной работы изучались: 1) динамика изменения размера НЧ при их инкубации в разбавленной (3 и 6%-ной) плазме и определении времени, необходимого для его стабилизации. 2) влияние на АДФ-индуцированную агрегацию (АДФ-АГ) тромбоцитов (ТЦ) НЧ с прединкубацией в плазме крови и без неё. 3) влияние НЧ золота на гемолиз и агрегацию эритроцитов (ЭЦ). 3) биологическое действие НЧ золота на функции ЭЦ in vitro.

**Материалы и методы исследования.** В работе использовали золотые НЧ (British Biocell International, Великобритания) с диаметром 30 и 60 нм, цитратную кровь здоровых доноров, фильтры для плазмы 0,2 мкм (Millipore, США), реактивы фирмы Sigma (США). Измерение размера НЧ проводили методом динамического рассеяния света с помощью анализатора Zetasizer Nano ZS (Malvern, Великобритания), при угле рассеяния 173. Измерение агрегации ТЦ и ЭЦ проводили на двухканальном агрегометре



Биола ЛА-230 (Биола, Россия). Исследование агрегации ТЦ проводили через 5 и 30 минут после добавления НЧ к ТЦ. Измерение проводили при концентрации АДФ 2 и 5 мкМ.

**Результаты и их обсуждение.** 1) Зависимость от времени гидродинамического диаметра  $D_H$  золотых наночастиц с номинальным диаметром 30 нм в 3% плазме приведена на рис.1. Видно, что в течение первых 15-20 минут после помещения наночастиц в плазму  $D_H$  возрастает примерно в 1,5 раза, с 40 до 60 нм. Наиболее вероятной причиной такого возрастания является образование оболочки вокруг золотой НЧ.

2) Для исследований агрегации ТЦ и ЭЦ были использованы как НЧ, предварительно инкубированные в 3%-ной плазме в течение 20 мин, так и исходные НЧ (без предварительной инкубации). Для прединкубированных НЧ диаметрами 30 и 60 нм, установлен эффект снижения АДФ-АГ, зависящий от дозы частиц и времени инкубации НЧ с ТЦ. Эффект снижения АДФ-АГ более выражен при концентрации 2 мкМ АДФ. Показано, что добавление НЧ диаметром 60 нм к ТЦ в концентрации 5 мкМ и 40 мкМ (по золоту) и инкубация с ТЦ в течение 30 мин вызывают снижение АДФ-АГ, соответственно, на 10% и в 2,5 раза по сравнению с контрольной пробой, в которую НЧ не добавлялись.

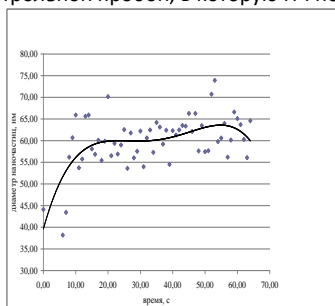


Рис.1

Для сравнения: при инкубации НЧ с ТЦ в течение 5 минут аналогичное снижение составляет 3% и 30%. Для НЧ диаметром 30 нм также показано снижение агрегации тромбоцитов, но в меньшей степени. В тоже время изучение АДФ-АГ при добавлении исходных НЧ диаметром 30 нм обнаружило дозо-зависимую активацию ТЦ. Примечательно, что наиболее выраженный эффект активации АДФ-АГ наблюдался при 5 мкМ АДФ и достигал максимума при инкубации НЧ с ТЦ в течение 30 минут.

3) Исследование агрегации ЭЦ, индуцированных молочной кислотой, в присутствии НЧ показало, что НЧ диаметром 60 нм не оказывают влияния на этот процесс, а НЧ диаметром 30 нм обнаруживают тенденцию к снижению агрегации ЭЦ.

4) Изучение влияния НЧ на гемолиз ЭЦ показало, что степень осмотического и свободно-радикального гемолиза не зависит от присутствия НЧ в инкубационной среде.

**Выводы:** 1). При инкубации золотых НЧ 30 нм с 3%-ной и 6%-ной плазмой происходит зависимое от времени увеличение размера НЧ, что, по-видимому, связано с формированием вокруг НЧ оболочки из компонентов плазмы. Оптимальным для экспериментов с клетками является время инкубации - 20 мин. 2). Прединкубированные с плазмой НЧ не влияют на гемолиз и не усиливают агрегацию ЭЦ. 3). Добавление прединкубированных НЧ золота 30 и 60 нм к ТЦ в отличие от исходных НЧ приводят к снижению АДФ-АГ.

Таким образом, наши наблюдения указывают на относительную биобезопасность применения НЧ золота, предварительно обработанных плазмой, в качестве средств для доставки лекарств и средств диагностики, а также препаратов для фотодинамической терапии.

## Р33 СИНТЕЗ ПРИВИТОГО СОПОЛИМЕРА ХИТОЗАНА С ПОЛИВИНИЛОВЫМ СПИРТОМ, ПОЛУЧЕННОГО ТВЁРДОФАЗНЫМ МЕТОДОМ И НАНОВОЛОКНИСТЫЙ МАТЕРИАЛ НА ЕГО ОСНОВЕ

Леснякова Л.В.<sup>1</sup>, Сони́на А.Н.<sup>1</sup>, Чернышенко А.О.<sup>2</sup>, Аكو́пова Т.А.<sup>2</sup>, Вихорева Г.А.<sup>1</sup>, Зеленецкий А.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный текстильный университет им. А.Н.Косыгина, Россия, Москва, 117091, ул. Малая Калужская, д.1, kolaevalv@gmail.com

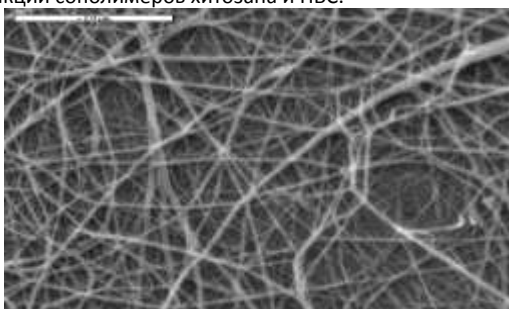
<sup>2</sup> Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С.Ениколопова РАН, Россия, Москва, 117393, ул. Профсоюзная, д.70

Развитие мировой экономики во многом связывают с достижениями и перспективами нанотехнологий, обеспечивающих создание материалов и систем с рекордными количественными или принципиально новыми качественными характеристиками. Одной из таких технологий является процесс электроформования полимерных волокнистых материалов, отличающийся от других способов формования, возможностью получения супертонких (наноразмерных) волокон. В настоящее время описаны процессы электроформования нановолокон из поливинилхлорида, поливинилового спирта, полиэтиленоксида, поликапролактона и др. Несмотря на то, что на протяжении последних нескольких лет число статей, посвященных электроформованию, удваивается каждый год, процесс еще не нашел достаточного теоретического и экспериментального обоснования. Для его промышленного освоения необходимо проводить интенсивные исследования, используя, в том числе, хитозансодержащие материалы, перспективные для биомедицинского применения. Инновационно привлекательными являются также безрастворные технологии, в том числе технологии полимерных смесей и нанокompозитов, преимуществами которых являются улучшенные экологические и экономические показатели и высокая эффективность при модифицировании природных полимеров целлюлозы и хитина, не растворяющихся в доступных растворителях. Протекание реакций в твердых смесях, в том числе модифицирование полимеров в условиях совместного воздействия давления и сдвига, обусловлено снятием диффузионных ограничений подвижности цепей и реагирующих групп в результате пластического течения реакционной смеси [1]. Показанная ранее возможность твердофазного дезацетилирования хитина и поливинилацетата и получения, соответственно, хитозана и поливинилового спирта (ПВС) [1,2] и установленные закономерности протекания указанных процессов, позволили предположить, что для твердофазного получения привитых сополимеров хитозана и ПВС целесообразно на первой стадии проводить дезацетилирование хитина при 180 °С воздействием 4-5 моль едкого натра на моно-моль хитина, а затем к полученной реакционной массе добавлять поливинилацетат и повторно экструдировать смесь при 60 °С. Очистку продукта проводили экстракцией смесью этилацетат – спирт – вода и электродиализом до полного обессоливания. Доказательством образования сополимера является поведение полимерной системы в растворе, при этом в изучаемой системе фракции, обогащенные хитозаном, растворяются в кислых водных средах с  $pH \leq 4$  (98 мас % хитозана) или холодной воде (50 мас % хитозана), а фракции с большим содержанием ПВС (85 мас %) растворяются в



горячей воде. Кроме того, факт прививки подтвержден данными спектроскопических исследований фракций (ИК-, ЯМР-спектроскопия), в том числе после их дополнительного разделения на катионите. Растворимость полученных сополимеров в воде при нейтральных значениях pH в отсутствие протонирования его аминогрупп расширяет возможности использования данных производных хитозана в биомедицинских областях, а возможность получения достаточно концентрированных (10-15 %-ных) растворов позволяет переработать их в нановолокнистый материал методом электроформования [3].

Формование проводили на установке Nanospider фирмы ELMARCO при влажности воздуха 40 %, температуре 20°C и напряжении электрического поля 35 - 45 кВ. Выбранные условия позволили выйти на стабильный режим струеобразования и электроформования нановолокон (см. рисунок) с диаметром 50-100 нм для обеих водорастворимых фракций сополимеров хитозана и ПВС.



Список литературы:

1. Акопова Т.А., Роговина С.З., Вихорева Г.А., Зеленецкий С.Н., Гальбрайт Л.С., Ениколопан Н.С. // Высокомолек. соед. Сер. Б.1991. Т. 33. № 10. С. 735.
2. Леснякова Л.В. //Пластмассы (в печати).
3. Сони́на А.Н., Успенский С.А., Вихорева Г.А., Гальбрайт Л.С. и др.// Химические волокна. 2010. №6. С.11-17

## Р34 ФЕРМЕНТАТИВНОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ МИКРОЧАСТИЦ С ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНОЙ ОБОЛОЧКОЙ ИЗ ПОЛИПЕПТИДОВ

[Марченко И.В.](#)<sup>1,2</sup>, [Ященок А.М.](#)<sup>3,4</sup>, [Бородин Т.Н.](#)<sup>1</sup>, [Букреева Т.В.](#)<sup>1,2</sup>, [Плотников Г.С.](#)<sup>5</sup>, [Скиртач А.Г.](#)<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Учреждение Российской академии наук Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова, Москва, 119333, Ленинский пр. 59, iramarchenko85@mail.ru

<sup>2</sup> Национальный исследовательский центр Курчатовский институт, Москва

<sup>3</sup> Саратовский государственный университет, факультет нано- и биомедицинских технологий, Саратов

<sup>4</sup> Институт Макса Планка коллоидов и исследования поверхностей, Гольм, Германия

<sup>5</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

Полиэлектролитные капсулы, формируемые поочередной адсорбцией противоположно заряженных полиэлектролитов на коллоидные частицы, перспективны для применения в качестве микрореакторов, микроконтейнеров и сенсоров [1]. Многокомпонентные капсулы, т.е. несколько капсул, соединенных между собой, могут применяться для одновременной доставки нескольких

веществ, а также в качестве сенсоров, когда в одном носителе объединены капсулы с сенсорами на разные вещества [2]. Для применений таких капсул в качестве внутриклеточных сенсоров важно отделять друг от друга части многокомпонентной капсулы. В данной работе для такого отделения было предложено расщеплять биоразлагаемую оболочку из полипептидов под действием фермента.

Были получены многокомпонентные частицы, сформированные из микрочастиц диоксида кремния с диаметрами 4.8 и 0.58 мкм, покрытых полиэлектролитной оболочкой, полученной чередующейся адсорбцией противоположно заряженных полиионов [3]. Внутренняя часть оболочки была образована из синтетических полиэлектролитов, а наружная – из биоразлагаемых полипептидов (рис. 1а). Внешние частицы адсорбировали на внутренние за счет электростатического взаимодействия противоположно заряженных наружных полиэлектролитных слоев.

Для разделения частиц их подвергали воздействию проназы. Полное отделение внешних частиц от внутренних наблюдалось через 30 минут инкубации в растворе фермента (рис. 1б).

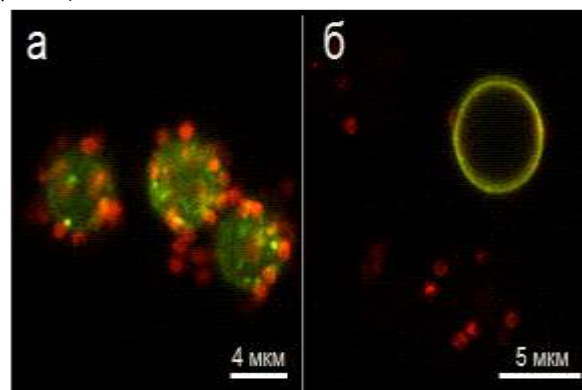


Рис. 1. Изображения многокомпонентных капсул до (а) и после (б) воздействия фермента (конфокальная сканирующая флуоресцентная микроскопия).

Для изучения скорости разрушения оболочки были получены полые капсулы, состоящие из полипептидов, которые затем инкубировали в растворе проназы. Было показано, что время разрушения оболочки ферментом можно контролировать числом полиэлектролитных слоев и концентрацией фермента.

Литература.

1. De Geest B.G., De Koker S., Sukhorukov G.B. и др. Polyelectrolyte microcapsules for biomedical applications. //Soft Matter, 2009, 5, 2, 282.

2. Delcea M., Yashchenok A., Videnova K., Kreft O., Mohwald H., Skirtach A.G. Multicompartmental Micro- and Nanocapsules: Hierarchy and Applications in Biosciences //Macromol. Biosci., 2010, 10, 465.

3. Sukhorukov, G.B., Donath, E., Davis, S. и др. Stepwise polyelectrolyte assembly on particle surfaces: a novel approach to colloid design. //Polym. Adv. Technol., 1998, 9, 759





## **P35** АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА НАНОЛЕКАРСТВ И ПРОБЛЕМЫ ЕЕ ВНЕДРЕНИЯ

Матченко Е.А.

Государственный университет управления, г. Москва, Рязанский пр., д. 99, [elens2001@mail.ru](mailto:elens2001@mail.ru)

Наномедицина есть не что иное, как применение наноразработок в медицинской сфере воздействия на человека. Адресная доставка лекарств к пораженным участкам тела пациента, являясь пока еще не до конца изученной, но весьма перспективной разработкой для ее дальнейшего развития и внедрения в здравоохранение.

Стоит заметить, что именно применение нанотехнологий в медицинском секторе вызывает массу сопротивлений со стороны, как научных круг, так и государственных органов. Причины тому следующие: исследователи ставят во главу угла безопасность человека при неимении достаточного количества средств для проведения полноценных клинических испытаний, которые в свою очередь не спешат финансировать ни государственный аппарат из-за опасения понижения уровня государственного бюджета и нахождения проверенных, хотя и устаревших мест приложения капитала, ни частные предприниматели, опасаящиеся недополучить прибыль дотировать столь рискованное предприятие.

Проблема недофинансирования испытаний на наноуровне не единственная. Отметим еще и нежелание вводить инновации из-за обреченности, таким образом, предыдущих разработок, от которых получаются колоссальные прибыли.

Следующим стопором прогресса в медицине является позиция многих развитых стран с точки зрения стратегии динамического намерения. То есть страны не идут на осознанный риск с целью перенимания только лишь положительного опыта у стран-первопроходцев.

Касательно Российской Федерации можно с уверенностью констатировать, что исходя из научных заделов, имеющихся в стране, было бы возможно избрать стратегию научно-технического лидерства в данном сегменте при условии интеграции усилий различных заинтересованных институтов, таких как государство, венчурные фонды, производство, наука, образование в одну инновационную систему. На данный период времени, к сожалению, процесс развития нанотехнологий в России происходит медленными темпами.

### КОНКУРЕНТНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ОРГАНИЗАЦИЙ НАНОИНДУСТРИИ РФ



## **P36** АГРЕГАТИВНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ НАНОКОМПОЗИТОВ Fe@C

Минин А.С.<sup>1</sup>, Бызов И.В.<sup>2</sup>, Ермаков А.Е.<sup>2</sup>, Уймин М.А.<sup>2</sup>, Мысик А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГОУВПО УГМА Росздрава России, г.Екатеринбург, 620028, ул. Репина 3,

<sup>2</sup> Институт физики металлов УрО РАН, г.Екатеринбург,

E-mail: calamatica@gmail.com

Наноккомпозит Fe@C получен газофазным методом [1] и является перспективным наноматериалом для биомедицинского применения [2]. Наночастицы представляют собой структуру-ядро(железо)/оболочка(углерод). Этот наноматериал является ферромагнитным и обладает большей коррозионной устойчивостью, чем чистое железо и его оксиды.

Одно из планируемых применений для этого наноккомпозита – использование его в качестве таргетного диагностического мультимодального агента, который предполагается вводить в живой организм системно. По данным электронной микроскопии диаметр полученных частиц находится в пределах 10-20 нм, этот размер достаточен для того, чтобы частицы циркулировали в кровотоке, однако при помещении частиц в водные растворы выяснилось, что частицы агрегативно неустойчивы и образуют крупные агрегаты, видимые невооруженным глазом, что недопустимо согласно требованиям Минздрава РФ [3]. Таким образом, при работе с наноккомпозитом Fe@C большое внимание следует уделять его агрегативной устойчивости.

Наиболее распространенными методами стабилизации наночастиц является применение поверхности активных веществ (ПАВ), или же создание на поверхности частиц сильного (положительного или отрицательного) дзета-потенциала. В нашей работе были рассмотрены оба варианта стабилизации.

В качестве стабилизирующего ПАВ был выбран DSPE-PEG2000 (Lipoid GmbH, Germany), который является биосовместимым и обеспечивает высокую стабильность дисперсных систем [4]. При использовании этого ПАВ средний размер агрегатов фиксировавшихся в дисперсии находится в районе 100-150 нм (измерение проводилось методом DLS на приборе Zetasaizer Nano-ZS). При центрифугировании и длительной ультразвуковой обработке удалось добиться среднего размера около 50 нм.

Для придания поверхности определённого заряда применялась функционализация поверхности с использованием арил-диазониевых соединений.

В результате были получены наноккомпозиты, содержащие на поверхности карбокси-группу или амино-группу. Дзета потенциалы соответственно составили -40 мВ и +35 мВ. Средний размер частиц стабилизированных посредством ковалентной модификации не превышает 150 нм.

Таким образом, в ходе работы были разработаны различные методы повышения агрегативной устойчивости наночастиц Fe@C, которые можно использовать для приготовления дисперсий, пригодных для системного введения в живой организм.

*Выражаем глубокую признательность фонду РФФИ за финансовую поддержку (Грант № 10-02-00323а).*





#### Литература:

1. E. Ermakov, M. A. Uimin, et al., The Synthesis, Structure, and Properties of Carbon-Containing Nanocomposites Based on Nickel, Palladium, and Iron. Russian Journal of Physical Chemistry A, 2009, Vol. 83, No. 7, pp. 1187–1193.
2. Q. A. Pankhurst et al. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. 2003 J. Phys. D: Appl. Phys. 70
3. Приказ Роспотребнадзора от 12.10.2007 № 280 “Оценка безопасности наноматериалов”
4. V. Budker, V. Gurevich, J.E. Hagstrom, F. Bortzov & J.A. Wolff, Nature Biotechnology 14, 760 - 764 1996

## Р37 ПОДВОДНЫЕ КАМНИ ЭКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ НАНОМАТЕРИАЛОВ

Моргалёв Ю.Н.<sup>1,2</sup>, Гостева И.А.<sup>1</sup>, Моргалёв С.Ю.<sup>1</sup>,  
Капитонова Е.Е.<sup>1</sup>, Моргалёва Т.Г.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Центр «Биотест-Нано», Томский государственный университет, morgalev@tsu.ru

<sup>2</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск

В Центре «Биотест-Нано» (аттестат аккредитации РОСС RU.0001.22НН07 от 16.02.2010) исследована чувствительность 33 видов тест-организмов различных систематических групп в составе 740 тест-систем к разным видам техногенных наночастиц (платина, никель, оксиды металлов, карбид и нитрид кремния, нанотрубки, поликомпонентные и наноструктурированные наноматериалы) в широком диапазоне концентраций и размеров. Анализировали биоэффекты водных дисперсных систем наночастиц (ДС НЧ). Наиболее выраженные токсические эффекты ДС НЧ проявлялись в диапазоне концентраций, близком к таковому в природной среде (1,0 – 0,00001 мг/л). Одним из критериев отбора тест-организмов являлось их наличие в составе пищевых цепей агро- и акватехнологий производства пищевых продуктов. Введение наночастиц в состав культивационных сред в большинстве случаев не приводило к гибели тест-организмов, но вызывало серьезные нарушения их физиологических функций и поведения: разнонаправленное изменение скорости роста колоний и метаболизма нескольких видов почвенных бактерий (род *Pseudomonas* и род *Bacillus*), изменение кинетических параметров роста и подавление спороношения почвенных грибов (род *Trichoderma*, несколько видов), изменение скорости прироста массы хлореллы *Chlorella vulgaris* В., нарушение биосинтеза хлорофиллов а, b и каротиноидов у разных видов высших растений (ряски *Lemna minor*, фасоли *Phaseolus vulgaris* и пшеницы *Triticum aestivum*), повышение содержания амарантина в тканях амаранта *Amaranthus cruentus*, изменение энергии прорастания семян сельскохозяйственных растений (овса *Avena sativa*, пшеницы *Triticum aestivum*, томата *Lycopersicon esculentum*, ячменя *Hordeum vulgare*, фасоли *Phaseolus vulgaris* и редьки *Raphanus sativus*), негативный хемотаксис инфузорий *Paramecium caudatum*, падение трофической активности и плодовитости вислоурых рачков дафний *Daphnia magna* и цериодафний *Ceriodaphnia affinis*, изменение скорости развития рыб *Danio Rerio* и *Cyprinus carpio*.

Анализ результатов выявил ряд особенностей проявления биоэффектов НЧ.

1) Отсутствие монотонной зависимости проявления токсических свойств наноматериалов от их концентрации в

среде обитания тест-организмов (максимальная выраженность биоэффектов в диапазонах концентраций 1,0-10,0 мг/л и 0,001-0,00001 мг/л). Данная закономерность может быть связана с различными расстояниями между наночастицами в создаваемых дисперсных системах и с их разной биодоступностью в связи с процессами агрегации и седиментационной элиминации.

2) Нелинейную связь выраженности биоэффектов со степенью дисперсности, что может быть обусловлено активацией разных механизмов проникновения наночастиц в биообъект.

3) Относительное сохранение химической специфичности действия веществ в наносостоянии, связанное с повышенным образованием ионных форм в нанодисперсиях.

4) Зависимость тест-реакций от способа формирования тест-систем.

5) Видо- и органоспецифичность проявления биоэффектов НЧ.

Отсутствие единой методологии приводит к неоднозначности интерпретации результатов биотестирования экологической опасности/безопасности наноматериалов:

1. Различия в технологии пробоподготовки

а) Концентрации ДС НЧ в тест-системах без учета возможности существования в природных условиях

б) Интенсивность и длительность диспергирования

в) Стабилизация ДС НЧ и оценка эффективной концентрации за время анализа

2. Различия в проведении биотестирования

а) Состав ансамбля тест-организмов

б) Используемые тест-реакции

в) Процедуры биотестирования

3. Различия в оценке результатов

а) Различия токсикологической и экотоксикологической значимости регистрируемых тест-реакций

б) Разные системы и шкалы оценки биобезопасности (Санэпиднадзор, Минприроды, OECD и др.)

Установлено, что для оценки экологической безопасности нанопродукции неприменим принцип оценки безопасности по кратности разведения дисперсных систем наночастиц до безопасного уровня. Кроме того, показана необходимость применения схем анализа, базирующихся на одновременном изучении тест-реакций совокупности тест-организмов из разных систематических групп в зависимости от сферы возможного размещения, использования и утилизации нанопродукции.



## Р38 СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СМЕШАННОЛИГАНДНЫХ КОМПЛЕКСОВ КОБАЛЬТА

<sup>1</sup>Мусабаева А., <sup>2</sup>Сугурбеков Е., <sup>1</sup>Матеева С.,  
<sup>1</sup>Кудайбергенова Р., <sup>1</sup>Сугурбекова Г.

<sup>1</sup>ТарГУ им. М.Х.Дулати, г.Тараз, gulnar-sugur@mail.ru

<sup>2</sup>Казахстанско-Британский технический университет, Алматы

ИК-спектроскопическое исследование позволяет получить важные сведения о строении исследуемых соединений, координации лигандов и их взаимном влиянии.

Представляет интерес рассмотрение ИК-спектров смешаннолигандных комплексных соединений, содержащих во внутренней сфере 2,3-димеркаптопропансульфонат натрия (унитиол) и аммиак или этилендиамин. ИК-спектры твердых образцов регистрировали на спектрофотометре «Spekord M80» в диапазоне 200-4000 см<sup>-1</sup> в виде таблеток с KBr и суспензий в вазелиновом масле. Полученная спектральная картина носит довольно сложный характер, что связано с наложением и перекрытием полос поглощения отдельных лигандов. При замещении молекулы унитиола во внутренней сфере комплексов с образованием смешаннолигандных соединений полоса валентного колебания связей Co-N смещается в более низкочастотную область по сравнению с монолигандными аминокомплексами. Напротив, связь Co-S по данным ИК-спектров (таблица 1) в соединениях с аммиаком или этилендиамином, несколько прочнее, чем в монолигандном унитиолатном комплексе.

Таким образом, результаты ИК-спектроскопического исследования подтверждают предположение о том, что в исследуемых смешаннолигандных соединениях связь Co(III) с унитиолом прочнее, а с аммиаком и этилендиамином слабее, чем в соответствующих монолигандных комплексах. Одной из характеристичных полос этилендиамина является полоса валентных колебаний связи C-N, которая в [Co(en)<sub>3</sub>]Cl<sub>3</sub> находится на 1045 см<sup>-1</sup>. В комплексах с унитиолом это колебание перекрывает очень интенсивная полоса  $\nu_s(\text{SO}_3)$ , поэтому определение частоты  $\nu_{\text{C-N}}$  затруднено. Можно отметить небольшое смещение (5-10 см<sup>-1</sup>) полос валентных колебаний связи C-S в низкочастотную область. Это объясняется тем, что унитиол в данном случае более прочно связан с центральным атомом, что хорошо согласуется с результатами квантово-химических расчетов длины и порядка связи C-S в рассматриваемых соединениях.

Таблица 1 – Некоторые колебательные частоты (см<sup>-1</sup>) в ИК-спектрах исходных и синтезированных комплексов кобальта (III)

Compound	[Co(en) <sub>3</sub> ]Cl <sub>3</sub>	[Co(NH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> ]Cl <sub>3</sub>	[Co(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (H <sub>2</sub> O)]Cl <sub>3</sub>	[Co(en) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)]Cl	Na[Co(en)(H <sub>2</sub> O)] <sub>2</sub>	Na[Co(en) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)] <sub>2</sub>	Na[Co(H <sub>2</sub> O)] <sub>2</sub>
$\nu(\text{OH})$	-	-	3420 3395	3445 3420	3510 3445	3470 3400	-
$\nu_{\text{as}}(\text{NH})$	3295 3230	3240	3280 3255	3310 3250	3320 3255	-	-
$\nu_{\text{s}}(\text{NH})$	3100	3160	3180	3130	3145	-	-
$\nu_{\text{as}}\text{CH}$	2977	-	2960	2970	2970	2960	-
$\nu_{\text{s}}(\text{CH})$	2890	-	2910	2900	2905	2920	-
$\delta(\text{NH}_2)$ , $\delta(\text{HOH})$	-	-	1610 1635 1650	1615 1636 1650	1620 1630 1640	1628 1640	-
$\delta\text{CH}_2$	1485 1447	-	1470 1435	1475 1420	1470 1432	1470 1445	-
$\nu_{\text{as}}\text{SO}_3$	-	-	1260 1180	1270 1195	1265 1208	1285 1194	-
$\nu_{\text{s}}\text{SO}_3$	-	-	1032	1028	1030	1045	-
$\nu_{\text{as}}\text{CS}$	-	-	770	775	788	785	-
$\nu_{\text{s}}\text{CS}$	-	-	657	663	660	668	-
$\delta\text{SO}_3$	-	-	580 560	590 550	590 558	595 565	-
$\nu_{\text{Co-N}}$	475	498	480	470	468	-	-
$\nu_{\text{Co-S}}$	-	-	335	330	345	325	-



### **Р39** ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТ СВЯЗЫВАНИЯ В СИСТЕМЕ АНТИГЕН-АНТИТЕЛО И РАЗРАБОТКА ПОЛЯРИЗАЦИОННОГО ФЛУОРОИММУНОАНАЛИЗА ФТОРХИНОЛОНА ОФЛОКСАЦИНА

Нечаева Н.Л.<sup>1,2</sup>, Еремин С.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский Государственный Университет им. М.В.Ломоносова, 119991 Москва, Ленинские Горы 1, Nechaeva.N.L@yandex.ru

<sup>2</sup>Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, 119071 Москва, Ленинский Проспект, 33-2

Фторхинолоны (ФХ) – класс антибиотиков, которые активно практикуются в ветеринарии для лечения и защиты от различных инфекционных болезней. В частности использованный в данной работе офлоксацин применяют как в медицине, так и в ветеринарии. Накапливаясь в организме животных, а затем попадая в продукты питания, эти препараты могут вызвать различные негативные реакции, такие как сыпь, зуд, пищевая аллергия и многие другие. С другой стороны контаминация продуктов питания фторхинолонами может вызывать появление штаммов болезнетворных микроорганизмов, устойчивых к данным антибиотикам, что делает их неэффективными при лечении людей. Таким образом, проблема контроля содержания антибиотиков группы фторхинолонов в различных объектах в настоящее время стоит очень остро. Необходимо разрабатывать чувствительные, специфичные и экспрессные методы контроля содержания ФХ в продуктах питания. В странах ЕС МДУ для содержания ФХ в мясе установлен на уровне 100-300 мкг/кг, а в молоке – 100 мкг/л.

Одним из перспективных методов их определения является поляризационный флуоресцентный иммуноанализ (ПФИА). Как и любой иммунный анализ, он основан на реакции специфического взаимодействия антиген-антитело. И в ходе разработки и оптимизации анализа одним из важнейших этапов является характеристика иммунохимической системы с физико-химической точки зрения, и в частности определение констант связывания антиген-антитело. Знание физико-химических параметров системы позволяет наилучшим образом произвести отбор иммунореагентов. Основными параметрами, позволяющими подобрать оптимальную пару трейсер-антитела, являются термодинамические константы связывания (комплексобразования). Целью данной работы являлся расчет констант связывания в системе антиген – антитело на примере офлоксацина методом Скэтчарда на основании данных, полученных методом поляризационного флуоресцентного иммуноанализа.

Используя метод Скэтчарда, мы приняли постоянную концентрацию трейсера и определили константу комплексообразования в системе трейсер-антитело. Затем используя полученное значение определили константу комплексообразования в системе антиген-антитело. Было показано, что константа связывания с немеченым антигеном  $(1,6 \pm 0,4) \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$  на один порядок ниже, чем константа связывания с трейсером  $(1,2 \pm 0,2) \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$ . Оптимизированный метод ПФИА позволял определять 100 нг/мл офлоксацина в 50 мкл образца в течение нескольких минут.

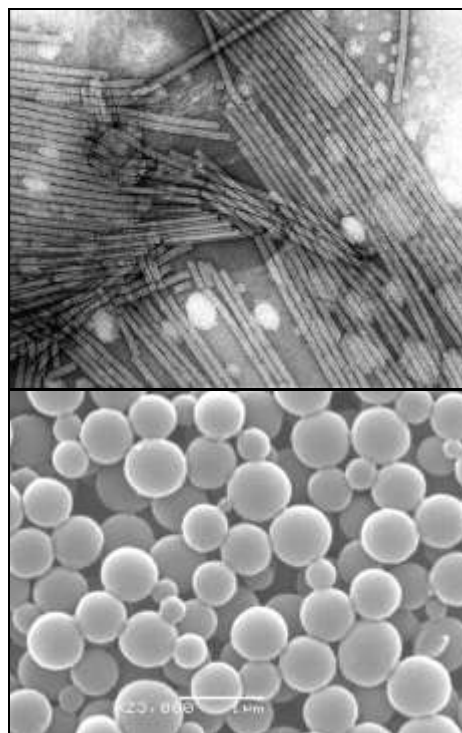
*Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (государственный контракт № 16.740.11.0158 от 2 сентября 2010 г.) и гранта РФФИ 11-04-91189 ГФЕН\_а «Изучение механизма энантио-селективного распознавания хиральных гаптенных молекул антител с использованием офлоксацина в качестве модели».*

### **Р40** СОЗДАНИЕ АНТИГЕННЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ЧАСТИЦ СТРУКТУРНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОВ РАСТЕНИЙ.

Никитин Н.А., Трифонова Е.А., Карпова О.В., Атабеков И.Г.

Московский Государственный Университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 12, [nik.nikitin@gmail.com](mailto:nik.nikitin@gmail.com)

Данная работа посвящена созданию антигенных комплексов нового типа на основе искусственных вирусных сферических частиц (СЧ). СЧ могут быть получены при термической денатурации и структурной перестройке молекул белка оболочки (БО) вируса табачной мозаики (ВТМ). ВТМ представляет собой палочковидный вирус со спиральной структурой с диаметром 18 нм и длиной 300 нм. ВТМ является доступным, дешевым и удобным объектом для разработки новых подходов в нанотехнологиях. При нагревании ВТМ происходит высвобождение РНК и образование сфер из БО ВТМ, при этом могут быть получены СЧ заданного размера. Подобные СЧ стабильны, биологически безопасны, высоко иммуногенны и обладают суммарным отрицательным поверхностным зарядом (рис. 1).

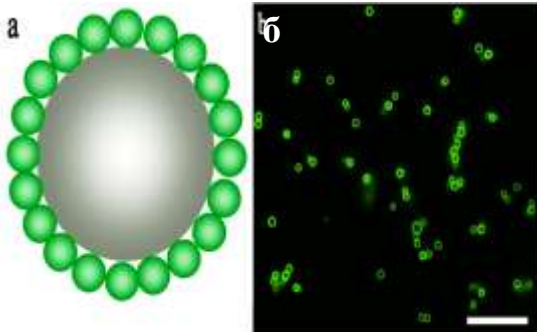


**Рисунок 1.** Микрофотографии СЧ, полученных при термической денатурации ВТМ. (а) ВТМ, просвечивающая электронная микроскопия, контрастирование 2% уранл ацетатом, бар 100 нм, (б) СЧ, сканирующая электронная микроскопия.

В работе сконструированы и исследованы комплексы на основе СЧ с такими антигенами как а) дегидрофолатредуктаза, содержащая на N-конце 23 аминокислотных остатка эпитопа М2е мембранного белка М2 вируса гриппа А, б) 3 нейтрализующих эпитопа (65-122 ак) гемагглютинаина вируса гриппа А и в) тетраэпитоп антигенной



детерминанты А гликопротеина Е1 вируса краснухи. Комплексы с СЧ образовывались за счет электростатического взаимодействия между антигенами и СЧ (рис. 2).



**Рисунок 2.** Молекулы антигена покрывают поверхность сферической частицы. а) схематическое изображение комплекса СЧ-антиген (серым цветом обозначена отрицательно заряженная СЧ, зеленым цветом – положительно заряженный антиген), б) флуоресцентная микроскопия. Размер метки 5 мкм.

Для визуализации создаваемых комплексов с помощью флуоресценции, были использованы первичные антитела к антигенам и вторичные, неспецифические, конъюгированные с флуорофорами. Связывание СЧ с антигенами фиксировалось с помощью флуоресцентного и лазерного сканирующего конфокального микроскопа.

Методом иммунофлуоресцентной микроскопии продемонстрировано, что связанные с поверхностью СЧ чужеродные антигены специфично реагировали с антителами к соответствующим белкам, свидетельствуя о том, что специфичность связанных с СЧ антигенов сохраняется в составе нанокомплексов. Таким образом, доказано, что полученные комплексы, состоящие из СЧ и чужеродных антигенов, связанных с поверхностью СЧ, антигенно активны.

Описанные антигенно активные комплексы могут быть использованы в качестве абсолютно нового подхода для производства дешёвых диагностических антител и в качестве диагностических препаратов для выявления инфекционных заболеваний человека и животных.

С помощью иммунофлуоресцентной микроскопии показана возможность одновременной посадки двух антигенов на поверхность СЧ с сохранением антигенной активности белков.

Разрабатываемый подход является полностью оригинальным для получения вакцинных препаратов нового поколения, в том числе поливалентных, которые будут биологически безопасны, так как растения и животные не имеют общих патогенов.

## Р41 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ГЛАЗ

Никольская И.И.<sup>1</sup>, Шимановская Е.В.<sup>1</sup>, Безнос О.В.<sup>2</sup>, Павленко Т.А.<sup>2</sup>, Кабанов А.В.<sup>3</sup>, Чеснокова Н.Б.<sup>2</sup>, Клячко Н.Л.<sup>1</sup>, Кост О.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Химический факультет Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, Москва 119991, ace@enzyme.chem.msu.ru

<sup>2</sup> ФГУ Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Росмедтехнологий, Москва

<sup>3</sup> Center for Drug Delivery and Nanomedicine, University of Nebraska Medical Center, Nebraska

Доставка лекарственных веществ во внутренние структуры глаза сопряжена со многими трудностями. При инстилляциях лекарственных препаратов внутрь глаза попадает не более 5-10% действующего вещества. Увеличение концентрации препарата создает угрозу местных и системных побочных эффектов. Повысить эффективность проникновения лекарственных веществ внутрь глаза возможно путем их внедрения в наноструктуры-носители. Недавно для применения в офтальмологии были предложены кальций-фосфатные наночастицы (СаPh-наночастицы) - нетоксичные, биосовместимые, и биodeградируемые [1, 2].

**Целью** данной работы является получение СаPh-наночастиц, их характеристика, внедрение в них препаратов, снижающих внутриглазное давление (ВГД) – антиглаукомного препарата тимолола и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), а также проведение сравнительных экспериментов на здоровых кроликах по оценке влияния на ВГД растворов препаратов и препаратов, внедренных в частицы.

**Методы.** Для получения СаPh-наночастиц мы модифицировали методику, предложенную в [1, 2]. Размеры частиц определяли методом динамического светорассеяния до и после фильтрования через фильтры с диаметром пор 0,22 и 0,45 мкм. Исследование рельефа поверхности СаPh-наночастиц проводили с помощью атомно-силовой микроскопии. Оценка эффективности инкапсулирования и удерживания препаратов проводили спектрофотометрически. В экспериментах *in vivo* определяли величину снижения ВГД у здоровых кроликов под действием лекарственного препарата в растворе и включенного в СаPh-наночастицы. Каждую серию экспериментов проводили на 10 кроликах (20 глаз). Опытная группа получала однократные инстилляции раствора лекарственного вещества, включенного в СаPh-наночастицы, контрольная – однократные инстилляции раствора вещества.

**Результаты.** Показано, что как тимолол, так и иАПФ поступают внутрь частиц и удерживаются ими. Продemonстрировано, что внедренные в СаPh-наночастицы тимолол и иАПФ проявляют более эффективное и пролонгированное действие по сравнению с их водным раствором. Максимальное снижение ВГД и в опытных, и в контрольных группах отмечалось через 2-3 ч после однократной инстилляции препаратов, однако в группах, получавших лекарственные вещества в составе СаPh-наночастиц, величины снижения ВГД вдвое превышали таковые в контрольных группах. Более того, если в контрольных группах ВГД через 4 ч возвращалось к норме, то в опытных группах (как с тимололом, так и с иАПФ) оно все





еще оставалось достоверно сниженным и через 4-6 часов после инстилляций.

Таким образом, кальций-фосфатные наночастицы могут использоваться в качестве носителя для препаратов, снижающих внутриглазное давление, причем внедрение в наночастицы достоверно увеличивает и продлевает гипотензивный эффект препаратов.

*Литература:*

1. Bell S., He Q., Chu T. et al. Intraocular Delivery Compositions and Methods Cross-Reference to Related Application // US Patent №WO 2004050065 (A1), prior. 17.06.2004.

2. Bell S., He Q., Morco T. Therapeutic Calcium Phosphate Particles and Methods of Manufacture and Use // US Patent № 6.355.271 B1, prior .12.03.2002.

## **P42** ТОКСИКОЛОГИЯ НАНОМАТЕРИАЛОВ: ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ ОКИСЛОВ МЕДИ И ЖЕЛЕЗА НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК

**Суетина И. А.<sup>1</sup>, Подчерняева Р. Я.<sup>1</sup>, Лопатина О. А.<sup>1</sup>,  
Остроумов С. А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского

Минздравсоцразвития РФ, Москва;

<sup>2</sup> МГУ им. М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Москва; ar55[at]yandex.ru;

Цель данной работы – оценить возможную токсичности наночастиц окислов металлов (на примере наночастиц CuO и двух видов оксидов железа) для клеток человека HeLa, которые часто используются для оценки токсичности химических веществ.

**Методы.** Для изучения токсичности наночастиц и их воздействия на пролиферативную активность клеток HeLa применяли метод МТТ. Для стерилизации препаратов наночастиц проводили автоклавирование пробирок с препаратами при 1 атм. 120°C в течение 30 мин. После автоклавирования непосредственно перед раститровкой на клетках поочередно каждый из первой группы препаратов был разведен в 50 мл стерильной трижды дистиллированной воды, из второй группы в 50 мл среды 199 производства Московского института полиомиелита и вирусных энцефалитов. Раститровку препаратов проводили на 96 - луночных планшетах (панелях) фирмы Wink с 24 - часовым монослоем клеток HeLa. Клетки HeLa рассеивали на 96- луночную панель в концентрации 200000 кл/мл в каждую лунку в объеме 100мкл среды 199 с 10% эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС) и инкубировали в течение 24 часов в термостате с CO<sub>2</sub> при 37°C. Перед внесением препаратов инкубационную среду меняли, добавляя по 100 мкл среды 199 с 1 % ЭТС в лунку.

Исследуемые препараты титровали в разведении: 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256, 1/512, 1/1024 с помощью внесения их по 100 мкл в лунку и с 2-мя повторами на точку. Инкубация клеток с препаратами проводилась 24 часа в среде 199 с ЭТС. Для контроля титрование исходной H<sub>2</sub>O на клетках проводилось параллельно с препаратами.

После инкубации клеток с препаратами в течение 24 часов в термостате с CO<sub>2</sub> при 37°C среду 199 с 1% ЭТС отсасывали из лунок и добавляли по 100 мкл среды 199 с 20 мкл МТТ (фирма Sigma, в исходной концентрации 5 мг/мл) и проводили инкубацию клеток с МТТ в течение 4 часов. Затем среду с МТТ удаляли и добавляли по 100 мкл диметилсульфоксида (ДМСО) для растворения

восстановленного клетками HeLa формазана. Осадок клеток ресуспендировали в течение 5 мин пипетированием и измеряли оптическую плотность (ОП) при длине волны 492 нм с использованием фотометра «Stat Fax 3200».

Для оценки пролиферативной активности клеток HeLa использовался коэффициент пролиферации К. Коэффициент К рассчитывали по формуле (1):

$$K = \text{ОП}_{492 \text{ нм}} (\text{опыт}) / \text{ОП}_{492 \text{ нм}} (\text{контроль}) \quad (1)$$

Исследовали 3 вида наночастиц окислов металлов: препараты наночастиц № 1, 2, 3. Препарат № 1 - CuO; Sigma-Aldrich Co. (St.Louis, MO, USA), <50 nm; Препарат № 3 - Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (alpha); Nanostructured & Amorphous Materials Inc. (Los Alamos, NM, USA), 20-50 nm, 50 м<sup>2</sup> г<sup>-1</sup>; Препарат № 5 - Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; Nanostructured & Amorphous Materials Inc. (Los Alamos, NM, USA), 20-50 nm, 30 м<sup>2</sup> г<sup>-1</sup>.

**Результаты и обсуждение.** На основании результатов тестирования с помощью МТТ-теста были рассчитаны коэффициенты пролиферации, представленные в таблицах 1 и 2.

Для контроля титрование исходной H<sub>2</sub>O на клетках HeLa проводилось параллельно с препаратами.

Все три препарата вызвали снижение коэффициента пролиферации при разведениях 1/2 и 1/4. Препараты 1 и 3 снижали коэффициент пролиферации также и при больших разведениях – вплоть до разведения 1/256. При всех этих разведениях препарат 1 сильнее снижал коэффициент пролиферации, чем препарат 3, т.е. препарат 1 проявил более высокую токсичность.

Для сравнения проведено тестирование препаратов наночастиц, которые после автоклавирования были разведены на среде 199. Все три препарата и в этих условиях ингибировали пролиферационную активность. За немногими исключениями, величины коэффициента пролиферации при воздействии всех трех препаратов в целом выше, чем в таблице 1. Это означает, что среда 199 снижала ингибирующее воздействие наночастиц.

Тестирование на клетках HeLa выявило, что наиболее сильным ингибирующим воздействием на пролиферацию клеток обладал препарат № 1 (наночастицы оксида меди). Наименьшей токсичностью из этих трех препаратов обладал препарат № 5. Препарат № 3 занимал промежуточное положение.

## **P43** ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ ОКИСЛОВ МЕДИ И ЖЕЛЕЗА НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК: АНАЛИЗ ГИСТОГРАММ, ПОЛУЧАЕМЫХ АВТОМАТИЧЕСКИМ СЧЕТЧИКОМ КЛЕТОК SCPTER

**Подчерняева Р. Я.<sup>1</sup>, Суетина И. А.<sup>1</sup>, Лопатина О. А.<sup>1</sup>,  
Остроумов С. А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздравсоцразвития РФ, Москва;

<sup>2</sup>МГУ им. М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Москва; ar55[at]yandex.ru

Проводили оценку потенциальной токсичности наночастиц (НЧ) окислов металлов. На клетках человека HeLa тестировали препараты НЧ № 1, 2, 3. Препарат № 1 - CuO; Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, USA), < 50 nm; препарат № 3 - Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (alpha); Nanostructured & Amorphous Materials Inc. (Los Alamos, NM, USA), 20-50 nm, 50 м<sup>2</sup> г<sup>-1</sup>; препарат № 5 - Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Nanostructured & Amorphous Materials Inc. (Los Alamos, NM, USA), 20-50 nm, 30 м<sup>2</sup> г<sup>-1</sup>. НЧ стерилизовали автоклавированием. В лунки панели (Wink) вносили клетки,





НЧ и среду 199, а также сыворотку ЭТС. Концентрация ЭТС в лунке была 5%. Затем инкубировали в термостате (48 ч, 37 °C, CO<sub>2</sub>). После инкубации прикрепившиеся клетки снимали шпательем из пластика, затем подсчитывали клетки с использованием автоматического счетчика клеток Scepter (Millipore). При тестировании разведения 1/2 получены следующие данные (см. таблицу 1).

Табл. 1. Влияние препаратов наночастиц (НЧ) на среде 199 на клетки HeLa после 2-х дневного пассирования в разведении 1/2. До разведения исходные концентрации препаратов составляли: №1 и №5 - 2 мг/мл, №3 - 1 мг/мл.

Характеристика состояния клеток после воздействия НЧ	Контроль	Препарат 1	Препарат 3	Препарат 5
Число клеток в 1 мл	7.86 × 10 <sup>4</sup>	2.03 × 10 <sup>4</sup>	1.04 × 10 <sup>5</sup>	7.36 × 10 <sup>4</sup>
Средний объем клеток, pL	0.86	0.38	0.97	0.53
Средний диаметр клеток, мкм	11.79	8.96	12.29	10.03
Комментарий о гистограмме численности клеток разного размера	Есть максимум численности клеток около 13 мкм	Максимум около 13 мкм полностью отсутствует	Есть максимум около 13 мкм	Есть максимум около 13 мкм
Вывод о состоянии клеток	Нормальное состояние клеток	Заметное проявление токсичности	Заметной токсичности нет	Небольшое снижение численности и среднего размера клеток

Следующий опыт по тестированию провели с использованием разведения 1/8.

Тестирование показало, что и при разведении 1/8 препарат 1 сохранял токсичное действие. В лунках с препаратами 1 и 5 численность и размеры клеток были больше, чем в лунках с этими препаратами при разведении 1/2.

Итак, опыты показали, что при использовании метода с автоматическим счетчиком клеток препарат 1 (НЧ CuO) проявил ярко выраженную токсичность для клеток HeLa при обоих испытанных разведениях. Этот результат согласуется с итогами оценки цитотоксичности НЧ другим методом (МТТ).

Табл. 2. Влияние препаратов наночастиц (НЧ) на среде 199 на клетки HeLa после 2-х дневного пассирования в разведении 1/8. Исходные концентрации всех препаратов - 2 мг/мл.

Характеристика состояния клеток после воздействия НЧ	Контроль	Препарат 1	Препарат 3	Препарат 5
Число клеток в 1 мл	7.86 × 10 <sup>4</sup>	4.5 × 10 <sup>4</sup>	8.24 × 10 <sup>4</sup>	9.65 × 10 <sup>4</sup>
Средний объем клеток, pL	0.86	0.47	0.98	0.72
Средний диаметр клеток, мкм	11.79	9.68	12.33	11.12
Комментарий о гистограмме численности клеток	Есть максимум численности клеток около 13 мкм	Максимум около 13 мкм полностью отсутствует	Есть максимум около 13 мкм	Есть максимум около 13 мкм
Вывод о состоянии клеток	Нормальное состояние	Заметное проявление токсичности	Токсичности не отмечено	Токсичности не отмечено

## P44 ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИОНОВОГО БЕЛКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕКТРОСКОПИИ ГКР

Пестовский Ю.С.<sup>1</sup>, Будашов И.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Химический факультет МГУ им. М. В.

Ломоносова, Москва, 119991, ГСП-1, Ленинские горы, МГУ, д. 1, стр. 3, e-mail: organics@mail.ru

<sup>2</sup> Институт биохимической физики им.

Н.М. Эмануэля РАН, Москва

Спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния (ГКР, SERS) обладает рядом уникальных возможностей, которые делают ее перспективным методом исследования широкого класса биомолекул. Прежде всего, это связано с высокой чувствительностью метода. Спектроскопия ГКР все более широко применяется в качестве метода детекции в иммуноанализе. Наиболее высокая чувствительность достигается при использовании золотых или серебряных наночастиц с иммобилизованным красителем.

Данный подход представляется перспективным, в частности, при определении прионов – принципиально нового класса белковых патогенов, вызывающих ряд неизлечимых в настоящее время заболеваний центральной нервной системы человека и животных. Патогенная изоформа прионного белка, богатая β-листами, обладает способностью к самопроизвольной полимеризации в высокоупорядоченные фибриллы, которые повреждают нейроны. В настоящее время необходимо достижение пределов обнаружения прионных белков на уровне десятков-сотен молекул/мл.

Нами разработан способ иммобилизации 5,5'-дифенил-2-нитробензойной кислоты (ДТНБ) на поверхности золотых наночастиц со средним диаметром 45 нм. Данный краситель связывается с поверхностью золота ковалентно. Он имеет интенсивный характеристический максимум при 1325 – 1340 см<sup>-1</sup>, соответствующий нитрогруппе. Известна методика его иммобилизации на поверхности золотых наночастиц, проводимой в этиловом спирте [1], что, согласно нашим данным, может привести к осаждению наночастиц. Нами был предложен способ проведения реакции в воде, как в присутствии, так и в отсутствие буферных растворов, что значительно расширяет границы ее применения. Повышение концентрации ДТНБ приводит к возрастанию интенсивности характеристического максимума получаемых наночастиц, однако при этом в ряде случаев наблюдается некоторое повышение погрешности его определения.

Для разработки способа получения золотых наночастиц с иммобилизованным красителем с целью их применения в иммуноанализе с использованием спектроскопии ГКР в качестве метода детекции требуется наличие способа их контроля по интенсивности характеристического максимума. Высушивание капли раствора наночастиц не может быть использовано для данной цели, так как интенсивность получаемого сигнала сильно варьирует при переходе от одной точки на образце к другой. Известно также, что золотая поверхность обладает способностью усиления сигнала ГКР красителя, иммобилизованного на наноструктурах [2]. Однако слой золота, напыленный на поверхности стекла, не может быть использован в качестве подложки по причине высокого фона.

Необходимым требованиям – достаточной интенсивности сигнала и низкой погрешности его определения – удовлетворяет электростатическая адсорбция наночастиц на поверхности алюминия, обработанной раствором, содержащим хлорид



полидиметилдиаллиламмония (ПДДА) и К1. Другим способом контроля наночастиц является их нанесение на нитроцеллюлозу. Преимуществами данного способа являются отсутствие стадий предварительной обработки и промывки поверхности, быстрота подготовки образца и более высокая интенсивность сигнала.

После иммобилизации ДТНБ на поверхность золотых наночастиц нековалентно иммобилизовали антитела к прионовому белку и полиэтиленгликоль. Каждая стадия иммобилизации сопровождалась смещением максимума поглощения наночастиц в область больших длин волн на 2 – 3 нм.

Для проведения иммуноанализа на мембране, состоящей из поливинилидендифторида, предварительно обработанной метанолом, адсорбировали рекомбинантный прионовый белок КРС в концентрации 70 нг/мл и затем БСА, после чего мембрану инкубировали с полученными конъюгатами. Рассматриваемый характеристический максимум в спектре ГКР мембраны в данном случае в 5 раз превосходил по интенсивности максимум, полученный в контрольном эксперименте без нанесения прионового белка. Полученные результаты демонстрируют возможность определения низких концентраций прионового белка с использованием спектроскопии ГКР.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Temur E., Boyaci İ.N., Tamer U., Unsal H., Aydogan N. // Anal. Bioanal. Chem. 2010. V. 397. P. 1595.
2. Lee M., Lee S., Lee J., Lim H., Seong G.H., Lee E.K., Chang S.-I., Oh C.H., Choo J. // Biosensors and Bioelectronics. 2011. V. 26. P. 2135.

## P45 ИСКУССТВЕННЫЕ ВИРУСНЫЕ ЧАСТИЦЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЧУЖЕРОДНЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

[Петрова Е.К.<sup>1\\*</sup>](#), [Никитин Н.А.<sup>1</sup>](#), [Протопопова А.Д.<sup>2</sup>](#), [Дубровин Е.В.<sup>3</sup>](#)

<sup>1</sup>Биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, 119991;

<sup>2</sup>НПП «Центр перспективных технологий», Москва;

<sup>3</sup>Физический факультет МГУ имени

М.В. Ломоносова, г. Москва;

\*E-mail: katerina519@mail.ru

Искусственные системы доставки генов в клетку обычно представляют собой комплекс генетического материала с положительно заряженными молекулами, имеющими небольшие размеры. В отличие от синтетических систем, вирусы адаптированы к клетке хозяина и имеют приобретённые в процессе эволюции механизмы выживания вне клетки и могут служить многообещающей основой для разработки таких систем.

Х-вирус картофеля (ХВК) и ряд других вирусов растений способны к реконструкции *in vitro* из вирусных белка оболочки (БО) и РНК с образованием вирусных рибонуклеопротеидов (вРНП).

Показано, что БО ХВК может образовывать вРНП *in vitro* не только с РНК ХВК, но и с гетерологичными РНК: РНК потексвирусов (ВМН - вирус мозаики нарцисса, ВАМК - вирус аукуба мозаики картофеля, ВМАльт - вирус мозаики альтернантеры), тобамовируса табачной мозаики (ВТМ), бромовируса мозаики костра (ВМК) и пикорнавируса Менго (вирус животных).

Структура искусственных вирусных частиц (вРНП) была проанализирована с помощью электронной и атомно-силовой микроскопии (АСМ). Было показано, что искусственные вирусные частицы, содержащие чужеродный генетический материал, не отличаются по морфологии от вРНП, полученных при инкубации гомологичной РНК ХВК с БО ХВК и от нативного ХВК (Рис. 1).

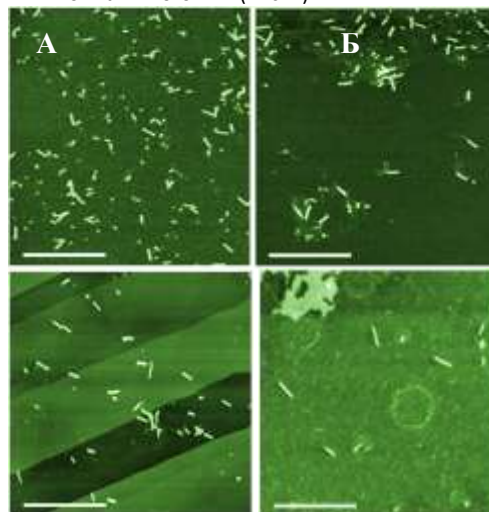


Рис. 1. Искусственные вРНП, собранные *in vitro* при инкубации БО ХВК и РНК

А) ХВК на слюде, Б) РНК ВТМ на слюде, В) РНК ВМАльт на графите, Г) РНК вируса Менго на слюде. Атомно-силовая микроскопия. Размер метки 1 мкм.

РНК в составе искусственной вирусной частицы при транспорте из клетки в клетку должна исключаться из процессов трансляции и репликации.

Показано, что трансляция чужеродной РНК подавляется БО ХВК в составе искусственных вирусных частиц (вРНП).

Инкубация полученных вРНП и транспортного белка 1 (ТБ1) ХВК приводит к разборке частиц с высвобождением свободной РНК и субъединиц белка и инициации трансляции, причём решающую роль в этом процессе играют белок-белковые взаимодействия БО ХВК и ТБ1.

Можно утверждать, что образование *in vitro* гетерологичных вРНП с участием БО ХВК не зависит от специфической нуклеотидной последовательности 5'-конца РНК, и, так как БО ХВК не способен сформировать вирусоподобные агрегаты в отсутствие РНК, можно сделать вывод, что происходит эффективная упаковка белком оболочки ХВК чужеродного генетического материала различного размера и состава в вирусоподобные искусственные частицы.

Была проверена возможность образования вРНП при инкубации *in vitro* БО ХВК и неэкспированных транскриптов, полученных с полногеномной кДНК генома ХВК, различной длины и состава. Методом АСМ было показано, что образование вРНП не происходит. Однако при экпировании этих транскриптов и последующей их инкубации с БО ХВК *in vitro* образуются частицы, имеющие морфологию, идентичную гомологичным вРНП и искусственным вирусным частицам, описанным выше.

Можно предположить, что экпирование приводит к изменению пространственной структуры 5'-конца РНК, что способствует её взаимодействию с БО ХВК и инициирует сборку.

Создание «смешанных» искусственных вирусных частиц даёт возможность использовать их в качестве



наноконтейнеров для доставки чужеродных нуклеиновых кислот в клетки-мишени. Удобством применения вирусов растений для формирования искусственных ВРП является их высокая стабильность, полная биологическая безопасность (растения и животные не имеют общих патогенов) и низкая себестоимость.

## **P46** МОДУЛЬ УПРУГОСТИ ПОКРЫТИЯ ИЗ ЛАТЕКСНЫХ ЧАСТИЦ НА ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЕ И КРЕМНИЕВОЙ ПОДЛОЖКЕ

Погоцкая И.В.<sup>1,3</sup>, Кузнецова Т.А.<sup>2,3</sup>, Чижик С.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь, пр.Независимости, 4, irochka23@gmail.com

<sup>2</sup>Институт порошковой металлургии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

<sup>3</sup>Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Наноструктурированные полимерные покрытия используются в качестве биоимплантанных материалов, а сами материалы обладают качественно новыми свойствами, которые недостижимы для традиционных материалов. Актуальной является разработка адекватных средств исследования пленочных покрытий, определения их физико-механических свойств на наноуровне. В мировой исследовательской практике для этой цели применяются методы атомно-силовой микроскопии (АСМ) [1, 2].

Объектом исследования в работе являлись полимерные покрытия из латексных частиц толщиной 20–25 нм, сформированные методом Легмюра-Блоджетт (ЛБ) на поверхностях интраокулярной линзы ("IOL+latex") и полированного кремния ("Si+latex") при силе поверхностного натяжения 45 мН/м [3].

Исследование поверхностей ЛБ-пленок и проведение статической силовой спектроскопии, позволяющей получить кривые зависимости нагрузки от расстояния зонд-образец (рис.1), выполняли с использованием атомно-силового микроскопа «НТ-206» (ОДО «Микротестмашины», Беларусь) и стандартного кремниевого зонда NSC 11 (Micromash Co, Эстония) с радиусом закругления 50 нм. Жесткость консоли составляла 50 Н/м. Модуль упругости кремния составлял 179 Гпа, IOL – 3 Гпа.

Традиционно интерпретация данных силовой спектроскопии для определения модуля упругости проводится с использованием теории Герца об упругом деформировании сферических тел [1, 2]. Однако изучение упругих свойств покрытий малой толщины требует учета влияния подложки, обладающей отличающимся от образца модулем упругости. Такой подход реализуется с помощью теории контактного деформирования слоистых систем [4-7]. Для образцов "Si+latex" и "IOL+latex" модуль упругости покрытия определялся в диапазоне глубин внедрения 10–25 нм (рис. 2). Коэффициенты Пуассона слоев полагались равными 0,3.

Проиллюстрировано совпадение упругих свойств покрытия из латексных частиц, нанесенного на поверхности кремния и IOL (рис. 2). Теория Герца оказывается несостоятельной при характеристике наноструктурированных покрытий, происходит завышение значений упругих характеристик в 2–4 раза.

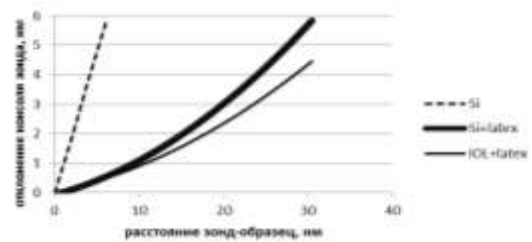


Рис. 1. Зависимость отклонения консоли АСМ-зонда от расстояния зонд-образец

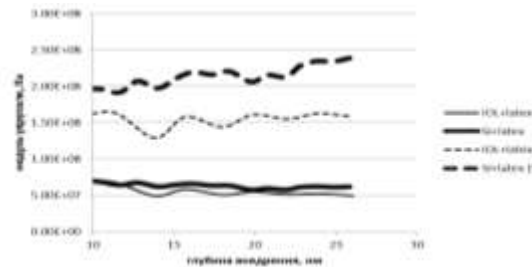


Рис. 2. Локальный модуль упругости покрытия латексных частиц на поверхностях IOL и кремния, звездочкой отмечены значения модуля упругости, определенные с использованием теории Герца

Сочетание экспериментального метода АСМ при корректно выбранном радиусе острия индентора и теоретической модели контактного деформирования слоистых систем, учитывающей толщину покрытия и влияние подложки, эффективно при определении упругих свойств наноструктурированных материалов. Таким образом, учет влияния как жесткой, так и деформируемой подложки позволил рассчитать модуль упругости покрытия из латексных частиц, который составил  $59,7 \pm 2,59$  МПа.

1. Сулов, А.А. Сканирующие зондовые микроскопы / А.А. Сулов, С.А. Чижик // *Материалы, технологии, инструменты.* – 1997. – Т.2, № 3. – С. 73–89.
2. Миронов, В.Л. Основы сканирующей зондовой микроскопии / В.Л. Миронов. – Нижний Новгород: РАН Институт физики микроструктур, 2004. – 110 с.
3. Блинов, Л.М. Ленгмюровские пленки / Л.М. Блинов // *Успехи физических наук.* – 1988. – Т. 155, № 3. – С. 443–480.
4. Айзикович, С.М. Контактные задачи теории упругости для неоднородных сред / С.М. Айзикович [и др.]. – М.: Физматлит, 2006. – 240 с.
5. Макушкин, А.П. Напряженно-деформируемое состояние упругого слоя при внедрении в него сферического индентора. 1. Определение контактного давления / А.П. Макушкин // *Трение и износ.* – 1990. – Т.11, № 3. – С. 423–434.
6. Chizhik, S.A. Micromechanical properties of elastic polymeric materials as probed by scanning probe microscopy / S.A. Chizhik, Z. Huang, V.V. Gorbunov, N.K. Myshkin, V.V. Tsukruk // *Langmuir.* – 1998. – Vol.14, № 9. – P. 3012–3015.
7. Погоцкая И.В., Айзикович С.М., Чижик С.А. Оценка упругих свойств покрытий нанометровой толщины методом статической силовой спектроскопии // *Трение и износ*, 2010. Т. 31, № 3. - С. 254-258.



## **P47** ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Полякова И. А.<sup>1</sup>, Гусев А. А.<sup>1</sup>, Емельянов А. В.<sup>1</sup>, Ткачев А. Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тамбовский государственный университет имени Г. Р. Державина, г. Тамбов

<sup>2</sup>«НаноТехЦентр» г. Тамбов

За последние 20 лет резко возрос риск воздействия техногенных наночастиц на население. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека количество наноматериалов, зарегистрированных в мире с 2008-го по октябрь 2010-го года выросло с 1180 до 2610. Отмечается, что 30% всех зарегистрированных наноматериалов — углеродные нанотрубки (УНТ) и фуллерены. При этом нанотрубки сложно исследовать на токсичность: вредное воздействие на живой организм может сильно отличаться от размеров и структуры трубки.

К настоящему времени проведено большое число токсикологических исследований углеродных нанотрубок на млекопитающих и результаты оказались весьма противоречивыми. Учёные Национального института по обеспечению безопасности и охране здоровья в области профессиональной деятельности (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH, США), а также ряда других организаций показали, что УНТ при попадании в легкие у мышей вызывают развитие воспалительного процесса. Исследователи из University of Dayton (США) L.Zhu, D.Chang, L.Dai и Y.Hong выяснили, что УНТ способны накапливаться внутри эмбриональных стволовых клеток мыши, вызывая повреждения ДНК.

В то же время, ученые Стэнфордского университета, работающие под руководством профессора Hongjie Dai пришли к выводам, что аккумулирующиеся в организме мышей углеродные нанотрубки не обладают токсическим действием.

В доступной литературе было обнаружено крайне мало исследований возможного негативного воздействия углеродных нанотрубок на репродуктивную систему млекопитающих.

Проведено исследование токсичности углеродного наноструктурного материала (УНМ) «Таунит» (многостенные углеродные нанотрубки, производитель — ООО «НаноТехЦентр, г. Тамбов») на репродуктивную функцию самцов лабораторной мыши. Экспериментальная часть выполнена согласно методическим рекомендациям по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека. Были сформированы две одновозрастные группы животных (экспериментальная и контрольная группы), состоящие из 10 половозрелых нелинейных самцов лабораторной мыши каждая. Для введения в организм был выбран алиментарный путь, так как данный способ поступления наноматериалов в организм представляется наиболее вероятным. В течение 30 дней экспериментальной группе вводился УНМ «Таунит» путем замены питьевой воды на коллоидный водный раствор. Среднесуточная доза исследуемого материала на каждого самца в экспериментальной группе составляла 30 мг/кг. Оценивалось общее состояние животных. Контрольную группу составляли мыши, которым вводили дистиллированную воду в аналогичных количествах. По истечении срока экспозиции к каждому самцу подсаживалось

по 3 виргинных неэкспонированных самки. Отмечалось наличие полового поведения. Подсадка самок к подопытным самцам производилась еженедельно на протяжении трех недель. Отсаженных самок вскрывали через 15-17 дней. Оценивалось количество беременных самок, самок с живыми плодами, с мертвыми плодами; количество живых и мертвых плодов на помет.

В результате, в обеих группах было зарегистрировано наличие нормального полового поведения. Внешних патологических изменений в экспериментальной группе отмечено не было. Однако, последующее наблюдение за самками позволило установить, что углеродный наноматериал, вводимый перорально в исследуемой дозировке, вызывает полную стерильность самцов лабораторной мыши. Исследование гистологических срезов семенников экспериментальных животных показало значительные структурные нарушения по сравнению с контрольной группой. Данные исследования должны получить продолжение для обеспечения безопасного внедрения УНТ в качестве конструкционного материала нового поколения.

## **P48** АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ АДЪЮВАНТ-ИНДУЦИРОВАННОГО АРТРИТА

Сабирова А.Я., Залялютдинова Л.Н., Насыбуллина Д.А., Петрова А.А.

Казанский государственный медицинский университет, Казань, ул. Бултерова, 49, [sabirovy@yahoo.com](mailto:sabirovy@yahoo.com)

**Введение.** Антиревматоидной активностью обладают многие антиоксиданты: витамины А и Е, селен, фуллерены. Альфа-липоевая кислота (ЛК) является уникальным антиоксидантом, растворимым как в водной, так и в липидной среде. Амфифильность и нано-размер молекулы обуславливают ее способность проникать через клеточные мембраны. Целью исследования явилось изучение противовоспалительных свойств различных доз ЛК при пероральном и местном применении в сравнении с диклофенаком натрия (ДФ) на модели адъювантного артрита крыс (АА).

**Материалы и методы.** В эксперименте использовали 65 белых нелинейных крыс обоего пола массой 220±20г. АА моделировали субплантарным введением в правую лапу контрольных и опытных крыс 0,1мл полного адъюванта Фрейнда. Исследуемые препараты (ЛК в дозах, соответствующих 1/10, 1/100 и 1/200 DL50, и ДФ в средней эффективной дозе) вводили внутривентрикулярно с помощью зонда и наносили местно на обе лапы в количестве 0,1мл с 12-го дня в течение 14 дней. В качестве критериев эффективности были выбраны данные онкометрического исследования, инфракрасной термографии и развернутого анализа крови. Результаты исследований обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты.** Первичная воспалительная реакция формировалась на третий день (средний прирост объема правой лапы составил 66±5%). К 25 дню средний прирост объема правой лапы в контрольной группе и группе, получающей основу, составил 76±5%. Применение ЛК в дозе, соответствующей 1/10 и 1/200 DL50, практически устраняло первичную воспалительную реакцию, вызванную введением адъюванта. Применение дозы, соответствующей 1/100 DL50, было менее эффективно, но тем не менее достоверно превосходило эффективность ДФ в средней эффективной





дозе. Местное применение липоевой кислоты также превосходило эффективность диклофенака натрия

Вторичная иммунологическая реакция начала формироваться на 6 день (средний прирост объема левой лапы составил  $17 \pm 2\%$ ). К 25 дню средний прирост объема левой лапы достиг  $42 \pm 5\%$  у контрольной группы и группы крыс, получавших основу. Применение ЛК в дозе, соответствующей 1/10 и 1/200 DL50, практически устраняло вторичную иммунологическую реакцию, вызванную введением адьюванта. Применение дозы, соответствующей 1/100 DL50 было менее эффективно, но, тем не менее, достоверно превосходило эффективность ДФ в средней эффективной дозе. Местное применение диклофенака натрия умеренно снижало активность иммунного воспаления. Эффективность применения липоевой кислоты была достоверно выше.

Применение ЛК привело к нормализации термограммы как в правой лапе, так и в левой лапе, что говорит не столько о локальной эффективности, сколько о снижении активности аутоиммунного воспалительного процесса<sup>3</sup>. В ответ на введение адьюванта в крови были выявлены изменения: лейкоцитоз, моноцитоз, ускорение СОЭ. На фоне пероральной терапии ЛК данные параметры пришли в норму. Пероральное применение диклофенака натрия менее эффективно снижало выраженность лейкоцитоза, умеренно снижало СОЭ, но не влияло на моноцитоз. Местное применение препаратов не оказывало достоверного влияния на картину крови.

**Вывод.** Таким образом, нами было впервые показано, что пероральное применение ЛК на модели АА при пероральном и местном применении эффективно уменьшает выраженность как первичной воспалительной, так и вторичной иммунологической реакции и по эффективности превосходит препарат сравнения.

#### Список литературы:

1. Kazuo Yudoh, Rie Karasawa, Kayo Masuko, Tomohiro Kato. Water-soluble fullerene (c60) inhibits the development of arthritis in the rat model of arthritis. *Int J Nanomedicine*. 2009;4:217-25. Epub 2009 Oct 19.
2. Kate Petersen Shay, Régis F. Moreau, Eric J. Smith, Anthony R. Smith, and Tory M. Hagen. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*. 2009 October ; 1790(10): 1149–1160. doi:10.1016/j.bbagen.2009.07.026.
3. Sanchez BM, Lesch M, Brammer D, Bove SE, Thiel M, Kilgore KS Use of a portable thermal imaging unit as a rapid, quantitative method of evaluating inflammation and experimental arthritis. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2008 May-Jun;57(3):169-75. Epub 2008 Feb 9

## P49 ГОМОГЕННАЯ НУКЛЕАЦИЯ ИЗ ПЕРЕСЫЩЕННОГО ПАРА КАК НОВЫЙ СПОСОБ ГЕНЕРАЦИИ НАНОЧАСТИЦ ИБУПРОФЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЕЙ

Самодуров А.В., Онищук А.А., Восель С.В., Бакланов А.М.

Институт химической кинетики и горения СО РАН, г. Новосибирск, 630090, ул. академика Ржанова, д. 3, samodurovav@gmail.com

Развитие современной науки о наноматериалах стимулирует поиск их применений в различных отраслях человеческой деятельности и, в частности, медицине. Здесь наноматериалы находят свое применение в качестве альтернативных способов

доставки лекарственных препаратов в организм человека. Среди этих способов наиболее перспективным является доставка путем ингаляции аэрозолей в легкие [1]. Было показано [2], что наночастицы в диапазоне размеров 5-100 нм наиболее эффективно осаждаются в альвеолах и, следовательно, наиболее быстро проникают в кровь. Однако, современные методики не позволяют получать аэрозоли, состоящие исключительно из наночастиц [3, 4]. В работе [5] предложен способ генерации наночастиц индометацина путем гомогенной нуклеации из пересыщенного пара в проточной диффузионной камере. Гомогенная нуклеация позволяет также не использовать растворы или сурфактанты, что снижает побочные эффекты, вызываемые ими. Использование проточной системы предоставляет лучшие возможности для контроля размеров и концентраций наночастиц, а также упрощает их анализ и позволяет получать стабильный поток аэрозоля для клинических испытаний.

В этой работе мы применили данную систему для генерации наночастиц ибупрофена. Ибупрофен (R,S-2-(4-изобутилфенил)-пропановая кислота) в качестве нестероидного противовоспалительного препарата очень популярен в настоящее время. Он является потенциальным кандидатом на применение в виде аэрозолей наночастиц в силу побочных эффектов, вызываемых при приеме в виде таблеток.

Общий принцип работы проточной диффузионной камеры заключался в охлаждении парогазовой смеси по мере движения по охлаждаемой зоне камеры. Пар вещества, охлаждаясь, достигал насыщения, затем пересыщения и затем происходила гомогенная нуклеация. Используя две различные конструкции камеры, мы смогли подобрать условия для генерации аэрозоля с диапазоном размеров от 10 до 800 нм и концентрациями от  $10^4$  до  $10^7 \text{ см}^{-3}$ .

Размер и счетную концентрацию аэрозольных частиц измеряли с помощью разработанного в ИХКГ СО РАН диффузионного спектрометра аэрозолей [6]. Он состоит из диффузионной батареи, которая производит сортировку частиц путем селективной диффузии, укрупнителя и оптического счетчика. Данный прибор позволяет измерять размеры и концентрацию аэрозольных частиц в диапазонах 3-200 нм и  $10 \cdot 10^7 \text{ см}^{-3}$  соответственно.

#### Литература:

1. Rabinowitz, J.D., Wensley, M., Lloyd, P., Myers, D., Shen, W., Lu, A., Hodges, C., Hale, R., Mufson, D., Zaffaroni, A. Fast onset medications through thermally generated aerosols // *J. Pharm. Exp. Theor.* – 2004. – V. 309. – N 2. – P. 769-775.
2. Heyder, J., Gebhart, J., Rudolf, G., Schiller, C.F., Stahlhofen, W. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005-15  $\mu\text{m}$  // *J. Aer. Sci.* – 1986. – V. 17. – N 5. – P. 811-825.
3. Smith, E.C., Denyer, J., Kendrick, A.H. Comparison of twenty three nebulizer/compressor combinations for domiciliary use // *Eur. Respir. J.* – 1995. – V. 8. – P. 1214-1221.
4. Fink, J.B. Metered-dose inhalers, dry powder inhalers, and transitions // *Resp. Care.* – 2000. – V. 45. – N 6. – P. 623-635.
5. Onischuk, A.A., Tolstikova, T.G., Baklanov, A.M. Anti-inflammatory effect from indometacin nanoparticles inhaled by male mice // *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery.* – 2008. – V. 21. – N 3. – P. 231-244.
6. Ankilov, A., Baklanov, A., Mavliev, R., Eremenko, S. Comparison of the Novosibirsk diffusion battery with the Vienna electromobility spectrometer // *J. Aer. Sci.* – 1991. – V. 22. – P. 5325.





## P50 ОПТИЧЕСКИЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ И КОНТРОЛЯ КОНЦЕНТРАЦИИ И ДРУГИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРОЗРАЧНЫХ РАСТВОРОВ

Курашев С.М., Санникова М.С.

г. Москва, Россия, Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»  
E – mail: sku@starnet.ru

На базе типового лабораторного оборудования фирмы-производителя РНУВЕ (Германия) создана экспериментальная установка для измерения скорости звука в жидких растворах при комнатной температуре. Отличительной особенностью установки является компактность, позволяющая использовать ее в мини лабораториях.

Генерирование устойчивой стоячей акустической волны в прозрачных жидкостях, просвечиваемых поперечным расходящимся оптическим пучком, позволяет определить длину стоячей волны с помощью метода оптической проекции с точечным центром симметрии. На основании полученного результата вычисляется скорость звука в каждой из исследуемых жидкостей.

В окрестности узлов, где значительно изменяется

показатель преломления  $\left(\frac{dn}{dz} \neq 0\right)$ , световой поток, распространяющийся в жидкости в поперечном по отношению к направлению дифференциации (ось «OZ») стоячей волны, существенно отклоняется от исходного направления (преломляется) [2]. В то же время, в окрестности пучностей световой поток не изменяет своего направления в силу практического пространственного постоянства

показателя преломления  $\left(\frac{dn}{dz} = 0\right)$ . Следовательно, осциллирующие окрестности узлов проявляется на экране как темные полосы, а окрестности пучностей как светлые полосы при поперечном оптическом просвечивании стоячей акустической волны. Если же в качестве светового потока использовать исходящий из одной точки (центра симметрии) световой пучок, то, наблюдая результат на удаленном экране, получим увеличенный образ, удобный для измерительных целей (см. рис.1).

Схема эксперимента напоминает классическую установку Манделъштама – Бриллюэна. Принципиальное отличие от последней: эффект дифракции оптической волны на стоячей ультразвуковой волне заменен эффектом рефракции в окрестности узловых точек. Последний эффект можно отнести к геометрической оптике. Оптическая схема установки показана на рис.1.

На рис.2. приведено изображение данной экспериментальной установки. Стеклоянная кювета на 2/3 объема наполнена исследуемой жидкостью. Звуковая головка погружена на глубину несколько миллиметров в жидкость. Плоскость головки должна быть параллельна плоскости дна кюветы.

Параллельный пучок, произведенный гелий-неоновым лазером, после прохождения собирающей линзы фокусируется в точку (центр симметрии). Центр пучка, расходящегося из фокуса линзы, располагается приблизительно в 0 – 20 см от кюветы, проекционный экран находится приблизительно в 50 см от кюветы по другую сторону. Лазер и линза устанавливаются таким образом, что световой поток просвечивает жидкость в промежутке между звуковой головкой и дном кюветы.

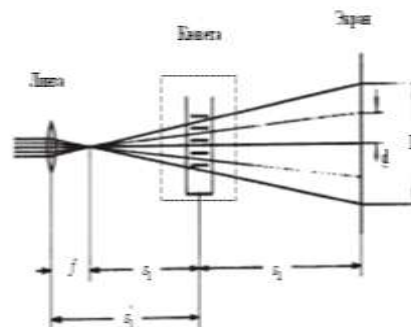


Рис.1. Ход лучей в установке

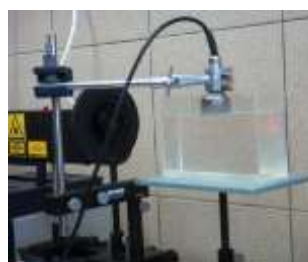


Рис. 2 Вид экспериментальной установки

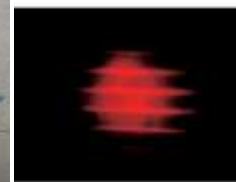


Рис.3.Изображение на экране

Расстояние между полосами на экране в проекции равно  $d$  (см. рис.1.). Используя элементарные геометрические соображения, на основе подобия находим

$$\frac{\lambda}{2} = d \frac{s_1}{s_1 + s_2}. \quad (1)$$

Расстояние  $d$  определим, измерив  $D$ , размер проектируемого на экран изображения (см. рис.3.) и подсчитав  $N$  число полос на этом изображении.

Наконец скорость звука получим, следуя известному соотношению

$$v = \frac{\lambda}{T} = \lambda \cdot f, \quad (2)$$

где  $f$  - частота генерируемых колебаний, при которой возникает устойчивая стоячая волна длиной волны  $\lambda$ .

Производя независимые измерения скорости (длины волны) аудиоволны в растворе, имеем возможность по экспериментально полученной зависимости определить концентрацию раствора. Очевидно скорость аудиоволны коррелирует и с другими характеристиками раствора, что позволяет распространить методику для измерения практически важных характеристик растворов.

1. Л.Д. Ландау, Е.М. Лифшиц. Электродинамика сплошных сред. М.: Физматлит. 1982. – 624 с.

2. М. Борн, Э. Вольф. Основы оптики. М.: Физматлит. 1973. – 721 с.

3. Таблицы физических величин. Справочник под ред. акад. И.К. Кикоина. М.: Атомиздат. 1976. – 1008 с.

4. Физические величины: Справочник/А.П. Бабичев, Н.А. Бабушкина, А.М. Братковский и др.; Под. ред. И.С. Григорьева, Е.З. Мейлихова. - М., Энергоатомиздат, 1991. – 1232 с.



## P51 СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕСНОЙ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ В КОЛЛОИДНЫХ КВАНТОВЫХ ТОЧКАХ $A^2B^6$ , ЛЕГИРОВАННЫХ МЕДЬЮ

Татьяна Юрьевна Сачкова<sup>1</sup>

Сергей Геннадиевич Дорощев<sup>2</sup>

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,

<sup>1</sup>Факультет наук о материалах

<sup>2</sup>Химический факультет

tatiana.sachkova@gmail.com

Коллоидные квантовые точки (ККТ, полупроводниковые нанокристаллы) имеют значительные преимущества по сравнению с объемными полупроводниками [1]. Они обладают уникальными оптическими и электронными свойствами вследствие квантоворазмерных эффектов [2], и в настоящее время активно исследуются с целью разработки различных приложений, в частности, биосенсоров и биомаркеров. Для того, чтобы регистрировать люминесценцию маркирующих ККТ в тканях живого организма, целесообразно использовать ККТ с характерными энергиями люминесценции, отличными от энергий люминесценции живых тканей. Наноструктуры типа ядро-оболочка и структуры, легированные медью, обнаруживают интенсивную люминесценцию в ИК-диапазоне, в то время как у живых тканей люминесценции в этом диапазоне нет.

Авторами были синтезированы ККТ халькогенидов кадмия (сульфида, селенида и теллурида), а также ККТ типа ядро-оболочка состава  $CdSe @ CdS$  QCDs на основе олеатного метода [3]. Для собственных нанокристаллов  $CdS$  два вида дефектов воспроизводимо были зарегистрированы: предположительно, мелкие акцепторы и мелкие доноры.

В этой работе были изучены две методики получения ККТ, легированных медью. Первая (травление) представляет собой двухстадийный метод, в ходе которого ионы меди вводятся в приготовленные заранее ККТ. Вторая – одностадийный метод, в ходе которого прекурсоры кадмия и меди  $Cd$  смешиваются вместе и совместно используются для приготовления легированных ККТ. Обе методики были изучены для различных степеней легирования.

Согласно литературным данным, энергия люминесценции ККТ, легированных медью, зависит от радиуса частицы вследствие того, что люминесценция ионов меди происходит по механизму рекомбинации делокализованных электронов (в зоне проводимости или мелкой ловушки) с ионом меди [4]. В данной работе авторы изучали зависимость энергии примесной люминесценции от размера частиц для легированных медью ККТ.

Полученные образцы были выделены и охарактеризованы методами люминесцентной спектроскопии и спектроскопии поглощения, а также методом просвечивающей электронной микроскопии.

### Литература

1) W.C.W. Chan, Ph.D. Thesis, Department of Chemistry, Indiana University, 2001.

2) W.C.W. Chan, D.J. Maxwell, X. Gao, R.E. Bailey, M. Han, S. Nie, *Curr. Opin. Biotechnol.* 13 (2002) 40.

3) Тананаев П. Н., диссертация на соискание ученой степени канд. хим. наук «Квантовые точки селенида кадмия, легированные медью», химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова.

4) *Luminescence of nanocrystalline ZnSe:Cu*, J. F. Suyver, a) T. van der Beek, S. F. Wuister, J. J. Kelly, and A. Meijerink, Debye Institute, Physics and Chemistry of Condensed Matter, Utrecht University, P.O. Box 80.000, 3508 TA Utrecht, The Netherlands.

## P52 НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ МЕТОДОМ ГКР-СПЕКТРОСКОПИИ

А.А. Семенова<sup>1\*</sup>, Е.А. Гудилин<sup>1,2</sup>, В.В. Хабатова<sup>3</sup>,  
Н.А. Браже<sup>3</sup>, Г.В. Максимов<sup>3</sup>, Ю.Д. Третьяков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Факультет наук о материалах, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы,1.

<sup>2</sup>Химический факультет, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы,1.

<sup>3</sup>Биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, корп. 12.

\*a.semenova@fmlab.ru

Для исследования структуры биологических молекул в составе живых систем метод спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния (ГКР) в последнее время приобретает всё большую популярность ввиду возможности неинвазивного анализа биологических объектов, т.е. не сопровождающегося их разрушением. Среди преимуществ метода также выделяют его высокую чувствительность, простоту пробоподготовки и возможность изучения конформации единичных молекул. Усиление сигнала комбинационного рассеяния аналита в спектроскопии ГКР достигается за счет плазмонного резонанса, характерного для наночастиц благородных металлов (преимущественно серебра и золота), и зависит от предыстории получения наночастиц, их морфологии, размера и поверхностных функциональных групп. В связи с этим получение «настраиваемых» наночастиц благородных металлов для исследования биомолекул методом ГКР является актуальной задачей.

В настоящей работе продемонстрировано применение наночастиц серебра, полученных химическим восстановлением нитрата серебра гидрохлоридом гидросиламина в щелочной среде (метод Леопольда - Лендла), для исследования клеток крови и изолированного гемоглобина, выделенного из эритроцитов, с использованием ГКР-спектроскопии. С целью варьирования распределения наночастиц по размерам изменяли температуру синтеза в диапазоне 25 – 60 °С и время старения полученных гидрозолей (до 2 месяцев). Для различных серий образцов наночастиц плазмонный резонанс наблюдается в диапазоне 400 – 450 нм. По данным просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) и динамического светорассеяния (ДСР), распределение наночастиц серебра по размерам имеет бимодальный вид, поэтому для характеристики наночастиц было впервые предложено использовать центральные статистические моменты: дисперсию, асимметрию и эксцесс. Обнаруженные корреляции между параметрами кривых распределения, спектрами поглощения и коэффициентом усиления сигнала ГКР позволяют оптимизировать процесс синтеза наночастиц серебра для более эффективного изучения биомолекул методом ГКР.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 11-03-00761-а).



## **P53** ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЕННО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА РОСТА BDNF НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ

Семина Е.В., Карагяур М.Н., Сысоева В.Ю., Рубина К.А., Стамбольский Д.В., Суздальцева Ю.Г., Калинина Н.И., Ткачук В.А.

Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Ломоносовский проспект, д.35/1, Россия, 119192 E-mail e-semina@yandex.ru

Нарушения периферической иннервации, вызванные травмами, ишемией и нейродегенеративными заболеваниями являются важнейшей причиной временной и стойкой инвалидности населения России трудоспособного возраста [1]. Для успешной стимуляции роста и восстановления нерва требуется поддержание выживаемости и регенерации нейронов, регуляция направленного роста аксонов, поэтому для ускорения процесса восстановления в месте повреждения нерва необходимо обеспечить стабильную и длительную экспрессию нейротрофинов. С этой точки зрения наиболее более перспективным представляется способ стимуляции восстановления иннервации, в основе которого лежит применение плазмидных конструкций, кодирующих ключевые регуляторы роста и восстановления нервных окончаний, а именно BDNF, который обеспечивает выживание и регенерацию нейронов и рост отростков. Для введения плазмидных конструкций используют множественные локальные инъекции в мышцы, что позволяет достичь высокого уровня трансфекции мышечных волокон и стабильной экспрессии трансгена. Последовательность BDNF человека содержит редкие триплеты нуклеотидов, что может негативно влиять на эффективность его экспрессии в мышце, однако, благодаря вырожденности генетического кода, редкие триплеты могут быть заменены на те, которые встречаются в генах человека наиболее часто, без изменения аминокислотной последовательности соответствующих белков.

В нашей лаборатории кДНК BDNF человека получали с помощью прямого химического синтеза фрагментов, в соответствии с последовательностью, опубликованной в базе данных NCBI. Для оптимизации последовательности нуклеотидов, кодирующей BDNF, выявляли триплеты, наиболее редко встречающиеся в генах человека, которые заменяли на триплеты, кодирующие те же аминокислоты, но при этом встречающиеся в генах человека наиболее часто. В результате вырожденности генетического кода все аминокислоты природной кДНК BDNF оставались неизменными. Идентичность полученных последовательностей BDNF и BDNF<sup>opt</sup> определяли с помощью секвенирования. В качестве контроля использовали пустой плазмидный вектор (CONT).

Производство секретируемого фактора BDNF в культуральной среде определяли методом ELISA. Согласно этим измерениям, продукция BDNF в культуральную среду клеток, трансфицированных CONT, составила 13 пг белка на 10<sup>6</sup> клеток; клеток, при трансфекции BDNF – 243 пг/10<sup>6</sup> клеток; при трансфекции BDNF<sup>opt</sup> – 325 пг/10<sup>6</sup> клеток. Для изучения восстановления нерва в переднюю большеберцовую мышцу вводили по 60 мкг плазмидного вектора CONT и BDNF<sup>opt</sup>.

Повреждение общего малоберцового нерва осуществляли согласно опубликованному нами ранее протоколу [2]. Восстановление нервных волокон оценивали с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания криосрезов нерва специфичными антителами к зрелым аксонам на 4-е сутки после повреждения, а также по вызванным потенциалам действия, регистрируемым с дистальной части нерва на 7-е сутки после повреждения. В результате проведенных исследований впервые было показано, что инъекция оптимизированной последовательности плазмиды BDNF<sup>opt</sup> способствует восстановлению периферического нерва мыши по сравнению с введением CONT плазмиды. Результатом является достоверное увеличение числа аксонов в поврежденном нерве (в 1,7 раза по данным статистического обобщения окрашенных криосрезов антителами к маркеру зрелых аксонов); достоверное уменьшение латентного периода (в 1,4 раза) и достоверное возрастание амплитуды суммарного потенциала действия нерва (в 1,5 раза) при введении плазмиды с BDNF<sup>opt</sup> по сравнению с введением плазмиды CONT.

Таким образом, полученные в ходе данной работы результаты могут быть в дальнейшем использованы в регенеративной медицине, травматологии, трансплантологии и нейробиологии для стимуляции роста и регенерации нервов и восстановления периферической иннервации тканей, а также для изучения механизмов участия нейротрофических факторов в регенерации периферических нервов. Предлагаемый способ позволит ускорить восстановление структуры и проводимости периферических нервов после травм за счёт локального увеличения продукции нейротрофического фактора роста в результате трансфекции мышц, иннервируемых поврежденным нервом, плазмидной конструкцией для экспрессии BDNF<sup>opt</sup>.

1. Одинак М.М., Живолупов С.А. Заболевания и травмы периферической нервной системы. Санкт-Петербург, СпецЛит., 2009.
2. Lopatina T. et al., Adipose-Derived Stem Cells Stimulate Repair and Growth of Peripheral Nerves, Plos One, 2011, V6(3): 1-10.

## **P54** ИСКУССТВЕННО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ ПОИСКА И НЕЙТРАЛИЗАЦИИ ВИРУСНЫХ НАНООБЪЕКТОВ

Сербин А.В.<sup>1,2</sup>, Цветков В.Б.<sup>1,2</sup>, Карасева Е.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-инновационный фонд Здоровья, Москва, 117042 б-р адм. Ушакова 14-209, heal@aha.ru

<sup>2</sup> Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, Москва

Генетические паразиты – вирусы – несут в себе критическую угрозу не только здоровью - жизни человека, но и выживанию человеческой цивилизации в целом, причем, нерациональная антропогенная деятельность усиливает эти риски [1]. В силу многократного превосходства вирусов в темпах репродуктивной и мутационной активности, иммунитет человека весьма ограничен в естественном ресурсе эффективного противостояния эволюции вирусных паразитов. В этой связи ключевое значение приобретает разработка искусственно-молекулярных «инструментов» избирательного узнавания и нейтрализации вирусов [2].

В отличие от клеточных организмов (микрообъектов) вирусные частицы (вирионы) и вирус-специфические компоненты их жизненного цикла, особенно на стадиях



проникновения в клетки и самосборки вирусного потомства имеют нано-размерные масштабы, а молекулярную основу этих объектов составляют био-полимерные формы вещества (преимущественно белковой и нуклеиновой природы) [3]. В то же время на рынке противовирусных препаратов пока доминируют соединения «малых молекул». Отвечая краткосрочным коммерческим интересам фирм-производителей, они не в состоянии обеспечить полноценную стратегию противовирусной защиты, прежде всего, из-за несоответствия «малых молекул» масштабам биополимеров, лежащих в основе вирусных нано-мишеней. Указанная несоответственность является объективной причиной быстрого выхода их из-под лекарственного контроля вирусов, особенно повышенной мутационной изменчивости, например, вирусов гриппа, и тем более, ВИЧ (возбудителя СПИД) [3].

В данном сообщении представлены результаты цикла исследований в области разработки нового поколения противовирусных препаратов [4], целенаправленно конструируемых нами на принципах молекулярной соразмерности «препарат – нано-мишень», мимикрии и комплементарности [3,5]. Проектирование и синтез соответствующих молекул осуществляется на уровне полимерных соединений, соразмерных биополимерным прототипам, формирующим вирусные нано-объекты. В качестве экспериментального примера рассмотрена генерация искусственных полимерных соединений на основе чередующихся сополимеров малеиновой кислоты и их графт-регулируемых производных. Имитация принципа линейно-цепочечного чередования фуран-производных и кислотнo-анионных структур остова (но не генетического кода) нуклеиновых кислот, привела к генетически безопасным имитаторам иммуностимулирующих свойств вирусных ДНК/РНК. Полученные полимерные соединения проявили высокую интерферон индуцирующую активность и способность профилактической защиты экспериментальных животных (*in vivo*) от летальных доз нейровирусов [2,3]. Однако значительного эффекта прямого узнавания и нейтрализации вирусов на клеточных культурах (*in vitro*) зарегистрировано не было.

На следующем этапе макромолекулярная платформа иммуностимулирующих полимерных соединений была подвергнута комбинированной модификации по боковым группам - подобно белкам с единым полимерным остовом, но регулируемой комбинацией боковых радикалов (остатков аминокислот). В отличие от природных прототипов, мы использовали синтетический (но биосовместимый) полимерный остов, а комбинации боковых групп формировали не на принципе природно-генетического кодирования, а на принципе поиска искусственного «кода», ориентированного на вирусные нано-мишени. В этих целях экспериментально апробированы потенциально вирус-восприимчивые лиганды 5 типов: 1) электростатически избирательных к преимущественно положительно заряженной поверхности вирионов и медиаторов их проникновения в клетку, 2) алициклических сенсоров к гидрофобным сайтам вирусных нано-мишеней, 3) холестеновых якорей к «рафт»-микро/нано-доменам клеточной мембраны (эпицентрам риска вирусного вторжения), 4) полипептидных фрагментов хемокиновых рецепторов клеток, распознающих ВИЧ, и 5) полипептидных фрагментов вирусов, несущих функции распознавания себе подобных [6].

На базе нескольких сотен полимерных соединений с различными комбинациями структуры остова, состава и соотношения перечисленных типов боковых групп и связующих «мостиков» получены высокоактивные

ингибиторы вирусной репродукции вирусов гриппа, герпес-вирусов и ВИЧ, с экспериментально подтвержденным *in vitro* эффектом прямой блокады самых ранних этапов вирусного проникновения в клетку [6,7]. Компьютерное моделирование взаимодействий синтетических полимеров с вирусными нано мишенями методами докинга и молекулярной динамики позволило прояснить механизмы узнавания – блокады мишеней и конкретные параметры «химического программирования» макромолекул на нейтрализацию ряда вирусных нано-объектов. В частности, впервые исследованы параметры искусственного (негенетического) программирования чередующихся сополимеров малеиновой кислоты на нейтрализацию триспирального медиатора (2 x 7 нм) слияния ВИЧ с клетками человека [8].

Литература: [1] Serbin A.V. Ecol Congress Int J - 1997, 1(2):31-4. [2] Diss D.Sc. 2005. [3] Macromol Symp - 2010, 296 (1):466-477. [4] US Pat 5880154A, Пат РФ 2281297. [5] Antivir Res - 2006, 70(1):85-86; 2011, 90(2):46. [6] Antivir Res - 1999, 41(3):135-144; 2002, 53(3):50; 2004, 62(2):35; 2006, 70(1):42, 45; 2007, 74(3):49, 51; 2009, 82(2):50-51,59; Biotechnol in Russia - 2002, (4):11-23; 2003 (5):25-35; Вопр вирусол - 2003, 48(5):19-26; 2009, 54(2):27-31. [7] Антибиот химиотер - 2003, 48(2):29-41; (5):7-15; 2007, 52(11):8-13; 2008, 53(7):8-4; (11):3-10; Мол генет эпидем вирусол - 2005, (2):33-36. [8] Antivir Res - 2011, 90(2):46.

## P55 СОЗДАНИЕ И ТЕСТИРОВАНИЕ ГКРС-ПЛАТФОРМ НА ОСНОВЕ СТРУКТУР ЯДРО-ОБОЛОЧКА, СОДЕРЖАЩИХ НАНОКЛАСТЕРЫ УГЛЕРОДА

Стецюра И.Ю.<sup>1</sup>, Маркин А.В.<sup>1</sup>, Пономарев А.Н.<sup>3</sup>, Якиманский А.В.<sup>2</sup>, Горин Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Саратовский государственный университет, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, inna\_st@mail.ru

<sup>2</sup>Институт высокомолекулярных соединений РАН, 199004 г. Санкт-Петербург, Большой пр., 31

<sup>3</sup>ЗАО «Научно-Технический Центр Прикладных Нанотехнологий», 190020, г. Санкт-Петербург, ул. Циолковского, 11

В настоящее время активно исследуются углеродные структуры и предложены различные варианты применения углеродных структур, в том числе и в медицине[1,2]. Одним из перспективных и высокочувствительных методов определения структур на основе углерода является метод комбинационного рассеяния света (КРС) [3]. Метод КРС все чаще используется в биофизических и медицинских исследованиях, так как с его помощью можно извлечь значительное количество информации о химическом составе микрообъектов, находящихся в сложных для изучения средах (биологическая жидкость и ткань, отдельные клетки), с возможностью проведения исследований *in vivo*. В последнее время все большее внимание уделяется гигантскому комбинационному рассеянию света (ГКРС), поскольку в случае ГКРС интенсивность сигнала возрастает на столько, что может быть достигнут уровень обнаружения одной молекулы [4]. Прогресс в области применения ГКРС в медицине и биологии связан с развитием синтеза и оптической характеристики новых наноструктурированных материалов в качестве платформ для ГКРС. Таким образом, целью работы является создание платформ для гигантского комбинационного рассеяния на основе структур ядро-





оболочка, содержащих аддукты нанокластеров углерода (АНКУ) [5].

Использование АНКУ обусловлено их уникальными свойствами: биосовместимостью, наличием интенсивного пика в спектре КРС, широким диапазоном оптического поглощения, включая диапазон прозрачности биологической ткани, высокая теплопроводность, которая обеспечивает возможность их эффективного применения, как в гипертермии, так и для создания композитов, на основе термочувствительных полимеров. При этом морфология получаемых композитов характеризуется наличием острых граней, которые перспективны для создания платформ для наблюдения ГРКС.

Методом полиионной сборки [6] были получены оболочки, состоящие из полиаллиламин гидрохлорида и АНКУ, дзета-потенциал которых составил -22,5 мВ. В качестве ядер использовались микросферолиты  $\text{CaCO}_3$  диаметром 2,5-3 мкм и дзета-потенциалом 20 мВ, полученные при смешивании растворов хлористого кальция и карбоната натрия по реакции [7]:  $\text{CaCl}_2 + \text{Na}_2\text{CO}_3 = \text{CaCO}_3 + 2\text{NaCl}$ . На поверхности ядер, методом полиионной сборки, были сформированы наноразмерные покрытия следующего состава: РАН/ АНКУ; (РАН/АНКУ)<sub>2</sub>; (РАН/АНКУ)<sub>3</sub>.

Применение полученных структур ядро-оболочка перспективно в биомедицине, в особенности, в качестве основы для создания сенсоров, характеризующих границу раздела имплантант-ткань. Анализ СЭМ изображений, полученных структур ядро-оболочка, позволяет сделать следующий вывод: формирование слоя с АНКУ существенно изменяет морфологию поверхности кальций карбонатных ядер. Характерно наличие большого количества граней, обусловленное адсорбцией АНКУ. Для наблюдения эффекта ГРКС необходимо было сформировать на поверхности структур серебряное покрытие. Спектры КРС получали при помощи установки Интегра Спектра (НТ-МДТ, РФ) при использовании лазера с длиной волны 473 нм. Интенсивность спектра КРС при мощности лазера 35 мВт для структуры (РАН/АНКУ)<sub>3</sub> с восстановленным Ag по сравнению со спектром КРС структуры без Ag увеличилась более чем в 10 раз. Были получены четкие пики данной структуры с восстановленным Ag (G мода –  $1588 \text{ см}^{-1}$ , D мода –  $1367 \text{ см}^{-1}$ ) при мощности лазера 0,35 мВт. Необходимо отметить, что лазерное излучение мощностью менее 1 мВт может применяться в качестве тестирующего излучения биообъектов *in vivo* на границах ткань-имплантант. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 09-03-0245-а.

#### Литература

1. J.W. Kim, E.I. Galanzha, E.V. Shashkov et al // Nat. Nanotech., 2009, 4, p. 688 – 694.
2. W. Hu, C. Peng, W. Luo et al // ACS Nano, 2010, 4 (7), p. 4317–4323.
3. M.S. Dresselhaus, A. Jorio, M. Hofmann et al // Nano Letters, 2010, 10, p. 751-758.
4. S. Abalde-Cela, P. Aldeanueva-Potel, C. Mateo-Mateo et al // J. R. Soc. Interface, 2010, 7, p. 435–450.
5. A.N. Ponomarev, O.L. Figovsky // Scientific Israel-Technological Advantages, 2010, 12,3.
6. О. А. Иноземцева, С. А. Портнов, Т. А. Колесникова и др. // Российские нанотехнологии, 2007, 2, 9-10, с. 68-80.
7. Volodkin D.V., Petrov A. I., Prevot M. et al // Langmuir, 2004, 20, p. 3398-3406.

## P56 МИКРОСТРУКТУРА НИКЕЛЕВОГО КОМПЛЕКСА, МОДИФИЦИРОВАННОГО ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

<sup>1</sup>Сугурбеков Е., <sup>2</sup>Кудайбергенова Р., <sup>2</sup>Мусабаева А., <sup>2</sup>Кантарбаева С., <sup>2</sup>Сугурбекова Г.

<sup>1</sup>Казахстанско-Британский технический университет, Казахстан, г. Алматы, gulnar-sugur@yandex.ru

<sup>2</sup>Таразский государственный университет им. М. Х. Дулати, Казахстан, г. Тараз

Разработка и создание новых методов модифицирования, установление строения и структуры активных центров катализаторов, регулирование пористой и кристаллической структуры носителей являются важнейшими элементами управления скоростью и селективностью химических превращений углеводородов и позволяют создать физическую модель строения катализаторов. Катализаторы на основе хелатных комплексов переходных металлов являются наиболее яркими представителями нового поколения катализаторов полимеризации олефинов. Каталитические свойства комплексов легко модифицируются и «настраиваются» на получение конкретного полиолефина выбором органического лиганда, переходного металла, определенного активатора и т.д. Для этих катализаторов имеют место явления внешне- и внутрисферной координации, которые могут привести к значительному изменению их стабильности и каталитических свойств. Причиной подобных явлений является обратимая внешнесферная координация по кислородному атому лиганда и реакции обмена лигандов комплексов на различные группы в процессах изомеризации [1]. Катализаторы на основе полимерметаллических комплексов являются одной из наиболее востребованных каталитических систем, широко используемых в нефтепереработке, нефтехимии, а также процессах обезвреживания газовых выбросов.

Большой интерес вызывает приготовление каталитических систем на основе комплексов металлов с бидентатными лигандами и связанное с этим модифицирование свойств катализаторов, положительно проявляющихся в реакциях гидрирования, ароматизации и окисления углеводородов. Наличие в объеме материала развитых межфазных границ приводит к изменению оптических и магнитных свойств и к значительному усилению каталитической активности.

Катионы переходных 3 d – металлов (Fe, Co, Ni) могут формировать наночастицы в полимерной матрице, которые затем агрегируют в более крупные кластеры. Ранее было показано образование мицеллярных систем  $\text{CoCl}_2$  с дитиолами [2-3], которые образуют ассоциаты, благодаря межмолекулярным силам взаимодействия и способности бидентатных лигандов к образованию мостиковых и водородных связей. Подобные комплексы обладают высоким значением удельной площади поверхности, что позволяет изготавливать из них эффективные, селективные и стабильные катализаторы. Химическое модифицирование поверхности наночастиц основано на комплексообразовании между ионом металла и модифицирующим хелатирующим лигандом. Установление строения и морфологии поверхности никелевого комплекса с полиэтиленгликолем, определение влияния природы химической связи в металлокомплексах на состояние металла в составе активной





поверхности в целенаправленном формировании свойств является предметом настоящего исследования. Для характеристики микроморфологии поверхности никелевого катализатора был использован метод растровой электронной микроскопии (РЭМ) с возможностью рентгеновского микроанализа. Микроскопический анализ никелевого комплекса с полиэтиленгликолем сделан с помощью растрового электронного микроскопа РЭМ японской фирмы JEOL 7500F (рисунок 1).

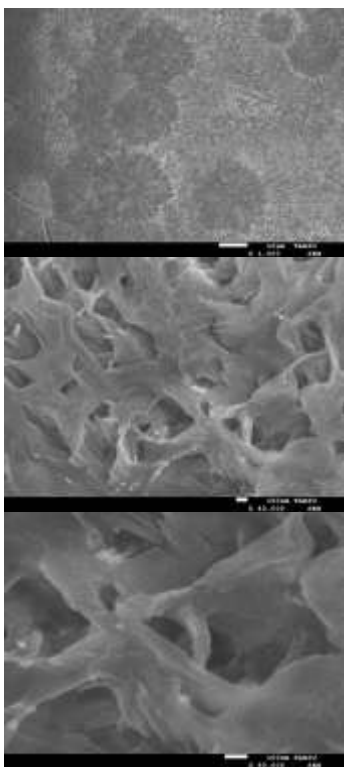


Рисунок 1 – Микрофотографии комплекса никеля с ПЭГ при различном расширении: а – 1000; б – 40000; в – 80000

Анализ микрофотографии (рисунок 1а) показал, что структура никелевого комплекса – предшественника катализатора представляет собой сетчатую структуру, имеются разветвления.

Список использованной литературы:

1. Makio H., Kashiwa N., Fujita T.//Adv. Synth. Catal. 2002. - V. 344. – P.477.
2. Сугурбекова Г.К. Мицеллообразование в водных растворах унитиолатных комплексов металлов //Промышленность Казахстана. - 2007. -№4. - С.91-93.
3. Сугурбекова Г.К. Адсорбционные характеристики и поверхностная активность унитиолатных комплексов кобальта //Промышленность Казахстана.-2007.- № 6.-С.83-85.

## P57 ПОЛУЧЕНИЕ КОНЬЮГАТОВ КВАНТОВЫЕ ТОЧКИ-АНТИТЕЛА И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

Берлина А.Н., Таранова Н.А., Жердев А.В., Дзантиев Б.Б.

Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, 119071  
Москва, Ленинский проспект, д. 33. Тел./Факс +7  
(495) 954-28-04, e-mail: taranovana@gmail.com

В последние два десятилетия резко возросло количество исследований в области полупроводниковых наноструктур, таких, как квантовые точки (КТ). Существуют огромные возможности для их применения в различных областях, начиная от микроэлектроники и заканчивая использованием их в качестве меток в анализе. Потенциальное применение данных нанокристаллов как маркеров биомолекул обусловлено их оптическими свойствами, которые варьируют с изменением размера (1-10 нм), поверхности и химического состава. Водорастворимые КТ активно используются в качестве меток в клинической диагностике, мониторинге окружающей среды, анализе продуктов питания и т.д. Конъюгация антител с квантовыми точками позволяет получить специфические реагенты, сочетающие эффективную связывающую способность и стабильную флуоресценцию.

Нами были охарактеризованы КТ в качестве меток для иммунохроматографического анализа, который широко применяется для быстрого и нетрудоёмкого анализа различных соединений. В нашем исследовании была разработана иммунохроматографическая тест-система для анализа проб на содержание хлорамфеникола (ХАФ). Данный антибиотик широко используется в животноводстве и птицеводстве для лечения бактериальных инфекций, что приводит к его накоплению в мясе, яйцах и молоке. Содержание ХАФ в продуктах питания регламентируется во многих странах. В связи с этим, мониторинг ХАФ является актуальной задачей.

Для получения проявляющего конъюгата для иммунохроматографического анализа были использованы водорастворимые квантовые точки (фирмы «Invitrogen», пик эмиссии 625 нм) и моноклональные мышинные антитела против хлорамфеникола. Ковалентную конъюгацию проводили с использованием в качестве активаторов N-(3-диметиламинопропил)-N'-этил-карбодиимида гидрохлорида и N-гидроксисульфосукцинимид натрия соли. Молярное соотношение квантовые точки:антитела при синтезе составляло 1:2. Как видно на рис. 1, спектры эмиссии квантовых точек до и после конъюгации практически совпадают.

На рабочую поверхность нитроцеллюлозной мембраны Millipore для формирования тестовой зоны был нанесен конъюгат ХАФ-бычий сывороточный альбумин (1 мг/мл) и овечьи антитела против IgG мыши (0,5 мг/мл) – в качестве контрольной зоны. Конъюгат КТ-IgG мыши наносили капельно на крупнопористую стекловолоконную мембрану. Под действием капиллярных сил антитела, меченные квантовыми точками, диффундировали по мембране и связывались с иммобилизованным антигеном (ХАФ-бычий сывороточный альбумин) в тестовой зоне в зависимости от концентрации ХАФ в пробе. Наличие КТ в тестовой и контрольной зонах определяли, освещая мембрану УФ-светом, при этом были видны одна или две линии. На рис. 2 приведена калибровочная кривая для конкурентного иммунохроматографического определения ХАФ в системе на



основе КТ. Предел обнаружения данной системы составляет 5 нг/мл.

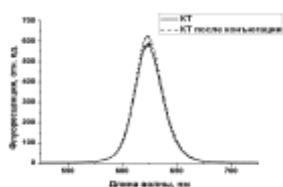


Fig.1 Спектры эмиссии КТ до и после конъюгации.  $\lambda_{ex}=460\text{ nm}$

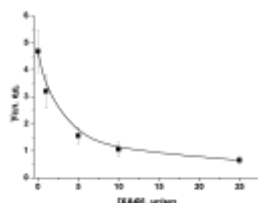


Fig. 2 Калибровочная кривая ( $n=20$ ) для иммунохроматографического определения

Полученные результаты подтверждают эффективность КТ в качестве меток для иммуноаналитических систем.

Данная работа выполнена при поддержке ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы» (ГК № 16.512.11.2125), ФЦП «Исследования и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы» (ГК № 16.740.11.0158) и Программы Президиума РАН № 27 «Основы фундаментальных исследований нанотехнологий и наноматериалов» (проект № 3.5.4.).

## P58 МОДИФИКАЦИЯ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ЧАСТИЦ КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

Трушина Д.Б., Набатов Б.В., Букреева Т.В.  
Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова  
РАН, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 69,  
trushina.d@mail.ru

Частицы карбоната кальция (КК) являются биосовместимым материалом, что позволяет использовать их для большого круга медицинских задач, таких как создание имплантатов, мазей, паст, систем адресной доставки лекарств [1-3]. Метод адресной доставки лекарств пользуется популярностью в связи с множеством преимуществ: лекарство воздействует только на больной орган, что позволяет снизить побочные эффекты, а капсулы с лекарством позволяют более эффективно работать функциональному веществу и осуществляют пролонгированное действие. Важной задачей является доставка лекарств в мозг. Однако в организме существует защитный физиологический механизм – гематоэнцефалический барьер между кровеносной системой и центральной нервной системой. Существует класс препаратов, которые не способны проникать через него, их необходимо вводить в организм с носителем. Наиболее простым решением этой проблемы является интраназальный способ введения препаратов [4]. Одним из веществ, не способных проникать через гематоэнцефалический барьер, является центральный анестетик лоперамид, применяемый в производстве медицинских препаратов. Для изучения возможности интраназального введения лоперамида посредством контейнеров на основе КК необходимо

исследовать его адсорбцию на частицы КК, чему и посвящена данная работа.

Предварительно синтезированные частицы КК добавляли в раствор лоперамида и выдерживали в нем в течение 2 часов, чтобы максимальное количество лоперамида могло адсорбироваться частицами. Затем проводили центрифугирование и исследовали супернатант. Для определения концентрации лоперамида в супернатанте была построена калибровочная прямая для данного вещества. Количество лоперамида, включенного в контейнеры, определяли спектрофотометрически по изменению интенсивности пика поглощения лоперамида на длине волны 259 нм до и после адсорбции. Такой метод оценки эффективности загрузки частиц лекарством используется, например, в работе [1]. Оптические свойства образцов в данной работе исследовали с помощью двухлучевого сканирующего спектрофотометра Lambda-650 (Perkin Elmer) с диапазоном длин волн 190 – 900 нм.

Полученная калибровочная прямая для определения концентрации лоперамида приведена на рис.1. Измеряли спектры поглощения раствора лоперамида до и после проведения его адсорбции частицами КК (рис.2). Видно, что интенсивность поглощения раствора лоперамида падает после выдерживания в нем частиц КК, что свидетельствует об адсорбции вещества. Из расчета по калибровочной прямой следует, что  $0.77 \pm 0.23\%$  лоперамида адсорбировалось на частицах карбоната кальция.



Рис.1 Калибровочная прямая для лоперамида

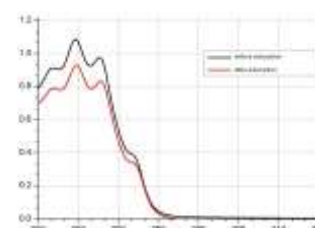


Рис.2 Спектры поглощения лоперамида

Таким образом, частицы карбоната кальция можно эффективно использовать для создания микроконтейнеров доставки лоперамида.

### Литература

1. Bishnu Prasad Bastakoti, Sudhina Guragain, Yuuichi Yokoyama, Shin-ichi Yusa, Kenichi Nakashima Synthesis of Hollow CaCO<sub>3</sub> Nanospheres Templated by Micelles of Poly(styrene-b-acrylic acid-b-ethylene glycol) in Aqueous Solutions. Langmuir - 2011, Vol. 27, № 1, pp. 379–384.
2. Jun Wang, Ji-Si Chen, Jing-Yi Zong, Dong Zhao, Feng Li, Ren-Xi Zhuo, Si-Xue Cheng Calcium Carbonate/Carboxymethyl Chitosan Hybrid Microspheres and Nanospheres for Drug Delivery. J. Phys. Chem. C - 2010, Vol. 114, № 44, pp. 18940–18945.
3. Qinghe Zhao, Bingyun Li pH-controlled drug loading and release from biodegradable microcapsules. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine – 2008, № 4, pp. 302–310.
4. Talegaonkar S., Mishra P.R. Intranasal delivery: An approach to bypass the blood brain barrier. Indian J Pharmacol. - 2004. Vol. 36, № 3, pp. 140-147.



## **Р59** ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ НАНОЧАСТИЦ КОМПЛЕКСОВ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ ТИПА I С ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТАМИ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ

Панина И.С.<sup>1</sup>, Филатова Л.Ю.<sup>1</sup>, Осипова Т.А.<sup>1</sup>, Кабанов А.В.<sup>2</sup>, Клячко Н.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, 119991, Воробьевы горы, 1-11, luboff.filatova@gmail.com

<sup>2</sup>Durham Research Center 1036, 985830 Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-5830, U.S.A.

Глутатионпероксидазы катализируют восстановление перекисей липидов в соответствующие спирты и восстановление пероксида водорода до воды. Глутатионпероксидаза типа 1 (GPx1) –самая распространенная форма фермента, она обнаружена в цитоплазме практически всех тканей млекопитающих, субстратом GPx1 является пероксид водорода. Перекись водорода и активные радикалы образуются в результате перекисного окисления липидов, что является причиной дестабилизации или разрушения клеточных мембран. Следовательно, глутатионпероксидаза обеспечивает защиту мембран клеток от разрушающего действия пероксидных радикалов.

Использование антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы в лечении многих заболеваний весьма эффективно. Но на практике необходимо использовать не нативный фермент, а модифицированный, для улучшения таких свойств как стабильность и устойчивость к протеолизу. Целью настоящей работы было получение и исследование свойств комплексов глутатионпероксидазы с полиэлектролитами, которые часто используют для стабилизации и улучшения каталитических свойств ферментов.

В настоящей работе подобраны оптимальные условия измерения активности глутатионпероксидазы 1, установлено, что при 37°C, pH 7-8, концентрациях фермента 0.18-1.8 мг/мл его инактивация протекает по диссоциативному механизму. Подавить диссоциацию белковых глобул можно, «обернув» молекулу фермента полиэлектролитом. Исследование взаимодействия GPx1 с полиэлектролитами различной природы (полиакриловыми кислотами 5 и 240 кДа, полилизинном 9.6 кДа, блок-сополимерами полилизина и полиэтиленгликоля 6.6 кДа полиэтиленimina и полиэтиленгликоля 12.6 кДа), проводили при pH 8.0 и 37°C. Обнаружены стабилизационные эффекты полиакриловой кислоты 5 кДа и блок-сополимера полиэтиленimina и полиэтиленгликоля 12 кДа, эффективность которых зависит от ионной силы раствора.

## **Р60** УЧЕБНЫЙ ЦЕНТР НАНОБИОБЕЗОПАСНОСТИ ПУШГУ НА БАЗЕ ГНЦ ПРИКЛАДНОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ

Холоденко В.П., Потапов В.Д., Фирстова В.В., Чугунов В.А., Кобзев Е.Н., Петухов В.Н., Дятлов И.А. ФБУН ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии, 142279, п. Оболенск, Московская обл., Россия

Нанотехнологии открывают огромные перспективы не только для развития медицины, но и других направлений науки и

техники. Однако до настоящего времени ещё не полностью определены потенциальные риски инженерных наночастиц и наноматериалов для здоровья и жизни людей и для среды их обитания. Для решения этих проблем необходимы современные методы и оборудование для оценки потенциальных, реальных и отложенных рисков для здоровья людей. Кроме этого, должны быть подготовлены высококвалифицированные специалисты в этой области. В связи с этим в 2006 г. на базе ГНЦ ПМБ был открыт факультет (Учебный центр) Пушкинского государственного университета по биологической и экологической безопасности, который был позднее преобразован в Учебный центр нанобезопасности для подготовки специалистов в этой сфере.

ФГУН ГНЦ ПМБ обладает уникальной научно-технической базой и квалифицированным персоналом, что позволяет проводить комплексные исследования не только по биологической безопасности, но и безопасности нанотехнологий. Центр обладает необходимыми условиями для проведения экспериментов по влиянию наночастиц и наноматериалов на различные живые организмы. Он располагает аккредитованным испытательным лабораторным центром, соответствующим требованиям ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2000. В этом центре имеются виварии, аттестованные по международным требованиям, подготовленные специалисты по изучению влияния потенциально вредных соединений на живые организмы. Все это позволяет проводить широкие исследования токсического действия различных веществ на организмы лабораторных животных, первичные и перевиваемые культуры тканей в условиях *in vitro*, оценивать их мутагенное, канцерогенное и тератогенное действие, изучать гистологические и гистохимические показатели, а также другие показатели жизнедеятельности животных.

Разработанный учебный план магистерской подготовки предусматривает получение фундаментальных знаний, необходимых для подготовки высококвалифицированных специалистов в области нанобиобезопасности.

В учебный план магистерской образовательной программы включены дисциплины по биологической, экологической и нанобезопасности, основными из которых являются следующие дисциплины: «Безопасность нанотехнологий», «Биологическая безопасность в современном мире», «Экологическая токсикология наноматериалов», «Основы общей токсикологии наноматериалов», «Иммунотоксичность наноматериалов», «Основы нанобиорискологии», «Лабораторные животные в исследованиях нанобиобезопасности», «Нанобиобезопасность аэрозолей», «Генотоксичность наноматериалов».

Начиная с 2008 года, выполняются работы по изучению токсичности наночастиц. В Учебном центре нанобиобезопасности в 2010 году уже защищено 3 магистерские диссертации:

1. Бутыркина А.С. «Исследование клеточных культур *in vitro* для определения токсичности наноматериалов».
2. Полежаева О.В. «Влияние углеродных наночастиц на функциональную активность нейтрофилов мышей».
3. Тимошинова Е.В. «Оценка интегральной токсичности ксенобиотиков и наноматериалов ростовыми микробными тестами».

В 2011 году планируется защита ещё 2-х диссертаций:

4. Воропаев А.А. «Разработка методических подходов к оценке генотоксичности и мутагенности некоторых наноматериалов».
5. Ракитский Ю.Н. «Исследование интегральной токсичности различных ксенобиотиков и наноматериалов методами биотестирования».

2nd INTERNATIONAL SCHOOL  
«NANOMATERIALS AND NANOTECHNOLOGIES IN  
LIVING SYSTEMS. SAFETY AND NANOMEDICINE»

SEPTEMBER 19–24, 2011

Hotel «Zarya», Moscow region, Russia

PROGRAM AND ABSTRACTS (ENGLISH VERSION)









## GENERAL INFORMATION ABOUT THE 2nd INTERNATIONAL SCHOOL «NANOMATERIALS AND NANOTECHNOLOGIES IN LIVING SYSTEMS. SAFETY AND NANOMEDICINE»

### Organizers

FUND FOR INFRASTRUCTURE AND EDUCATIONAL PROGRAMS

LOMONOSOV MOSCOW STATE UNIVERSITY

### By a participation and support of:

RUSNANO METROLOGY CENTER

MOSCOW CENTER OF TECHNOLOGY TRANSFER

INNOVATIONS AND HIGH TECHNOLOGIES OF MSU

### Objective of the school

- interdisciplinary training of specialists, involved in research and development of nanotechnologies for medical applications, and research of impact of nanotechnology on health, safety and environment;
- direction of work of research organizations to satisfy the needs of nanotechnology companies in terms of safety;
- development of optimal approaches to assessment and management of risks associated with production of nanomaterials and nanomaterials containing products.

### School Topics

1. Fabrication and characterization of nanomaterials for biomedical applications and safety issues.
  - Synthesis and functionalization of nanomaterials.
  - Methods for characterization of nanomaterials.
  - Reference materials: applications, development and certification.
2. Safety of nanomaterials and nanotechnologies.
  - Toxicology of nanomaterials: exposure routes, methods for detection, toxicity evaluation.
  - Detection of nanomaterials in environment, food and industry products.
  - Assessment and management of risks for nanomaterials production and usage.
3. Nanomedicine: challenges and perspectives
  - Targeted delivery of drugs and other therapeutic agents based on nanomaterials.
  - Diagnostics with the use of nano-objects.
  - Regenerative medicine.



## ORGANIZING COMMITTEE

Svinarenko A.G.	<b>Co-Chairman</b> Fund for Infrastructure and Educational Programs
Khokhlov A.R.	<b>Co-Chairman</b> MSU (Moscow, Russia)
Skryabin K.G.	<b>Co-Chairman</b> Centre "Bioengineering" of RAS
Bushmanov A.Yu.	Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre of the Federal Medical Biological Agency of Russia
Dyatlov I.A.	State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology
Ivanov V.V.	RUSNANO Metrology Center
Kabanov A.V.	UNMC (Omaha, NE, USA)
Kalyuzhnyi S.V.	RUSNANO
Kachak V.V.	The Ministry of Education and Science of RF
Klyachko N.L.	MSU (Moscow, Russia)
Lakhov V.M.	Federal Agency on Technical Regulation and Metrology
Markvicheva E.A.	The Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences
Plutenko A.D.	Fund for Infrastructure and Educational Programs
Popov V.O.	INBI (Moscow, Russia)
Tkachuk Yu.G.	Fund for Infrastructure and Educational Programs
Tutelian V.A.	Research Institute of nutrition of Russian Academy of Medical Science
Shpichko O.Yu.	RUSNANO
Symon A.V.	RUSNANO Metrology Center
Osipova T.A.	<b>secretary of Organizing committee</b> MSU (Moscow, Russia)
Sukharev V.S.	<b>secretary of Organizing committee</b> RUSNANO Metrology Center



## FUND FOR INFRASTRUCTURE AND EDUCATIONAL PROGRAMS

Fund for Infrastructure and Educational Programs, a non-commercial fund established in March 2011 through reorganization of the state corporation Russian Corporation of Nanotechnologies (RUSNANO), works to establish nanotechnology infrastructure and training for nanotechnology specialists.

The main directions of the Fund activities

- development and implementation of infrastructure projects for nanoindustry;
- standardization, certification, metrological support, promotion of safety nanoindustry products;
- scientific forecasting and the development of road maps;
- promotion of nanotechnologies;
- development of the institutional and legislative framework of the innovation economy in Russia;
- creation and development of knowledge transfer, cooperation, technology transfer in the industry.
- development of educational programs of professional training and retraining of personnel;
- development of professional standards and development of public and professional accreditation systems for educational programs.

## LOMONOSOV MOSCOW STATE UNIVERSITY

Moscow State University was established in 1755. Moscow State University is a major traditional educational institution in Russia, it offers training in almost all branches of modern science and humanities. Its undergraduates may choose one of 57 qualifications, while doctoral students may specialize in 168 different areas. The total number of MSU students exceeds 40,000; besides, about 10,000 high school students attend various clubs and courses at MSU.

MSU is a centre of research science famous for its major scientific schools. There have been 11 Nobel Prize winners among its professors and alumni, out of 18 Russians who have received the prestigious prize so far. Many more MSU scientists have been awarded various Soviet and Russian prizes for their achievements, among them 60 Lenin Prizes and 120 State Prizes, over 40 MSU scientists having received the State Prizes over the last decade, 6 of them this year.

Among those who teach at MSU there are 2,500 higher doctoral degree holders and almost 6,000 holders of doctoral degrees, almost 1,000 full professors and 2,000 associate professors. The total number of full members and correspondent members of The Russian Academy of Sciences is about 300. About 5,000 scientists and scholars are currently involved in 310 research projects in various fields.

Moscow State University comprises 29 faculties and over 350 departments, 15 research institutes, 4 museums, the Science Park, the Botanical Gardens, The Library, the University Publishing House and printing shop, a recreational centre and a boarding school for talented children. 9 faculties have been recently established, along with 47 new departments and 22 research laboratories.

Scientific Educational Center for Nanotechnologies of M.V.Lomonosov Moscow State University was established in 2008. A diversity of chairs and departments (Physics, Chemistry, Biology, Material science, Bioengineering & Biocomputing, Fundamental Medicine) is drawn into this work. The main purpose of the center is educational programs in nanotechnology.





PROGRAM OF THE 2nd INTERNATIONAL SCHOOL  
“NANOMATERIALS AND NANOTECHNOLOGIES IN  
LIVING SYSTEMS. SAFETY AND NANOMEDICINE”

Sunday **September, 18**

---

15.00 - 15.30	School participants meeting (Moscow, Metro Station Tsaritsyno)
15.30	Buses departure to the hotel “Zarya”
17.00 – 18.30	Registration and accommodation
19.00 – 20.00	Dinner

---

Monday **September, 19**

---

8.30 – 9.30	Breakfast
9.30 – 10.00	Opening ceremony
	<b>SECTION: FABRICATION AND CHARACTERIZATION OF NANOMATERIALS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS AND SAFETY ISSUES.</b>
<b>Session 1</b>	<b>Chairpersons:</b> <b>prof. V. Ivanov, prof. N.Klyachko</b>
10.00 – 10.40	<b>L1.* NANOMEDICINE: CROSSING BIOLOGICAL BARRIERS FOR DRUG DELIVERY</b> <b>Alexander V. Kabanov</b> (Ph.D., Dr. Sci. in Chemistry, Parke-Davis Professor of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Director, Center for Drug Delivery and Nanomedicine, University Of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA)
10.40 – 11.20	<b>L2. NANOMATERIALS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS</b> <b>Yuri D. Tretyakov</b> (Academician, Professor, Dean of Faculty of Materials Science, Moscow State University, Moscow, Russia)
11.20 – 11.40	Coffee-break, exhibition

---

\* SECTION: NANOMEDICINE: CHALLENGES AND PERSPECTIVES

---

11.40 – 12.20	<b>L3. SINGLE-WALL CARBON NANOTUBES AS A NEW PROSPECTIVE MATERIAL FOR BIOPHYSICS</b> <b>Elena Obratsova</b> (PhD, Head of Nanomaterials Spectroscopy Laboratory, A.M. Prokhorov General Physics Institute of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia)
12.20 – 13.00	<b>L4.* GEOMETRICALLY DEFINED NANOCONSTRUCTS: IMPLICATIONS IN BIOLOGICAL FATE AND DRUG DELIVERY</b> <b>Hamid Ghandehari</b> (Ph.D., Professor, University of Utah, USA)
13.00 – 13.20	Company presentation: <b>TOKYO BOEKI</b>
13.30 – 14.30	Lunch
<b>Session 2</b>	<b>Chairpersons:</b> <b>prof. A.V.Kabanov, prof. Yu.I. Golovin</b>
14.30 – 15.10	<b>L5. MBICS: MAGNETIC BLOCK IONOMER COMPLEXES FOR DUAL IMAGING AND THERAPEUTICS</b> <b>Judy S. Riffle</b> (PhD, Professor, Macromolecules and Interfaces Institute and the VA-MD School of Veterinary Medicine, Virginia Tech, Blacksburg, VA, USA)
15.10– 15.50	<b>L6. RADIO FREQUENCY MAGNETIC FIELD HYPERTHERMIA: FUNDAMENTALS AND APPLICATIONS</b> <b>Yuri I. Golovin</b> (Professor, Director of Scientific and Educational Center “Nanotechnology and Nanomaterials” of Tambov State University, Tambov, Russia)
15.50 – 16.10	<b>O7. METAL SURFACE MODIFICATION: FROM NOVEL MATERIAL SYNTHESIS TO APPLICATION IN NANOBIO TECHNOLOGY</b> <b>Alexander G. Majouga</b> (PhD, Chemistry department of M.V. Lomonosov Moscow state university, Moscow, Russia)
16.10 – 16.30	<b>O8. USAGE OF POLYELECTROLYTE NANOMATRICES IN ORDER TO RECEIVE ANTIBACTERIAL PREPARATIONS</b> <b>Lubov Yu. Filatova</b> (PhD, Chemistry department of M.V. Lomonosov Moscow state university, Moscow)
16.30 – 17.00	Coffee-break, exhibition

---



17.00 – 19.00 **ROUND TABLE «EDUCATION FOR HIGH TECHNOLOGIES »**

**Moderators:**

**Konstantin G. Skryabin**

(Academician, Director of Center «Bioengineering», head of biotechnology department, M.V. Lomonosov Moscow state university, Moscow, Russia)

**Boris S. Berenfeld**

(PhD, President and CEO, International Laboratory of Advanced Education Technologies (ILAET), London, UK)

**Speakers:**

**Mikhail P. Kirpichnikov**

(Academician, Dean of Biology department, M.V. Lomonosov Moscow state university, head of Bioengineering department, Chairman of Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russian Federation)

**Natalya L. Yablonskene**

(Head of the educational projects division of RUSNANO)

**Alexander V. Leontovich**

(PhD, deputy director of Moscow City Palace for Youth Creative Activity, Chairman of Russian movement of creative teachers “Researcher”, Chairman of Vernadsky Junior Readings)

**Sergei A. Lovyagin**

(PhD, physics teacher, distinguished teacher of Russia, Director of Center of Vocational orientation and education «Polygon-pro», Moscow)

**Alexei L. Semenov**

(RAS Corr. member, academician of Russian Educational Academy, Rector of Moscow Institute of Open Education)

**Alexander Yu. Uvarov**

(Chief researcher, Federal Institute of Education Development, consultant of Microsoft (Russia) on the school education issues)

19.00 – 20.00 Dinner

Tuesday

**September, 20**

9.00 – 9.50 Breakfast

**Session 3** **Chairpersons:**  
**prof. M.I. Shtilman, prof. V.I. Tishkov**

9.50 – 10.30 **L9. TARGET DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MULTIMODAL AGENTS ON A CARRIER WITH “MAGNETIC CORE-CARBON SHELL” STRUCTURE**  
**Anatoly Ye. Yermakov**  
(Professor, Institute of Metal Physics of Ural Branch of RAS, Ekaterinburg, Russia)

10.30 – 10.50 **O10. AGGREGATES OF AMPHIPHILIC POLYMERS – THE IMPORTANT GROUP OF NANOSIZED SYSTEMS**  
**Mikhail I. Shtilman**  
(Professor, Head of Education and Research Center «Biomaterials», D.Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia)

10.50 – 11.10 **O11. PROTEIN ENGINEERING OF ENZYMES FOR MEDICINE DIAGNOSTICS AND PHARMACEUTICS**  
**Vladimir I. Tishkov**  
(Professor, Department of Chemical Enzymology, Faculty of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia)

11.10 – 11.20 Company presentation: **TSE-Systems**

11.20 – 11.40 Coffee-break, exhibition

11.40 – 12.20 **L12. A SURFACE MODIFICATION OF NANOPARTICLES FOR MEDICINAL APPLICATIONS**  
**Pavel S. Postnikov**  
(Professor, Head of Biotechnology and Organic Chemistry department, National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia)

12.20 – 12.40 **O13. DEVELOPMENT OF STANDARD REFERENCE MATERIALS OF NANOPARTICLES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS**  
**Alexander D. Levin**  
(Doctor of Technical Science, All-Russian Scientific and Research Institute for Optical and Physical Measurements, Moscow, Russia)

12.40 – 13.00 **O14. COMPARATIVE ANALYSIS OF NANODIAMONDS PRODUCED BY DETONATION SYNTHESIS FROM VARIOUS SOURCES**  
**Svetlana N. Ivashevskaya**  
(PhD, Institute of Geology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Science, Petrozavodsk, Russia)

13.00 – 13.20 **O15. APPLICATION OF ATOMIC FORCE MICROSCOPY FOR CHARACTERIZATION OF CHITOSAN BASED NANOPARTICLES**  
**Denis V. Kurek**  
(PhD, Centre “Bioengineering” RAS, Moscow, Russia)



---

13.20 – 13.40 **O16.** PRACTICAL EXAMPLES OF NANOPARTICLE TRACKING ANALYSIS (NTA) APPLICATIONS FOR NANOBIOMATERIALS EXAMINATION, PROTEIN AGGREGATION STUDIES AND GENERAL NANOPARTICLE CHARACTERIZATION  
**Evgeniy Evtushenko**  
(Moscow State University, Faculty of Chemistry, Moscow, Russia)

---

13.40 – 14.30 Lunch

---

**Session 4**      **Chairpersons:**  
**prof. G.G.Levin, prof. V.Yu. Usov**

---

14.30 – 15.10 **L17.\*** DIAGNOSTIC USE OF NANOPARTICLES BASED ON ORGANIC COMPLEXES OF MN(II) IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING  
**Vladimir Yu. Usov**  
(Doctor of Medical Science, Head of Tomography Laboratory, Tomsk Institute of Cardiology, Tomsk, Russia)

---

15.10 – 15.30 **O18.** NANOCOMPOSITE COATINGS, CORE-SHELL STRUCTURES, MICROCAPSULES: PREPARATION, PHYSICAL PROPERTIES CONTROL, PERSPECTIVES OF BIOMEDICAL APPLICATIONS  
**Dmitry A. Gorin**  
(Doctor of chemical science, Department of nano- and biomedical technologies, Saratov State University, Saratov, Russia)

---

15.30 – 15.50 **O19.** WATER SYSTEM WITH CARBON NANOTUBES: THERMODYNAMIC PROPERTIES AND METHODS OF CHARACTERIZATION  
**Vladimir F. Korolovych**  
(Department of Physics, Kyiv Taras Shevchenko University, Kyiv, Ukraine)

---

15.50 – 19.00 **POSTER SESSION**

---

19.00 – 20.00 Dinner

---

---

Wednesday **September, 21**

---

8.30 – 9.30 Breakfast

---

9.10 – 9.50 NIKON SUPER RESOLUTION MICROSCOPE RESEARCH SYSTEMS  
**Peter Drent**  
(Ph.D., General Manager, Nikon Instruments Europe BV)

---

**SECTION: SAFETY OF NANOMATERIALS AND NANOTECHNOLOGIES**

---

**Session 5**      **Chairpersons:**  
**prof. G.Th. Guria, prof. A.Ye. Yermakov**

---

10.00 – 10.40 **L20.** MEASURING NANOPARTICLES IN COMPLEX MATRICES  
**Hans J.P. Marvin**  
(Dr, RIKILT – Institute of Food Safety, Netherlands )

---

10.40 – 11.20 **L21.** REDOX ADVENTURES OF CARBON NANOTUBES: FROM OXIDATIVE LIPIDOMICS TO BIODEGRADATION  
**Valerian E. Kagan**  
(PhD, DSc., Professor, Vice-Chairman, Director, University of Pittsburgh, Graduate School of Public Health, Department of Environmental Health, Center for Free Radical and Antioxidant Health, USA)

---

11.20 – 11.40 Coffee-break, exhibition

---

11.40 – 12.00 **O22.** COMPLEX ESTIMATES OF CONTACTS OF NANOPARTICLES WITH LIVING OBJECTS BY THE EXAMPLE OF THE DOMESTIC MICE.  
**Vasily M. Popik**  
(PhD, Institute of nuclear physics, Siberian branch of RAS, Novosibirsk, Russia)

---

12.00 – 12.20 **O23.** EFFECTS OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED NANOPARTICLES ON ARTERIAL BLOOD PRESSURE AND HEART RATE IN RATS  
**Anatoly S. Lobach**  
(PhD, Institute of Problems of Chemical Physics Russian Academy of Science, Chernogolovka, Russia)

---

12.20 – 12.40 **O24.** INFLUENCE OF GOLD NANOPARTICLES ON MOUSE SPERM  
**Svetlana M. Pavluchenkova**  
(Biological faculty of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia)

---

---

**\*SECTION: NANOMEDICINE: CHALLENGES AND PERSPECTIVES**



---

12.40 – 13.00 **O25. BACTERICIDAL PROPERTIES OF NANOFILM**  
**Svetlana N. Pleskova**  
(Professor, Department of Biotechnologies,  
Physical and Analytical Chemistry, Alekseev  
Nizhni Novgorod State Technical University,  
Nizhni Novgorod, Russia)

---

13.00 – 13.20 **O26. EXPRESS ANALYSIS OF HAZARD  
IDENTIFICATION AND TOXICITY OF  
NANOMATERIALS**  
**Evgenia A. Sopova**  
(Russian Medical Academy of Postgraduate  
Education, Moscow)

---

13.30 – 14.30 Lunch

---

**Session 6** Chairpersons:  
**Dr. Christian Grandfils, prof. V.R.Muzykantov**

---

14.30 – 15.10 **L27. \*\* CELL RESPONSE TO  
NANOTOPOGRAPHICAL CUES: RELEVANCE TO  
REGENERATIVE MEDICINE AND NONVIRAL GENE  
TRANSFER**  
**Kam W. Leong**  
(Ph.D., Professor, Duke University, USA)

---

15.10 – 15.50 **L28. \* POLYMER NANOCOMPOSITES FOR  
BIOMEDICAL APPLICATION**  
**Rainer Frank Jordan**  
(Dr., Professor, Chair of Macromolecular  
Chemistry, TU Dresden, Germany)

---

15.50 – 16.10 **O29. PHYTOTOXICITY AND PENETRATION INTO  
TISSUES OF PLANTS OF MULTIWALLED CARBON  
NANOTUBES**  
**Alexander Gusev**  
(PhD, head of Center for medical ecology and  
nanotoxicology, Tambov State University,  
Tambov, Russia)

---

16.10 – 16.30 **O30. INTERACTION OF DIAMOND  
NANOPARTICLES WITH BLOOD COMPONENTS *IN  
VITRO* AND THEIR EFFECT ON RBC  
MICRORHEOLOGIC PROPERTIES**  
**Alexander V. Priezzhev**  
(PhD, Physics Department, M.V. Lomonosov  
Moscow State University, Moscow, Russia)

---

16.30 – 17.00 Coffee-break, exhibition

---

---

17.00 – 17.40 **L31. \*\* TARGETED NANOCARRIERS FOR  
DELIVERY OF DRUGS INTO THE VASCULAR  
ENDOTHELIUM**  
**Vladimir R. Muzykantov**  
(MD, PhD., Professor of Pharmacology and  
Medicine, Vice-Chair of Department of  
Pharmacology, Director of Center for  
Translational Targeted Therapeutics and  
Nanomedicine, University of Pennsylvania  
Perelman School of Medicine, Institute for  
Translational Medicine and Therapeutics,  
Philadelphia, USA)

---

17.40 – 18.20 **L32. \*\* SUPERRESOLUTION IN OPTICAL  
MICROSCOPY OF LIVING OBJECTS**  
**Gennady G. Levin**  
(Professor, All-Russian Research Institute for  
Optical and Physical Measurements, Moscow,  
Russia)

---

18.20 – 18.40 **O33. GOLD NANOPARTICLES INTERNALIZATION  
BY EUKARYOTIC CELLS IN VITRO AND IN VIVO**  
**Elena I. Ryabchikova**  
(Professor, Institute of Chemical Biology and  
Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk,  
Russia)

---

18.40 – 19.00 **O35. INTERACTIONS OF NANOPARTICLES OF CU  
OXIDES AND OTHER METAL OXIDES WITH  
BIOLOGICAL OBJECTS**  
**Sergey A. Ostroumov**  
(Doctor of Biological Science, M.V. Lomonosov  
Moscow State University, Biological Faculty,  
Moscow, Moscow, Russia)

---

19.00 – 20.00 Dinner

---

---

**\* SECTION: FABRICATION AND CHARACTERIZATION OF  
NANOMATERIALS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS AND SAFETY  
ISSUES**

---

**\*\* SECTION: NANOMEDICINE: CHALLENGES AND PERSPECTIVES**



Thursday

September, 22

9.00 – 10.00 Breakfast

**Session 7** Chairpersons:  
prof. V.V. Ivanov, prof. I.V. Gmshinski

10.00 – 10.40 **L36.** GUIDELINES AND METHODOLOGICAL SUPPORT OF NANOTECHNOLOGIES AND NANOMATERIALS SAFETY SYSTEM  
**Ivan V. Gmshinski**  
(Doctor of Biological Science, Research Institute of nutrition of Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia)

10.40 – 11.00 **L37.** THE SIZE OF NANOPARTICLES IN THE AIR AND WATER ENVIRONMENTS, METHODS OF MEASUREMENT  
**Oleg V. Karpov**  
(PhD, National Research Institute for Physicotechnical and Radio Engineering Measurements, Mendeleevo, Russia)

11.00 – 11.20 **O38.** THE METHODS FOR MEASUREMENT OF NANOPARTICLES IN ATMOSPHERIC AIR  
**Evgeniy V. Lesnikov**  
(PhD, National Research Institute for Physicotechnical and Radio Engineering Measurements, Mendeleevo, Russia)

11.20 – 11.40 Coffee-break, exhibition

11.40 – 12.00 **O39.** MONITORING OF NANOPARTICLES IN THE GAS PHASE BY USING DIFFUSION DYNAMIC PROCEDURE  
**Valery A. Zagaynov**  
(PhD, Head of Air disperse systems laboratory, Karpov Institute of Physical Chemistry, Moscow, Russia)

12.00 – 12.20 **O40.** THE PROCEDURE AND RESULTS OF RESEARCH OF NANOPARTICLES IN NATURAL MINERAL WATERS  
**Dmitry A. Dankin**  
(National Research Institute for Physicotechnical and Radio Engineering Measurements, Mendeleevo, Russia)

12.20 – 12.40 **O41.** MEASUREMENT OF ELECTRICAL CHARGED NANOPARTICLES IN THE AIR  
**Alexey V. Zhuravlev**  
(National Research Institute for Physicotechnical and Radio Engineering Measurements, Mendeleevo, Russia)

12.40 – 13.20 **L42.** BIOLOGICAL MATRIX NANOSTRUCTURAL ORGANIZATION  
**Nikolay P. Omelyanenko**  
(Professor, the Chief of the Laboratory of connective tissue of the Central Research Institute of Traumatology and Orthopedics of N.N. Priorov, the Department of Public Health and Social Development of the RF, Moscow, Russia)

13.20 – 13.40 **L43.** BUILDING BLOCKS FOR CONTROLLED SELF-ASSEMBLY: FROM AMPHIPHILES TO SUPERAMPHIPHILES  
**Xi Zhang**  
(PhD, Professor, Member of Chinese Academy of Sciences, Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing, China)

13.30 – 14.30 Lunch

**SECTION: NANOMEDICINE: CHALLENGES AND PERSPECTIVES**

**Session 8** Chairpersons:  
Dr. T.K. Bronich, prof. E.A. Markvicheva

14.30 – 15.10 **L44.** SELF-ASSEMBLING REDOX POLYMER DRUG FOR ANTI-OXIDATIVE STRESS INJURY  
**Yukio Nagasaki**  
(Ph.D., Professor, Department of Materials Science, Graduate School of Pure and Applied Sciences, Master's School of Medical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences and International Center for Materials Nanoarchitectonics, National Institute for Materials Science, University of Tsukuba, Japan)

15.10 – 15.50 **L45.** IONIC NANOGELS AS A VERSATILE PLATFORM FOR DRUG DELIVERY IN TUMOR: OPPORTUNITIES AND CHALLENGES  
**Tatiana K. Bronich**  
(Ph.D., Associate Professor, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA)

15.50 – 16.10 **O46.** FOLATE-CONJUGATED NANOGELS FOR TARGETED DELIVERY OF ANTICANCER DRUGS IN VIVO  
**Natalia V. Nukolova**  
(PhD, Moscow Serbsky Institute for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia)

16.10 – 16.30 **O47.** DEVELOPMENT OF PLGA NANOPARTICLES CONJUGATION METHOD TO RECOMBINANT C-TERMINAL DOMAIN OF ALPHA-FETOPROTEIN  
**Artem V. Godovannyi**  
(Institute of Gene Biology RAS, Moscow, Russia)

16.30 – 17.00 Coffee-break, exhibition





---

17.00 – 17.40	<b>L48. INSPIRED BIO- AND NANOBOMATERIALS FOR TISSUE ENGINEERING.</b> <b>Christian Grandfils</b> (Dr., Associate Professor, Director of CEIB, Interfaculty Research Centre of Biomaterials (CEIB), University of Liege, Belgium)
17.40 – 18.00	<b>O49. CHARACTERISTICS OF ANTITUMOR LIPOSOMES LOADED WITH LIPOPHILIC PRODRUGS OF METHOTREXATE AND MELPHALAN IN RELATION TO THEIR HEMOCOMPATIBILITY</b> <b>Natalya R. Kuznetsova</b> (Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia)
18.00 – 18.20	<b>O50. OBTAINING NANOPARTICLE FORMS OF DRUGS BASED ON BIODEGRADABLE MATERIALS FOR TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS</b> <b>Alexandra A. Naidenova</b> (Moscow Research Institute of Medical Ecology, Moscow, Russia)
18.20 – 18.40	<b>O51. SYMMETRIC AND ANISOTROPIC MULTICOMPARTMENT MICRO- AND NANOPARTICLES AND CAPSULES</b> <b>Alexey M. Yashchenok</b> (PhD, Department of Nano- and Biomedical Technologies, Saratov State University, Saratov, Russia)
18.40 – 19.00	<b>O52. CONSTRUCTION OF VIRUS-LIKE NANOPARTICLES BASED ON THE CORE PROTEIN OF HEPATITIS B VIRUS AND M2 PROTEIN OF INFLUENZA VIRUS</b> <b>Elena A. Blokhina</b> (Centre “Bioengineering” RAS, Moscow, Russia)
19.00 – 20.00	Dinner
20.00 – 22.00	<b>ROUND TABLE «COMMERCIALIZATION OF NANOTECHNOLOGIES IN MEDICINE »</b> <b>Moderators:</b> <b>Levan V. Tatunashvili</b> (Vice-president, Sygma.Innovations) <b>Speakers:</b> <b>Georgy Th. Guria</b> (Professor, Head of laboratory of cryobiophysics of blood cells, National Research Center for Hematology, Moscow, Russia) <b>Grigory G. Borisenko</b> (PhD, associate, Department for Investments on Medical Programs, RUSNANO)

---

Friday

# September, 23

---

9.00 – 09.50	Breakfast
<b>Session 9</b>	<b>Chairpersons:</b> <b>prof. N.L. Klyachko, prof. B.B. Dzantiev</b>
09.50 – 10.30	<b>L53. NANOTECHNOLOGIES IN REGENERATIVE MEDICINE</b> <b>Vsevolod A. Tkachuk</b> (Academician, Professor, Dean of Faculty of Basic Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia)
10.30 – 11.10	<b>L54. APPLICATION OF NANOPARTICLES IN MEDICAL DIAGNOSTICS FOR THE DETECTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS</b> <b>Boris B. Dzantiev</b> (Professor, Bakh Institute of Biochemistry Russian Acad. Sci., Moscow, Russia)
11.10 – 11.30	Coffee-break, exhibition
11.30 – 12.10	<b>L55. ANTICANCER DRUG INFLUENCE ON TUBULIN NANOTUBE DYNAMICS</b> <b>Georgy Th. Guria</b> (Professor, Head of laboratory of cryobiophysics of blood cells, National Research Center for Hematology, Moscow, Russia)
12.10 – 12.50	<b>L56. DELIVERY OF THERAPEUTIC PROTEINS TO THE BRAIN IN MACROPHAGES</b> <b>Elena V. Batrakova</b> (Ph.D. in Chemistry of Polymers, Assistant Professor, Center for Drug Delivery and Nanomedicine, Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA)
12.50 – 13.10	<b>O57. THERMO PHYSICAL ASPECTS OF LASER HEATING OF BIOFUNCTIONAL NANOPARTICLES IN BIOTISSUES</b> <b>Alexander I. Omelchenko</b> (PhD, Department of perspective laser technologies, Biophotonics department, Institute on Laser and Information technologies RAS, Troitsk, Russia)
13.30 – 14.30	Lunch
<b>Session 10</b>	<b>Chairpersons:</b> <b>prof. I.N. Kurochkin, Dr. E.V. Batrakova</b>
14.30 – 14.50	<b>O58. NANOCOMPOSITE MICROCAPSULES FUNCTIONALIZED BY ZINC OXIDE NANOPARTICLES: FABRICATION, PHYSICAL PROPERTIES, BIOCOMPATIBILITY, TOXICITY</b> <b>Tatiana A. Kolesnikova</b> (PhD, Saratov State University, Saratov, Russia)

---



---

14.50 – 15.10	<b>O59.</b> INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS GENERATION FOR PARKINSON DISEASE TREATMENT <b>Ilya V. Chestkov</b> (NRC “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia)
15.10 – 15.50	<b>K60.</b> BIOSENSING SYSTEMS BASED ON METAL OXIDES AND PLASMONIC NANOSTRUCTURES FOR MEDICAL AND ENVIRONMENTAL MONITORING OF NEUROTOXICANTS, ENZYMES AND BIOLOGICAL AGENTS <b>Ilya N. Kurochkin</b> (Professor, Head of ecobiocatalysis laboratory, Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia)
15.50 – 16.20	Coffee-break, exhibition
16.20 – 17.00	<b>L61.</b> STRUCTURE AND PROPERTIES OF MEDICAL IMPLANTS BASED COMPOSITES "NANOSTRUCTURED TITANIUM - BIOCOATING" <b>Yuri R. Kolobov</b> (Professor, director of Research-Education and Innovative Center “Nanostructured Materials and Nanotechnologies”, Belgorod State University, Belgorod, Russia)
17.00 – 17.20	<b>O62.</b> MATRIX FOR CELL TECHNOLOGIES FROM RESORBABLE AND NOT RESORBABLE POLYMERS <b>Pavel V. Popryadukhin</b> (Institute of macromolecular compounds, Saint-Petersburg, Russia)
17.20 – 17.40	<b>O63.</b> APPLICATION OF ATOMIC FORCE MICROSCOPY FOR THE STUDY OF XENOPUS LAEVIS EMBRYOS <b>Yuri M. Efremov</b> (M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia)
17.40 – 18.20	<b>L64.</b> THE HEALTH EFFECTS OF COMBUSTION-DERIVED TO ENGINEERED NANOPARTICLES <b>Rodger Duffin</b> (BSc (Hons), PhD, FIBiol, Senior Fellow in Respiratory Medicine, University of Edinburgh, Scotland)
18.20 – 19.00	<b>L65.</b> METROLOGY AND STANDARDIZATION OF NANOSCIENCE AND TECHNOLOGY IN CHINA <b>Xing Zhu</b> (Ph.D. Professor, Assistant President, Peking University, School of Physics, Peking University, National Center for Nanoscience and Technology, Beijing, China)
19.30 – 23.00	<b>Conference dinner</b>

---

---

Saturday

# September, 24

---

9.00 – 10.00	Breakfast
10.00 – 11.30	Closing ceremony
11.30 – 12.00	Checking out
12.00 – 12.15	Buses boarding
12.15	Buses departure to Moscow metro station “Tsaritsyno”

---



PROGRAM OF THE POSTER SESSION OF  
THE 2ND INTERNATIONAL SCHOOL  
“NANOMATERIALS AND NANOTECHNOLOGIES IN  
LIVING SYSTEMS. SAFETY AND NANOMEDICINE

Tuesday, **SEPTEMBER 20, 16.00**

---

**P1** MAGNETIC BIOCOMPATIBLE IRON OXIDE NANOPARTICLES FOR MRI-DIAGNOSTICS

Abakumov M.A.<sup>1</sup>, Sandalova T.O.<sup>1</sup>, Yusubalieva G.M.<sup>2</sup>, Grinenko N.F.<sup>2</sup>, Baklaushev V.P.<sup>1,2</sup>, Vishvasrao H.<sup>3</sup>, Sokolsky-Papkov M.<sup>3</sup>, Kabanov A.V.<sup>3,4</sup>, Chekhonin V.P.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Russian State Medical University, Chair of medical nanobiotechnology, Moscow, Russia.

<sup>2</sup>Center for Social and Forensic Psychiatry, Department of fundamental and applied neurobiology, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Center for Drug Delivery and Nanomedicine, Medical Center of University of Nebraska, Nebraska, Omaha

<sup>4</sup>Moscow State University, Department of Chemistry, Chair of Chemical enzymology, Moscow, Russia.

---

**P2** CATALASE NANOPARTICLES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

Aleksashkin A.D.<sup>1</sup>, Balabushevich N.G.<sup>2</sup>, Klyachko N.L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov MSU, Faculty of Materials Science,

<sup>2</sup>Lomonosov MSU, Department of Chemistry

---

**P3** SYNTHESIS OF NANOPOROUS SILICA MATERIALS AND THEIR ADSORPTION PROPERTIES IN RELATION TO MOLSODOMINE

N.A. Alyoshinsa, E.V.Parfenyuk

Institution of Russian Academy of Sciences Institute of Solution Chemistry of the RAS, Ivanovo

---

**P4** FUNCTIONALITY OF A NOVEL FUSE PROTEIN SURFACTANT C—INTERFERON- $\gamma$  IN LIPOSOMES

Antipova N.V., Kuznetsova N.R., Boldyrev I.A., Shakhparonov M.I., and Zavalova L.L.

Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow

---

**P5** BIOCOMPATIBLE POLYMER COMPOSITES BASED ON ULTRAHIGH MOLECULAR WEIGHT POLYETHYLENE.

A.A. Baranov<sup>1\*</sup>, F.S. Senatov, S.D. Kaloshkin, V.V.

Tcherdyntsev, D.V. Kuznetsov,

D.S. Manyakina, V.D. Danilov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National University of Science and Technology «MISIS», 119049, Moscow, B-49, Leninsky prospect, 4.

<sup>2</sup> A.A. Blagonravov Mechanical Engineering Institute RAS, Moscow

---

**P6** PRODUCTION OF INCAPSULATED NANOMATERIALS BY SPRAY-PYROLYSIS

Belosludtsev A.P. Lysov D.V., Yudin A.G.

National University of Science and Technology “MISIS”

---

**P7** MOLECULAR DYNAMICS STUDY OF THE INTERACTION OF FULLERENE AND ITS DERIVATIVE WITH BIOLOGICAL MEMBRANES

Bozdaganyan M.Ye., Shaitan A.K., Shaitan K.V.

Lomonosov Moscow State University,  
Faculty of Biology

---

**P8** COVALENT FUNCTIONALIZATION OF THE SURFACE IRON-CARBON NANOPARTICLES

Byzov I.V.<sup>1</sup>, Yermakov A.Ye.<sup>1</sup>, Uimin M.A.<sup>1</sup>, Mysik A.A.<sup>1</sup>, Pogiba D.A.<sup>2</sup>, Minin A.S.<sup>3</sup>, Filimonov V.D.<sup>4</sup>, Postnikov P.S.<sup>4</sup>, Trusova M.E.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institute of Metal Physics of Ural Branch of RAS

<sup>2</sup> Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg

<sup>3</sup> Ural State Medical Academy, Ekaterinburg

<sup>4</sup> National Polytechnical University, Tomsk

---

**P9** PEROXIDASE-INDUCED BIODEGRADATION OF SINGLE-WALLED CARBON NANOTUBES: HYPOCHLORITE IS A MAJOR OXIDANT CAPABLE OF in vivo DEGRADATION OF NANOTUBES

Vlasova I.I., Vakhrusheva T.V., Gusev A.A.,

Sokolov A.V., Kostevich V.A., Gusev S.A.

Research Institute for Physico-Chemical Medicine, FMBA, Moscow

---

**P10** SYNTHESIS OF NANOCRYSTALLINE HYDROXYAPATITE USING BIOGENETIC SOURCE OF CALCIUM. COMPARISON WITH BIOLOGICAL STRUCTURES.

Goloshchapov D.L., Kashkarov V.M., Rumyantseva N.A., Seredin P.V., Domashevskaya E.P.

Voronezh State University, Voronezh

---

**P11**

---

**P12** THE SIMPLE AND EFFECTIVE METHOD FOR OBTAINING OF NANOPARTICLES OF CONDENSED DNA AND RNA

Danilevich V.N.<sup>1</sup>, Vasilenko E.A.<sup>1</sup>, Pechnikova E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS

<sup>2</sup> Shubnikov Institute of Crystallography, RAS, Moscow, Russia

---

**P13** APPLICATION OF FTIR SPECTROSCOPY TO STUDY COMPLEXES LIPOSOMES-POLYCATION

Devgen I.M.<sup>1</sup>, Sybachin A.V.<sup>2</sup>, Yaroslavov A.A.<sup>2</sup>, Koudriachova E.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow State University, Faculty of Chemistry, Department of Chemical Enzymology, Moscow

<sup>2</sup> Moscow State University, Faculty of Chemistry, Department of Macromolecular Compounds, Moscow

---

**P14** DEVELOPMENT OF THE METHOD OF PRODUCTION OF THE FODDER ADDITIVE FOR POULTRY ON THE BASIS OF NANO-IRON

Drachelovsky O.V., Folmanis<sup>2</sup> Y. G., Nikonov<sup>3</sup> I.N.,

Folmanis<sup>2</sup> G. E., Laptev<sup>3</sup> G.Y., Egorov<sup>1</sup> I.A., Fisinin<sup>1</sup> V.I.,

<sup>1</sup> All Russian Poultry Science and Technological Institute, 141300, Sergiev Posad,

<sup>2</sup> A.A. Baikov Institute of Metallurgy and Material Science of RAS, Moscow

<sup>3</sup> BIOTROPH Limited, Saint-Petersburg



- 
- P15** EVALUATION OF NANOPARTICLES EFFECT ON CELL'S MORPHOLOGY BY ATOMIC FORCE MICROSCOPY  
Drozd E.S.<sup>1</sup>, Gleb E.Y.<sup>1</sup>, Zhornik E.V.<sup>2</sup>, Chizik S.A.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Heat and Mass Transfer Institute of National Academy of Sciences of Belarus  
<sup>2</sup> Institute of Biophysics and Cell Engineering of NAS of Belarus, Minsk, Belarus
- 
- P16** TARGETED POLYPLEX NANOPARTICLES FOR GENE DELIVERY INTO MELANOMA CELLS  
Durymanov M.O.<sup>1</sup>, Ulasov A.V.<sup>2</sup>, Beletskaya E.A.<sup>1</sup>, Rodichenko N.S.<sup>1</sup>, Khramtsov Y.V.<sup>2</sup>, Trusov G.A.<sup>1</sup>, Rosenkranz A.A.<sup>1,2</sup>, Sverdlov E.D.<sup>3</sup>, Sobolev A.S.<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology,  
<sup>2</sup> Institute of Gene Biology of the RAS, Moscow  
<sup>3</sup> Shemyakin and Ovchinnikov Institute of bioorganic chemistry of the RAS, Moscow
- 
- P17** ANTIOXIDANT NANOZYMES: PRODUCTION, PROPERTIES AND APPLICATION  
Uglanova S.V.<sup>1</sup>, Zaitseva E.A.<sup>1</sup>, Lopukhov A.V.<sup>1</sup>, Kabanov A.V.<sup>1,2</sup>, Klyachko N.L.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Department of Enzymology  
<sup>2</sup> University of Nebraska Medical Center, Nebraska, Omaha, USA
- 
- P18** STUDY OF NATURAL SYSTEMS BY DYNAMIC INTERFACIAL TENSOMETRY  
Zarudnaya E.N., Dovzhenko N.A., Zaitsev S.Yu., Maximov V.I.  
FSEE HPE "Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K.I. Skryabin" Moscow
- 
- P19** FORMULATION AND CHARACTERISTICS OF MICRO- AND NANOSIZED PECTIN-CONTAINING MATERIALS  
Zakharova N.G.<sup>1</sup>, Khudaibergenova E.M.<sup>2</sup>, Kydraliev A.K.A.<sup>1,2</sup>, Jorobekova Sh.J.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Moscow Aviation Institute (State Technical University), Moscow, Russia  
<sup>2</sup> Institute of Chemistry and Chemical Technology, NAS, Kyrgyzstan
- 
- P20** DEVELOPMENT OF DOXORUBICIN DELIVERY SYSTEM BASED ON MODIFIED CHITOSANS  
Zubareva A.A.<sup>1</sup>, Ovchinnikova E.V.<sup>1</sup>, Ilyina A.V.<sup>1</sup>, Generalov A.A.<sup>2</sup>, Zaitsev S.U.<sup>2</sup>, Svirshchevskaya E.V.<sup>3</sup>, Varlamov V.P.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Centre «Bioengineering», RAS, Moscow, Russia  
<sup>2</sup> Skryabin's Moscow State Academy of veterinary medicine and biotechnology, Moscow, Russia  
<sup>3</sup> Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS, Moscow, Russia
- 
- P21** SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF BIOACTIVE ANTIBACTERIAL COATING FOR DENTAL IMPLANTS  
Ivanova A.A.<sup>1</sup>, Surmenev R. A.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Department of Theoretical and Experimental Physics, The Centre of Technology, Tomsk Polytechnic University
- 
- P22** STUDYING OF FULLERENOL C60(OH)25 BIOLOGICALLY ACTIVE CHARACTERISTICS  
Kedrov A.V.<sup>1</sup>, Turovetsky V.B.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> IHNA&NPh RAS  
<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow
- 
- P23** A COMPARATIVE STUDY OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF SUPEROXIDE DISMUTASE AND ITS NANOZYME  
Kirzhanova E.A.<sup>1</sup>, Morozova A.Y.<sup>2</sup>, Balabushevich N.G.<sup>1</sup>, Mustafina T.B.<sup>2</sup>, Nasyrov M.R.<sup>2</sup>, Pechenkin M.A.<sup>1</sup>, Klyachko N.L.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, 1/3 Lenin hills, 119991, Moscow, Russia  
The Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia, 23 Kropotkinsky side street, 119992, Moscow, Russia
- 
- P24** LOW TEMPERATURE CONSOLIDATION OF CARBONATE SUBSTITUTED HYDROXYAPATITE NANOPOWDER  
Klimashina E.S., Filippov Ya.Yu., Putlayev V.I.  
M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow
- 
- P25** MAGNETIC ALGINATE PARTICLES FILLED WITH OIL DROPLETS FOR DRUG DELIVERY  
Komarova G.A.<sup>1,2</sup>, Starodubtsev S.G.<sup>1</sup>, Khokhlov A.R.<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup> Faculty of Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Leninskie Gory,  
<sup>2</sup> Institute of Polymer Science, University of Ulm, Ulm
- 
- P26** NEW MUTANT D-AMINO ACID OXIDASES WITH IMPROVED PROPERTIES  
Komarova N.V.<sup>1,3</sup>, Golubev I.V.<sup>2,3</sup>, Khoronenkova S.V.<sup>1,3</sup> and Tishkov V.I.<sup>1,2,3</sup>  
<sup>1</sup> A.N. Bach Institute of Biochemistry, Russian Academy of Sciences  
<sup>2</sup> Department of Chemical Enzymology, Faculty of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University  
<sup>3</sup> Innovations and High Technologies MSU Ltd
- 
- P27** CHARACTERIZATION OF BIOLOGICAL OBJECTS USING SCANNING PROBE MICROSCOPY and nanoindentation  
Kravchuk K.S.<sup>1,2</sup>, Naumenko YU.N.<sup>3</sup>, Useinov A.S.<sup>1</sup>, Useinov S.S.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Technological Institute for Superhard and Novel Carbon Materials  
<sup>2</sup> National University of Science and Technology "MISIS", Moscow  
<sup>3</sup> Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny
- 
- P28** ELECTRONIC SPECTRA OF NANOSTRUCTURAL COMPLEXES OF COBALT WITH UNITHIOLS  
Kudaibergenova R., Darmenbaeva A., Mateeva S., Sugurbekova G.  
Taraz state university named after M. Kh. Dulaty, Kazakhstan
- 
- P29** MICROENCAPSULATED MULTICELLULAR TUMOR SPHEROIDS AS A PROMISING TOOL TO TEST NOVEL ANTICANCER LIPOSOMES LOADED WITH A LIPOPHILIC PRODRUG OF METHOTREXATE  
Natalia Kuznetsova, Anna Privalova, Elena Vodovozova, and Elena Markvicheva  
Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences
- 
- P30** RESEARCH OF THE CYP450 ACTIVITY: NEW OPPORTUNITIES FOR EFFICIENT, SAFE AND ECONOMICALLY SIGNIFICANT DRUG THERAPY.  
Kukes I.V.  
The Sechenov First Moscow State Medical University
-



---

**P31** BIOACTIVE CALCIUM PHOSPHATES FOR MEDICINE

Lazebnaya M.A., Kolobov Yu.R., Kuzmina E.A., Volkovnyak N.N., Kolobova E.G., Grebcova E.A  
Research-Education and Innovative Center "Nanostructured Materials and Nanotechnologies" of Belgorod State University

---

**P32** INVESTIGATION OF SHELL FORMATION

AROUND PLASMA INCUBATED GOLD NANOPARTICLES AND INFLUENCE ON THE FUNCTION OF BLOOD CELLS  
Aseychev A.V.<sup>2</sup>, Beckman E.M.<sup>2</sup>, Skotnikova O.I.<sup>2</sup>, Azizova O.A.<sup>2</sup>, Tvorogova S.A.<sup>1</sup>, Levin A.D.<sup>1</sup>.  
<sup>1</sup>All-Russian Scientific and Research Institute for Optical and Physical Measurements, Moscow  
<sup>2</sup> Institute of physical-chemical medicine, Moscow

---

**P33** CHITOSAN-G-POLY(VINYL ALCOHOL) COPOLYMERS PREPARED BY SOLID-STATE AND NANOFIBROUS MATERIAL ON ITS BASIS

Lesnyakova L.V.<sup>1</sup>, Sonina A.N.<sup>1</sup>, Chernyshenko A.O.<sup>1</sup>, Akopova T.A.<sup>2</sup>, Vikhoreva G.A.<sup>1</sup> and Zelenetsky A.N.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Kosygin Moscow State Textile University, Moscow, Russia 117091, Malaya Kaluzhskaya str.,1  
<sup>2</sup>Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

---

**P34** ENZYME-CATALYZED DISASSEMBLY OF MULTICOMPARTMENT PARTICLES WITH POLYELECTROLYTE SHELL FORMED OF POLYPEPTIDES

I.V. Marchenko<sup>1,2</sup>, A.M. Yashchenok<sup>3,4</sup>, T.N. Borodina<sup>1</sup>, T.V. Bukreeva<sup>1,2</sup>, G.S. Plotnikov<sup>5</sup>, A.G. Skirtach<sup>4</sup>  
<sup>1</sup> Institute of Crystallography, Russian Academy of Sciences, Moscow  
<sup>2</sup> National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow,  
<sup>3</sup> Saratov State University, Saratov,  
<sup>4</sup> Max-Planck Institute of Colloids and Interfaces, Golm, Germany,  
<sup>5</sup> Moscow State University, Moscow

---

**P35** ADDRESS DELIVERY NANOMEDICINE AND PROBLEMS OF INTRODUCTION

Matchenko E.A.  
State University of Management, Moscow

---

**P36** AGGREGATE STABILITY OF Fe@C NANOCOMPOSITES

Minin A.S.<sup>1</sup>, Byzov I.V.<sup>2</sup>, Yermakov A.Ye.<sup>2</sup>, Uimin M.A.<sup>2</sup>, Mysik A.A.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> USMA, Yekaterinburg  
<sup>2</sup> Institute of Metal Physics, Ural Branch of RAS, Yekaterinburg

---

**P37** POSSIBLE MISTAKES IN ECOTOXICOLOGICAL EVALUATION OF NANOMATERIALS

Morgalev Yu.N.<sup>1,2</sup>, Morgaleva T.G.<sup>1,2</sup>, Gosteva I.A.<sup>1</sup>, Morgalev S.Yu.<sup>1</sup>, Kapitonova E.E.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> «Nano-Biotest» Center of Tomsk State University  
<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

---

**P38** IR-SPECTRAL STUDY OF MULTILIGAND COMPLEX OF COBALT

Musabaeva A.<sup>1</sup>, Sugurbekov E.<sup>1</sup>, Mateeva S.<sup>1</sup>  
Kudaybergenova R.<sup>1</sup>, Sugurbekova G.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>TarGU them. MHDulaty, Taraz  
<sup>2</sup>Kazakh-British Technical University, Almaty

---

**P39** DETERMINATION OF AFFINITY CONSTANT FOR ANTIGEN-ANTIBODY SYSTEM AND DEVELOPMENT OF FLUORESCENCE POLARIZATION IMMUNOASSAY OF FLUOROQUINOLONE OF FLOXACIN

Nechaeva N.L.<sup>1,2</sup>, Eremin S.A.<sup>1</sup>  
1M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskie Goru 1, 119991 Moscow  
2A.N.Bakh Institute of Biochemistry of Russian Academy of Science, Leninskii pr. 33-2, 119071 Moscow

---

**P40** IN VITRO ASSEMBLY OF ANTIGENIC COMPOSITIONS BASED ON ARTIFICIAL PLANT VIRUS PARTICLES

Nikitin N.A.<sup>1</sup>, Trifonova E.A.<sup>1</sup>, Karpova O.V.<sup>1</sup>, Atabekov J.G.<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Department of Virology  
<sup>2</sup>A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology of Moscow State University, Moscow 119991, Russia

---

**P41** THE USE OF CALCIUM PHOSPHATE NANOPARTICLES FOR THE DELIVERY OF DRUGS INTO THE EYE

Nikolskaya I.I.<sup>1</sup>, Shimanovskaya E.V.<sup>1</sup>, Beznos O.V.<sup>2</sup>, Pavlenko T.A.<sup>2</sup>, Kabanov A.V.<sup>3</sup>, Chesnokova N.B.<sup>2</sup>, Klyachko N.L.<sup>1</sup>, Kost O.A.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Chemistry Faculty, Moscow State University, Moscow  
<sup>2</sup> Helmholtz Institute for Eye Disease, Moscow  
<sup>3</sup> Center for Drug Delivery and Nanomedicine University of Nebraska Medical Center, Nebraska

---

**P42** TOXICOLOGY OF NANOMATERIALS: ASSESSMENT OF THE TOXICITY OF NANOPARTICLES OF COPPER OXIDES AND IRON ON CELL CULTURE

Suetina I. A.<sup>1</sup>, Podchernyaeva R. Ya.<sup>1</sup>, Lopatina O.A.<sup>1</sup>, Ostroumov S.A.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> D.I. Ivanovsky Institute of Virology of Minsotzdravrazvitia of the Russian Federation, Moscow;  
<sup>2</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty, Moscow

---

**P43** ASSESSING THE TOXICITY OF NANOPARTICLES OF COPPER OXIDE AND IRON OXIDE ON CELL CULTURES: ANALYSIS OF HISTOGRAMS GENERATED BY THE AUTOMATED CELL COUNTER SCEPTER

Podchernyaeva R. Ya.<sup>1</sup>, Suetina I. A.<sup>1</sup>, Lopatina O. A.<sup>1</sup>, Ostroumov S.A.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> D.I. Ivanovsky Institute Of Virology Of Minsotzdravrazvitia Of The Russian Federation, Moscow  
<sup>2</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty, Moscow

---

**P44** HIGHLY SENSITIVE PRION DETECTION BY MEANS OF SERS

Pestovsky Y.S.<sup>1</sup>, Budashov I.A.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Moscow State University, Chemistry Department, Moscow  
<sup>2</sup> Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences, Moscow

---

**P45** ARTIFICIAL VIRAL PARTICLES CONTAINED FOREIGN GENETIC MATERIAL

Petrova E.K.<sup>1\*</sup>, Nikitin N.A.<sup>1</sup>, Protopopova A.D.<sup>2</sup>, Dubrovin E.V.<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Department of Virology M.V. Lomonosov Moscow State University  
<sup>2</sup>Advanced Technologies Center, Moscow, Russian Federation  
<sup>3</sup>Physical Department M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

---





- 
- P46** ELASTIC MODULUS OF COATINGS OF LATEX PARTICLES ON THE INTRAOCULAR LENS AND THE SILICON SUBSTRATE  
Pogotskaya I.V.<sup>1,3</sup>, TA Kuznetsova T.A.<sup>2,3</sup>, Chizhik S.A.<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Belarusian State University, Minsk, Belarus, Nezavisimosti ave.,4  
<sup>2</sup>Institute of Powder Metallurgy of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus  
<sup>3</sup>A.V. Luikov Heat and Mass Transfer Institute of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
- 
- P47** INVESTIGATION OF TOXIC PROPERTIES OF CARBON NANOTUBES ON REPRODUCTIVE SYSTEM OF MAMMALS  
Polyakova I. A.<sup>1</sup>, Gusev A. A.<sup>1</sup>, Emelyanov A. V.<sup>1</sup>, Tkachev A. G.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Tambov State University of the name of G.R. Derzhavin, Tambov  
<sup>2</sup>«NanoTehTsentr», Tambov
- 
- P48** ANTIOXIDANT THERAPY OF ADJUVANT ARTHRITIS  
Sabirova A.Ya., Zalyalyutdinova L.N., Nasybullina D.A., Petrova A.A  
Kazan state medical university, Kazan, Butlerov str, 49
- 
- P49** HOMOGENEOUS NUCLEATION FROM SUPERSATURATED VAPOR AS A NOVEL WAY OF IBUPROFEN NANOPARTICLES FORMATION FOR MEDICAL ISSUES  
Samodurov A.V., Onischuk A.A., Vosel S.V., Baklanov A.M.  
Institute of Chemical Kinetics and Combustion, Novosibirsk, 630090, st. Ac. Rzhanov, 3
- 
- P50** OPTICAL METHOD FOR DETERMINING AND MONITORING THE CONCENTRATION AND OTHER CHARACTERISTICS OF TRANSPARENT SOLUTIONS  
Kurashov S. M., M. S. Sannikova  
Moscow, Russia, The National Science and Technology University "MISIS"
- 
- P51** COMPARATIVE STUDY OF DOPANT LUMINESCENCE IN COPPER-DOPED COLLOIDAL QUANTUM DOTS A2B6  
Tatiana Yu. Sachkova<sup>1</sup> Sergey G. Dorofeev<sup>2</sup>  
Lomonosov Moscow state university  
<sup>1</sup>Department Of Materials Science  
<sup>2</sup>Department Of Chemistry
- 
- P52** SILVER NANOPARTICLES FOR SERS OF BIOMOLECULES  
A.A.Semenova<sup>1\*</sup>, E.A.Goodilin<sup>1,2</sup>, V.V.Khabatova<sup>3</sup>, N.A.Brazhe<sup>3</sup>, G.V.Maximov<sup>3</sup>, Yu.D.tretyakov<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Faculty of Materials Science, Moscow State University  
<sup>2</sup>Chemistry Faculty, Moscow State University  
<sup>3</sup>Biology Faculty, Moscow State University
- 
- P53** INFLUENCE OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN GENE THERAPY OF PERIPHERAL INNERVATION  
Semina EV, Karagyaur MN, Sysoev V., Rubin KA, Stambolsky DV, Suzdaltseva JG, Kalinina NI, Tkachuk VA.  
Faculty of Basic Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
- 
- P54** ARTIFICIAL MOLECULAR SYSTEMS FOR RECOGNITION – NEUTRALIZATION OF VIRAL NANO OBJECTS  
Serbin A.V.<sup>1,2</sup>, Tsvetkov V.B.<sup>1,2</sup>, Karaseva E.N.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Health Research & Development Foundation, Moscow  
<sup>2</sup> A.V. Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis RAS, Moscow
- 
- P55** PREPARATION AND TESTING OF SERS SUBSTRATES BASED ON CORE-SHELL STRUCTURES CONTAINING ASTROLEN NANOPARTICLES  
Stetsyura I.Y.<sup>1</sup>, Markin A.V.<sup>1</sup>, A.N. Ponomarev<sup>3</sup>, Yakimansky A.V.<sup>2</sup>, Gorin D.A.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Saratov State University named after N.G. Chernyshevsky, Saratov ul. Astrakhanskaya 83, Russia  
<sup>2</sup>Institute of Macromolecular Compounds RAS, 199004, St-Petersburg, Russia  
<sup>3</sup>Science & Technical Center of Applied Researches, 190020, St-Petersburg, Russia
- 
- P56** MICROSTRUCTURE OF NICKEL COMPLEXES, MODIFIED POLYETHYLENEGLYCOL  
Sugurbekov E., Kudaybergenova R. Musabaeva A.  
Kantarbaeva S., Sugurbekova G.  
<sup>1</sup>Kazakh-British Technical University, Almaty, Kazakhstan  
<sup>2</sup>Taraz State University M.H. Dulaty, Kazakhstan, Taraz
- 
- P57** PREPARATION OF QUANTUM DOT-ANTIBODY CONJUGATES AND THEIR USE IN IMMUNOCHROMATOGRAPHIC ASSAY AND THEIR USE IN IMMUNOCHROMATOGRAPHIC ASSAY  
Berlina A.N., Taranova N.A., Zherdev A.V., Dzantiev B.B.  
A.N. Bakh Institute of Biochemistry, Russian Academy of Sciences, 119071 Moscow, Leninsky prospect 33, Russia
- 
- P58** MODIFICATION OF NANOSTRUCTURED CALCIUM CARBONATE PARTICLES FOR THE CREATION OF DRUG DELIVERY SYSTEMS  
Trushina D.B., Nabatov B.V., Bukreeva T.V.  
A.V. Shubnikov Institute of Crystallography, Russian Academy of Sciences
- 
- P59** INVESTIGATION OF STABILITY OF NANOPARTICLES OF COMPLEXES OF GLUTATHIONE PEROXIDASE I AND POLYELECTROLYTES OF DIFFERENT NATURE  
Panina I.S.<sup>1</sup>, Filatova L.Yu.<sup>1</sup>, Osipova T.A.<sup>1</sup>, Kabanov A.V.<sup>2</sup>, Klyachko N.L.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Chemistry department of M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Vorobievsky gory, 1-11  
<sup>2</sup>Durham Research Center 1036, 985830 Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-5830, U.S.A.
- 
- P60** EDUCATIONAL NANO-BIOSAFETY CENTER (PUSHCHINO STATE UNIVERSITY) BASED ON THE STATE RESEARCH CENTER OF APPLIED MICROBIOLOGY & BIOTECHNOLOGY  
Kholodenko V.P., Potapov V.D., Firstova V.V., Chugunov V.A., Kobzev E.N., Dyatlov I.A.  
FGUN State Research Center for Applied Microbiology & Biotechnology  
142279 Obolensk, Moscow region, Russia
-



ABSTRACTS OF LECTURES AND  
ORAL PRESENTATIONS





## L1 NANOMEDICINE: CROSSING BIOLOGICAL BARRIERS FOR DRUG DELIVERY

Alexander V. Kabanov,<sup>1,2</sup> Xiang Yi,<sup>1</sup> Jing Tong,<sup>1</sup> Natalia L. Klyachko,<sup>1,2</sup> William Banks,<sup>3</sup> Elena Batrakova,<sup>1</sup> Matt Zimmerman,<sup>1</sup> Irving Zucker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Drug Delivery and Nanomedicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-5380, USA, <sup>2</sup>Laboratory for Chemical Design of Bionanomaterials, M.V.Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia, <sup>3</sup>Geriatric Research Education and Clinical Center, VA Puget Sound Health Care System, Seattle, WA 98108, USA

Polypeptides can positively affect outcomes of central nervous system (CNS) related diseases, but their entry into the brain is commonly restricted. One example is leptin, a candidate for treatment of epidemic obesity that has failed. A major cause of its failure is unfavorable pharmacokinetics and peripheral resistance - loss of leptin ability to cross the blood-brain barrier (BBB), and so reach its receptors in the arcuate nucleus of the hypothalamus. We produced a conjugate of leptin with Pluronic P85 (P85-LepA) that has a long half-life, is enzymatically resistant in blood and brain, and retains biological activity. The P85-LepA crosses the BBB by a mechanism independent of the leptin transporter and was shown to be effective in the ob/ob mouse and mice with diet-induced obesity. Therefore, P85-LepA may be effective when normal transport of leptin across BBB is impaired. Another example is RedOx enzymes, such as Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1), which has potential to mitigate oxidative stress in CNS. We incorporated SOD1 into polyion complexes with cationic block copolymers. Such complexes ("nanozymes") were shown to increase stability, circulation half-life and brain delivery of active SOD1 after peripheral administration. The intracarotid injection of SOD1 nanozyme greatly attenuates AngII pressor response in conscious rabbits after chronic heart failure. Therefore, SOD1 nanozymes have potential for the treatment of cardiovascular diseases associated with the dysregulation of brain angiotensinergic signaling, particularly hypertension and chronic heart failure.

### REFERENCES:

1. Kabanov, A.V., Gendelman, H.E. (2007) Nanomedicine in the diagnosis and therapy of neurodegenerative disorders, *Progr. Polym. Sci.* 32(8-9):1054-82.
2. Brynskikh, A.M., Li, S., Zhao, Y., Mosley, R.L., Boska, M.D., Klyachko, N.L., Kabanov, A.V., Gendelman, H.E., Batrakova, E.V. (2010) Macrophage delivery of therapeutic nanozymes in a murine model of Parkinson's disease, *Nanomedicine (Lond)*. 5(3):379-96.
4. Price, T.O., Farr, S.A., Yi, X., Vinogradov, S., Batrakova, E.V., Banks, W.A., Kabanov, A.V. (2010) Transport across the blood-brain barrier of pluronic leptin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 333(1):253-63
5. Rosenbaugh, E., Roat, J., Gao, L., Yang, R.-F., Manickam, D.S., Yin, J.-X., Schultz, H.D., Bronich, T.K., Batrakova, E.V., Kabanov, A.V., Zucker, I.H., Zimmerman, M.C. (2010) The attenuation of central angiotensin II-dependent pressor response and intra-neuronal signaling by intracarotid injection of nanoformulated copper/zinc superoxide dismutase, *Biomaterials* 31(19):5218-26.

6. Tong, J., Luxenhofer, R., Yi, X., Jordan, R., Kabanov, A.V. (2010) Protein modification with amphiphilic block copoly(2-oxazoline)s as a new platform for enhanced cellular delivery. *Mol Pharm.* 7(4):984-92.

7. Yi, X., Zimmerman, M.C., Yang, R., Vinogradov, S., Kabanov, A.V. (2010) Pluronic-modified superoxide dismutase 1 (SOD1) attenuates angiotensin II-induced increase in intracellular superoxide in neurons, *Free Radic. Biol. Med.* 49(4):548-58.

8. Zhao, Y., Haney, M.J., Klyachko, N.L., Li, S., Booth, S.L., Higginbotham, S.M., Jones, J., Zimmerman, M.C., Mosley, R.L., Kabanov, A.V., Gendelman, H.E., Batrakova, E.V. (2011) Polyelectrolyte complex optimization for macrophage delivery of redox enzyme nanoparticles, *Nanomedicine (Lond)*. 6(1):25-42

ACKNOWLEDGEMENTS: The work is supported by the National Institutes of Health (RO1 NS051335, 1P20RR021937). Russian Ministry of Science and Education (Contracts 02.740.11.5231 and 11.G34.31.0004)

## L2 NANOMATERIALS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

Yu.D.Tretyakov

Faculty of Materials Science, Moscow State University  
119992, Moscow, Lenin Hills, FMS MSU, Russia  
yudt@inorg.chem.msu.ru, goodilin@gmail.com

Progressive development of medicine and the search for new ways of wellness and life quality seem to be the most excited streamline of practical implementations of nanotechnologies. It is expected that the nearest perspectives are related to biocompatible nanomaterials like HAP bone implants and species for improving calcium health of the nation or various applications of therapeutic and diagnostic nanoparticles. Modern approaches of nanomaterial preparation for biomedical applications using soft chemistry methods, routes for the control of morphology and capping of magnetic nanoparticles for MRI and hyperthermia of oncological diseases, nanoparticles of noble metals with plasmonic resonance in SERS diagnostics, quantum dots as markers, techniques of superhydrophobic surfaces design and ceramic nanostructured membranes production, photocatalytic systems for ecological use are discussed in the lecture.

The work is supported by RFBR (projects 11-03-12154-ofi-2011, 11-03-00761-a). The author thanks E.A.Goodilin, V.I.Putlyaev, A.A.Semenova, A.E.Goldt, N.A.Brazhe for fruitful discussions.

## L3 SINGLE-WALL CARBON NANOTUBES AS A NEW PROSPECTIVE MATERIAL FOR BIOPHYSICS

Elena Obratsova

A.M. Prokhorov General Physics Institute of Russian Academy of Sciences, 38 Vavilov street, 119991 Moscow, Russia  
elobr@kapella.gpi.ru

Single-wall carbon nanotubes – nanoscale monolayer graphene cylinders, discovered in 90th [1], have already demonstrated the unique properties, allowed to develop new technologies in nanoelectronics, optoelectronics, laser physics, vacuum electronics, production of new constructional materials



and microsurgery. Due to unique optical properties, determined by the nanotube geometry (e.g. its diameter and chirality) [2], the nanotubes are considered now as a prospective light-emitting material with the tunable absorption and photoluminescence spectra in the near infrared spectral range. This property has provided a possibility to create a new class of nanotube-based ultrafast nonlinear optical modulators for formation of femtosecond output pulses in the solid state lasers working in a spectral range 1-2  $\mu\text{m}$  [3,4]. The same property has determined a possibility to use the aqueous suspensions of carbon nanotubes as the photoluminescent markers introduced into the biological objects [5]. These works have been started quite recently. It is necessary to solve a lot of problems for their successful completion. First of all, it is necessary to select the nanotubes with a quite narrow (less than 0.1 nm) distribution over diameter. This can be realized both in the process of the nanotube growth (via choosing the appropriate synthesis technique or catalyst) [6], and in a post-growth treatment (using the technique of a gradient ultracentrifugation) [7]. It is necessary to find the most efficient surfactants providing a high degree of dispersion of nanotubes into suspension, which can increase the quantum efficiency of their photoluminescence [8]. It is necessary to match the working spectral range of the nanotube suspensions obtained with the “transparency window” of the live organism tissues. However, the first samples of biological markers based on single-wall carbon nanotubes already exist and demonstrate good results on a selective accumulation in different tissues. They possess a substantially lower toxicity than organic dyes [9]. The first successful experiments on photodynamic therapy of cancer diseases already have been performed with these samples. These results confirm a practicability of optimization and development of biomarkers based on single-wall carbon nanotubes.

The work was supported in frames of RAS research programs and FP7 IRSES Project No-247007.

#### References

1. S. Iijima, *Nature* 354 (1991) 56
2. S.M. Bachilo, M.S. Strano M.S., C. Kittrell et al., *Science*, 298 (2002) 593.
3. A. V. Tausenev, E.D. Obratsova, A.S. Lobach et al., *Appl. Phys. Lett.* 92 (2008) 171113(1-3).
4. M.A. Solodyankin, E.D. Obratsova, A.S. Lobach et al., *Optics Letters* 33 (2008) 1336.
5. K. Welsher, Zh. Liu, D. Daranciang, and H. Dai, *NanoLetters* 8 (2008) 586.
6. M. He, A.I. Chernov, P.V. Fedotov, E.D. Obratsova et al., *J. AM. CHEM. SOC.* 132 (2010) 13994.
7. M. S. Arnold, A. A. Green, M. C. Hersam et al., *Nature Nanotechnology* 1 (2006) 60.
8. W. Wenseleers, I.I. Vlasov, E. Goovaerts, E.D. Obratsova et al., *Advanced Functional Materials* 14 (2004) 1105.
9. C.J. Gannon, P. Cherukuri, B.I. Yakobson et al., *Cancer*, 110 (2007) 2654.

## L4

### GEOMETRICALLY DEFINED NANOCONSTRUCTS: IMPLICATIONS IN BIOLOGICAL FATE AND DRUG DELIVERY

H. Ghandehari<sup>1,3</sup>, Tian Yu<sup>1,3</sup>, Heather Herd<sup>2,3</sup>, Adam Gormley<sup>2,3</sup>, Nate Larson<sup>1,3</sup>, Ryan Robinson<sup>2,3</sup>, Abhijit Ray<sup>1,3</sup>, Khaled Greish<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Departments of Pharmaceutics & Pharmaceutical Chemistry and <sup>2</sup>Bioengineering, <sup>3</sup>Utah Center for Nanomedicine, Nano Institute of Utah, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA  
hamid.ghandehari@pharm.utah.edu

Advances in nanotechnology have provided the opportunity to fabricate nanoconstructs with specified shapes and geometries. Variations in geometry, surface characteristics, and core composition can influence the biological fate of nanomaterials and hence their utility in biomedical applications including drug delivery. Recent efforts in our lab focus on evaluating the influence of the geometry and surface characteristics of gold and silica nanoparticles on cellular uptake, biocompatibility and biodistribution<sup>1-4</sup>. We have shown that the cellular uptake of silica nanoparticles is cell-type dependent and that surface charge and pore size play predominant roles in toxicity<sup>3</sup>. Hemolytic activity was shown to be porosity- and geometry- dependent for bare rod shaped and spherical silica nanoparticles, but surface charge- dependent for amine-modified particles<sup>3</sup>. Analysis of cell morphology and colocalization with intracellular markers suggest the involvement of autophagic like activity in response to intracellular silica nanoparticle accumulation<sup>2</sup>. Comparison of the cellular uptake and biodistribution of rod-shaped and spherical gold nanoparticles in models of ovarian tumor demonstrate differential biodistribution and uptake based on both geometry and surface properties<sup>1</sup>. Gold nanorods exposed to laser light enhanced the permeability and retention of albumin intratumorally in a murine model of prostate cancer<sup>4</sup>. Ongoing studies point to the distinct contribution of silica nanoparticle size, geometry, porosity and surface properties on in vivo toxicity, as well as the ability of gold nanorod mediated photothermal therapy to enhance the delivery of water-soluble polymer-drug conjugates to prostate tumors.

**Acknowledgement:** Financial support was provided by the National Institutes of Health (R01EB7171 & R01-DE19050) and the Utah Science Technology and Research (USTAR) Initiative.

#### References

1. Arnida et al, *Eur J Pharm Biopharm.* 2011 77:417,
2. Herd et al, *J Control Release.* 2011 Feb 20. [Epub ahead of print]
3. Yu et al, *ACS Nano.* 2011 Jun 8. [Epub ahead of print]
4. Gormley et al, *Int J Pharm.* 2011 Jun 12. [Epub ahead of print].



## L5 MBICS: MAGNETIC BLOCK IONOMER COMPLEXES FOR DUAL IMAGING AND THERAPEUTICS

Nipon Pothayee, Nikorn Pothayee, N. Jain, L. M. Johnson, S. Balasubramaniam, R. M. Davis, N. Sriranganathan and J. S. Riffle

Macromolecules and Interfaces Institute and the VA-MD School of Veterinary Medicine, Virginia Tech, Blacksburg, VA

Multifunctional nanocarriers comprising a combination of therapeutic and contrast-enhancing imaging agents are of great interest for delivering drugs and tracking their biodistribution in vivo. One approach is to have phagocytic cells take in the complexes so that areas of the body that are concentrated with macrophage-like cells will have sufficient contrast for good imaging. With an aim to develop nanocarriers with high drug loadings that integrate magnetic resonance imaging agents into one system, we have designed magnetite block ionomer nanoscale complexes containing cationic antibiotics (fig 1).



Figure 1. MBICs containing antibiotics

The magnetite cores are synthesized via reduction of an Fe(III) organometallic precursor, which allows formation of discrete particles. We have established a platform of doubly-hydrophilic block copolymers having nonionic polyether components and a range of carboxylate and phosphonate-functional polyanions in a separate block that are synthesized through controlled free-radical and ring-opening polymerizations. The polymers are bound to the magnetic nanoparticle surfaces via ligand adsorption of the anionic blocks, thereby creating a double corona structure with a nonionic PEO shell and an ionic layer comprised of polymeric carboxylates or phosphonates. We have shown previously that phosphonates are stronger anchor groups for magnetite in physiological media containing phosphate ions relative to carboxylates,<sup>1, 2</sup> but the polymeric nature of all of these copolymers enhances binding through cooperative adsorption. To further increase the stability of the complexes in physiological conditions and also to increase their sizes, some of these are designed as crosslinked gels with intensity average diameters of 100-200 nm in diameter. The portion of anions that are not attached to the magnetite provide binding sites for loading cationic drugs via ionic complexation in the cores. Poly(ethylene oxide) was chosen as a block copolymer segment to improve biocompatibility and aid in dispersion in water through interparticle steric repulsion. The multi-cationic drugs,

gentamicin and streptomycin, have been employed as models for encapsulation.

Magnetite nanoparticles are powerful contrast-enhancement agents for T2-weighted magnetic resonance imaging because of their high magnetization, low toxicities and particulate nature. The contrast is generated through transverse relaxation of water protons near these complexes and higher rates of relaxation lead to improved images. Recent results from both our laboratories and those of others strongly suggest that the nanoscale size of such complexes is of paramount importance for increasing relaxivities.<sup>3</sup> Figure 2 shows examples of discrete particles versus small clusters of particles, delineating the rather dramatic relationships among cluster size and transverse relaxation rates.

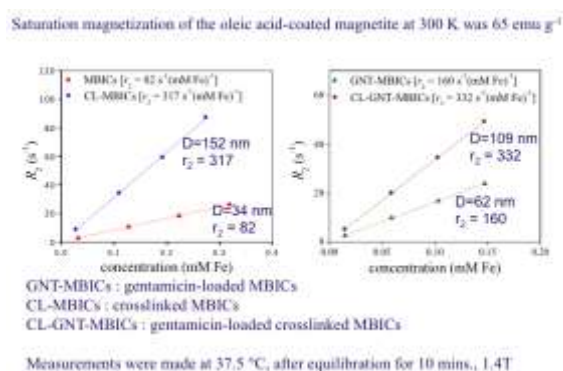


Figure 2. (Left) MBICs with diameters of 34 nm have a relaxivity of 82 (s mMFe)<sup>-1</sup> while MBIC clusters with diameters of 152 nm have relaxivities of 317. (Right) Discrete MBICs loaded with gentamicin have diameters of 62 nm and relaxivities of 160 (s mMFe)<sup>-1</sup> while clusters with diameters of 109 nm have relaxivities of 332.

## References

1. J. D. Goff, P. P. Huffstetler, W. C. Miles, N. Pothayee, C. M. Reinholz, S. Ball, R. M. Davis, J. S. Riffle, Novel Phosphonate-functional Poly(ethylene oxide)-Magnetite Nanoparticles form Stable Colloidal Dispersions in Phosphate Buffered Saline, *Chemistry of Materials*, 21, 4784-4795 (2009).
2. R. M. Davis, J. S. Riffle, W. C. Miles, P. P. Huffstetler, J. D. Goff, Design of stable polyether-magnetite complexes in aqueous media: Effect of anchor group, molecular weight and chain density, *Langmuir*, 27, 5456-5463 (2011).
3. M. Carroll, P. Huffstetler, W. Miles, J. Goff, R. Davis, J. S. Riffle, M. House, R. Woodward, T. G. St. Pierre, Effect of polymer coatings on proton transverse relaxivities of aqueous suspensions of magnetic nanoparticles, *Nanotechnology*, in press (2011).





## L6 RADIO FREQUENCY MAGNETIC FIELD HYPERTHERMIA: FUNDAMENTALS AND APPLICATIONS

Golovin Yu.

Scientific and Educational Center "Nanotechnology  
and Nanomaterials" of Tambov State University, bld.  
33, Internatsionalnaya st., Tambov, Russia  
golovin@tsu.tmb.ru

Concept of local hyperthermia caused by magnetic particles predeposited at the tumor being heated by means of radio frequency magnetic field (RF MF) was suggested and appraised more than 50 years ago. Its development advanced greatly at the end of 20th century due to synthesis and technique development of magnetic nanoparticles (MNP) with diameter near the superparamagnetic-ferromagnetic transition range that is about 10 nm for the most part of commonly used materials at the room temperature. Such particles have much higher specific absorption rate (SAR) of RF MF energy than multydomain particles with diameter above 100 nm.

Physical background of magnetic hyperthermia, Neel and Brown energy dissipation mechanisms, theoretic and experimental approaches to SAR evaluation of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) in RF MF, relations between SAR and MNP magnetic properties, influence of RF MF frequency and intensity on the SAR are discussed in this lecture. Besides, analytic and experimental approaches to estimation of MNP local overheating and temperature field distribution in MNP suspension are presented. It is shown that zone overheated to  $\Delta T \sim 10$  K necessary to anticancer therapy can not be localized to a region less than several millimeters for any plausible conditions of SPION heating. Overheating on MNP surface can not exceed  $\Delta T \sim 10$ -2 K at MNP suspensions with any concentration. Nevertheless, SPIONs can be used for drugs delivery and controlled release from nanocapsules, biochemical reaction rate control, disease diagnosis, biological structure visualization etc. Possible fundamental mechanisms and SPIONs applications to these fields are discussed.

Special attention is focused at mechanochemical aspects of activation of biochemical reactions which macromolecules linked to MNP participates at. Such mechanism based upon mechanical deformation of molecules anchored to MNPs at both ends resulting from forces applied to MNPs in MF. Those strain and torsion forces can lead to changes in distance between particular atoms, groups, reaction active centers, macromolecule conformation global change, break of weak bonds and so on. Related single molecule mechanical spectroscopy data along with estimations of force applied to molecules anchored to MNPs subjected to RF MF are presented.

### References

1. P. Cherukuri, E.S. Glazer, S.A. Curley. Targeted hyperthermia using metal nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. V. 62. № 3. p. 339-345 (2010).
2. B. Jayadevan. Present status and prospects of magnetite nanoparticlesbased hyperthermia. *Journal of the Ceramic Society of Japan*. V. 118. №6. p. 391-401 (2010).

3. M. Mahmoudi, S. Sant, B. Wang, S. Laurent, T. Sen. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): Development, surface modification and applications in chemotherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. V. 63. p. 24-46 (2011).

4. O. Veiseh, J.W. Gunn, M. Zhang. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Advanced Drug Delivery Reviews*. V. 62. p. 284-304 (2010).

## 07 METAL SURFACE MODIFICATION: FROM NOVEL MATERIAL SYNTHESIS TO APPLICATION IN NANOBIO TECHNOLOGY

Majouga A.G.

Lomonosov Moscow State University, Chemistry  
Department, 119991, Leninskie Gory, 1/3, Moscow,  
Russia  
majouga@org.chem.msu.ru

During the last decade theoretical and experimental information about adsorption of sulfur-containing compounds on gold surface with formation of self-assembled monolayers were Much interest in this field attracts such layers with functional and reactive end-group. At present time the research of the gold nanoparticles is one of the most important issues in chemistry, industry and materials science, what's illustrated by the number of publications in this area.

Synthesis of metal nanoparticles is important both for the fundamental science and industrial application. Gold has attracted much attention due to its unusual physical and chemical properties, which provide widespread application in different fields of science and industry. It is known that gold is very inert in the bulk phase. However, gold nanoclusters possess high catalytic, biochemical activity and ability to change the properties of inorganic matrices, therefore the application in biochemical sensors, optical industry and catalysis attracted much attention.

Different methods for the synthesis of metal nanoparticles, their stabilization and modification with organic ligands and biomolecules will be discussed.



## 08 USAGE OF POLYELECTROLYTE NANOMATRICES IN ORDER TO RECEIVE ANTIBACTERIAL PREPARATIONS

Filatova L.Yu.<sup>1</sup>, Donovan D.M.<sup>2</sup>, Becker C.C.<sup>2</sup>, Kabanov A.V.<sup>3</sup>, Gladilin A.K.<sup>1</sup>, Legotsky S.A.<sup>1</sup>, Klyachko N.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chemistry department of M.V. Lomonosov Moscow state university, Moscow, 119991, Vorobyevy gogy, 1-11

luboff.filatova@gmail.com

<sup>2</sup>Animal and Natural Resources Institute, ARS - USDA Beltsville Agricultural Research Center, USA

<sup>3</sup>Durham Research Center 1036, 985830 Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-5830, U.S.A.

Group A and C streptococci and Staphylococcus aureus are the causative agents of dangerous diseases of internal organs, skin and throat. Annually in Russia, these diseases affect hundreds of thousands (staphylococci) and millions (streptococci) people, a large number of cases are fatal. Treatment with antibiotics is losing its relevance, because 30% of strains of group A streptococci and 90% of strains of Staphylococcus aureus resistant to them.

An enzyme PlyC is capable to lyse cells of group A, C and E streptococci, and the enzyme LysK is effective against Staphylococcus aureus cells, including strains resistant to methicillin and vancomycin. These enzymes have promise for use as an oral medicines (treatment of quinces, tonsillitis), preparations for internal diseases treatment in the early and late stages of infection, for the treatment of diseases of the skin (erysipelas, boils, abscesses). The main problems limiting the use of these enzymes for medical purposes are absence of their description as biocatalysts and low stability in storage conditions. Thus, the purpose of this study was to investigate the physicochemical properties and develop approaches toward stabilization of bacteriophage's enzymes to treat diseases caused by group A and C streptococci and Staphylococcus aureus.

Kinetic measurements, sedimentation, native and SDS electrophoresis showed that the dependence of LysK enzyme residual activity on time is described by an equation of second order in the temperature range 20 - 40 ° C, pH 6-9, the concentration range of 0.05 - 0.5 mg /ml. LysK has low stability for medicine, because at 37°C (fast inactivation) enzyme loses 50% of the initial activity during 5 - 6 hours and at 22° C (storage temperature) its half-inactivation time is equal to 6 - 7 days.

It is known that the aggregation of protein molecules can be suppressed by the addition of polyelectrolytes. For this purpose, polycations such as polybrene, polylysines, polyethylene imines of various molecular weights, as well as their block copolymers with polyethylene glycol were used. All polycations gave a stabilization effect, which was most prominent when using polybrene. To increase the number of electrostatic contacts between the enzyme molecules and polybrene, negative charge of LysK molecule was increased by modification of its amino groups by succinic anhydride. By increasing of the degree of LysK modification by succinic anhydride to 70% and varying of polybrene content LysK second order inactivation constants were reduced by 500 times and half-inactivation times were increased by 1000 times in comparison with the enzyme without any

additives. Chemical immobilization of LysK was made by sewing its molecules to the surface of polymer carriers: polyaldehyde and polylysine. Processes were controlled by the method of SDS electrophoresis. Immobilized enzyme retained 40 - 60% of the initial activity and was several times more stable than LysK without carrier.

It was established that at 22 and 37°C PlyC enzyme is inactivated by dissociative mechanism. The main way to stabilize PlyC was its inclusion into micellar - polyelectrolyte compositions comprising polyacrylic acid, glycerol, nonionic surfactants Brij 30 and Pluronic F127, dextrans, each compound individually have a positive effect on the stability of the enzyme. In M16 composition PlyC enzyme retains 100% of its original activity after 2 months of incubation at the temperatures indicated above. Tests on living cells showed that the composition without the enzyme and PlyC without composition are not effective. It was shown that the after storage of the enzyme in M16 composition the number of colonies after reseeding is 0 for 2 months.

Thus, the stability and efficiency of the stabilized by polyelectrolyte preparations of both enzymes correspond to the requirements for medicines.

## L9 TARGET DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MULTIMODAL AGENTS ON A CARRIER WITH "MAGNETIC CORE-CARBON SHELL" STRUCTURE

<sup>1</sup>Yermakov A.Ye., <sup>1</sup>Uimin M.A., <sup>1</sup>Byzov I.V., <sup>1</sup>Zhakov S.V., <sup>1</sup>Mysik A.A., <sup>1</sup>Kurmayev E.Z., <sup>1</sup>Galakhov V.R., <sup>2</sup>Filimonov V.D., <sup>3</sup>Usov V.Yu., <sup>3</sup>Borodin O.Yu., <sup>4</sup>Krasnov V.P., <sup>4</sup>Demin A.M., <sup>4</sup>Vigorov A.Yu., <sup>5</sup>Yushkov B.G., <sup>5</sup>Artashyan O.S., <sup>5</sup>Medvedeva S.Yu., <sup>6</sup>Minin A.S.

<sup>1</sup>Institute of Metal Physics of Ural Branch of RAS, 620990, Ekaterinburg, 18 S.Kovalevskaya St.

yermakov@imp.uran.ru

<sup>2</sup>National Polytechnical University, Tomsk

<sup>3</sup>GU NII of Cardiology of Tomsk scientific Centre of SB of RAMS, Tomsk

<sup>4</sup>Institute of Organic Synthesis of Ural Branch of RAS, Ekaterinburg

<sup>5</sup>Institute of Immunology and Physiology of Ural Branch of RAS, Ekaterinburg

<sup>6</sup>Ural State Medical Academy, Ekaterinburg

At developing of target multimodal diagnostic and therapeutic agents in order to provide efficiency of a system to treat a tumor it is desirable to have a carrier used as a platform on which different components ( for example, polyethylene glycol (PEGs), peptides, radioactive nuclides, magnetic markers, etc.) can be simultaneously located by non-covalent or covalent chemical grafting methods. The necessity in development of multimodal systems of diagnostic and therapeutic purpose is due to the following main reasons. The existing methods of instrumental diagnostics: ultrasound scanning, MRT, optical methods are often insufficient not only for early diagnostics, but also at detection of even late forms of tumor. There are some unsolved problems:



- the absence of effective and selective to different kinds of tumors, long-circulating diagnostic agents.
- inaccessibility, high prices and low efficiency of PET-diagnostics for most tumors, for example, using 18F-glucose.
- undesirable side-effects due to the absence of selective accumulation of preparations in affected organs and the deterioration of reticular system organs.
- the absence of reliable vectors of address delivery of therapeutic agents to a pathological site and as a result, restricted efficiency of the existing therapeutic treatment modes using local impact.
- the absence to directly control the accumulation of preparations in a tumor and the estimate of therapeutic effect.
- poor development of the local impact methods on tumors using the modern methods of physical action (for example, laser and electromagnetic field with application of magnetic particles).

The data on creation of multifunctional systems, vector delivery in combination with diagnostic and therapeutic agents in particular, are scarce in literature. Nanoparticles, as a means of delivery of preparations based mainly on magnetite for the creation of diagnostic and medical products at introduction into the blood flow have been widely spread. However, magnetite-based nanoparticles are stability bounded in a biological medium. Nanoparticles of pure metals (silver, gold, platinum), quantum dots or carbon nanotubes are toxic. The achievement simultaneously of chemical stability and functionalization of such materials in a nanorange are very problematic subject due to high reactivity and toxic effect. Thus, the development of nontoxic, stable multimodal systems is very important.

A team of authors have synthesized 3d-metal-based nanocomposites encapsulated in carbon that are stable, biologically compatible and nontoxic materials representing a "metal ferromagnetic core-carbon shell" structure or it is so-called "Giant Fullerenes" (GF) with an average nanocomposite size less than 10 nm and 1-2 nm thick carbon layer. Methods of the carbon shell modification of iron-based nanocomposites for obtaining chemically active centres (amino-, carboxy- and hydroxyl-groups) on the carbon shell surface have been proposed in the report. Methods of non-covalent and covalent grafting subject to the activity of end groups, PEGs, RGD-peptides on a modified carbon coating have been presented. Methods of carbon surface modification of nanoparticles providing suspension stability in different liquid media (water, physiological solution, plasma, etc.) have been developed. NMR-control methods of relaxation times of T1 and T2 nanocomposites for the optimization of their contrasting ability at MRT visualization of organs have been developed. The results of biological distribution of nanocomposites in the organs of experimental animals have been presented. Therapeutic treatment modes using laser and magnetic ablation of the model tumours with multimodal nanocomposites are being discussed.

We are acknowledged to RFBR for financial support (Grant # 10-02-00323a).

## O10 AGREGATES OF AMPHIPHILIC POLYMERS – THE IMPORTANT GROUP OF NANOSIZED SYSTEMS

[Shtilman M.I.](#)<sup>1</sup>, [Kuskov A.N.](#)<sup>1</sup>, [Goryachaya A.V.](#)<sup>1</sup>, [Tsatsakis A.M.](#)<sup>2</sup>, [Torchilin V.P.](#)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>D.Mendeleyev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

shtilmanm@yandex.ru

<sup>2</sup>University of Crete, Iraklion, Crete, Greece

<sup>3</sup>Northeastern University, Boston, USA

Nanosized systems of various types as nanospheres, nanocapsules, dendrimers, and liposomes have been used as carriers of medicinal and generally biologically active substances. Recently appreciable place among such systems was occupied by the so called aggregates of amphiphilic polymers.

In this report we present the methods of synthesis of amphiphilic derivatives of various water-soluble polymers – poly-N-vinylpyrrolidone, polyacrylamide, polyacrylic acids etc. It is shown that such amphiphilic polymers can form aggregates in water systems with the size ranging from tens to hundreds nanometers. The influence of the polymers structure on their ability to aggregation was studied.

It was established that synthesized amphiphilic polymers can be used for modification of the membranes of the liposome's resulting to the increase of the membrane stability from the influences of various effects. Examples of the use of nano-aggregates as carriers for immobilization of different drugs and biologically active substances with anti-inflammatory, anti-fungal, anti-cancer activity has been shown. They can also be used for modification of protein and polypeptide drug products raising the stability.

It is shown that in synthesized amphiphilic polymers various functional groups can be introduced such as aldehyde, epoxide, carboxylic, amino acid, etc. So, on the basis of the nano-aggregates it was allowed to receive systems with biological activity which can be used as anti-virus, immunoadjuvants, etc.

The promising toxicological characteristics of the systems based on amphiphilic polymers of N-vinylpyrrolidone permits us to consider the perspectives of their application in the near future.

### References

1. Torchilin V.P., Shtilman M.I., Trubetskoy V.S., Whiteman K., Milshtein A.M. (1994) Amphiphilic vinyl polymers effectively prolong liposome circulation time in vivo. // *Biochimica et Biophysica Acta*, N.1195, P.181-184.
2. Torchilin V.P., Levchenko T.S., Whiteman K.R., Yaroslavov A.A., Tsatsakis A.M., Rizos A.K., Michailova E.V., Shtilman M.I. Amphiphilic poly-N-vinylpyrrolidones: Synthesis, properties and liposome surface modification. // *Biomaterials*, 2001, V.22, N. 22, P. 3035-3044.
3. Kuskov A.N., Shtilman M.I., Goryachaya A.V., Tashmuhamedov R.I., Yaroslavov A.A., Torchilin V.P., Tsatsakis A.M., Rizos A.K. Self-assembling nanoscaled drug delivery systems composed of amphiphilic poly-N-vinylpyrrolidones // *Journal of Non-Crystalline Solids*, 2007, V.353, N.41-43, P.3969-3975.



4. Kuskov A.N., Voskresenskaya A.A., Goryachaya A.V., Artyukhov AA, Shtilman M.I., Tsatsakis A.M. Preparation and characterization of amphiphilic poly-N-vinylpyrrolidone nanoparticles containing indomethacin. // J.Mater.Sci.: Mater.Med., 2010, V.21, N.5, P.1521-1530.

This work was supported by Ministry of Education and Science of Russian Federation, (contracts 16.512.11.2148, 16.512.11.2253 and 11G34.31.0004) and Russian Foundation for Basic Research (grants 10-04-01334, 10-04-00887, 11-04-00920, 11-04-00959 и 11-04-00962).

## O11 PROTEIN ENGINEERING OF ENZYMES FOR MEDICINE DIAGNOSTICS AND PHARMACEUTICS

[Tishkov Vladimir](#)<sup>1,2,3</sup>, [Savin Svyatoslav](#)<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemical Enzymology, Faculty of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>A.N. Bach Institute of Biochemistry, Russian Academy of Sciences, 119071 Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Innovations and High Technologies MSU Ltd., 109559 Moscow, Russian Federation  
vitishkov@gmail.com

Enzymes are unique biocatalysts which can provide highly selective reactions in pre the presence of many similar compounds. High specificity of enzymes at the same time is its drawback because practical drugs are analogs of native compounds. Moreover, substrate specificity profile of native enzymes very often is not suitable for practical applications. Native D-amino acid oxidase is a good example. All native DAAOs show at least the same or higher activity with D-Ala and D-Pro compared to D-Ser. That is why native DAAO can not be used for selective detection of D-Ser in nervous tissues for early diagnostics of schizophrenia.

We carry out systematic studies of structure, function and practical applications of various enzymes for medicine diagnostics and pharmaceuticals – formate dehydrogenase (FDH), peroxidase (PO), D-amino acid oxidase (DAAO), penicillin acylase (PA) and hydrolase of ethers of alpha amino acids (AEH) FDH is universal stress-induced protein in pathogenic microorganisms and plants. DAAO plays important role in regulation of different processes in organism including nervous system. Search and production of effectors of FDH and DAAO activity is very promising way to create new highly efficient drugs. FDH, DAAO as well as PA and AEH are also widely used in pharmaceutical industry for production of chiral drugs and beta-lactam antibiotics. Peroxidases and DAAO are used in biosensors for medicine diagnostics and monitoring of pollution of environment. Each case of the enzyme application requires tuning of its properties for certain tasks. In this laboratory we have developed universal general platform for directed change of enzyme properties. The platform includes different approaches – bioinformatics, recombinant DNA technologies, computer modeling and X-ray analysis of protein structures and rational design of perspective mutations. Using this approach new mutant enzymes (FDH, PO, DAAO, PA and AEH) with improved properties have been prepared and tested.

## L12 A SURFACE MODIFICATION OF NANOPARTICLES FOR MEDICINAL APPLICATIONS

[Filimonov V.D.](#), [Postnikov P.S.](#), [Trusova M.E.](#)

National Research Tomsk Polytechnic University,  
634050 Tomsk, Lenina av. , 30, Russia  
postnikov@tpu.ru

The use of various nanoparticles has important and impressive applications in modern medicine and medical-biology research. At that nanoparticles covered by organic layers are most promising since combining properties of nano-core and organic shell of these materials provides just necessary features.

Known methods for surface modification of nanoparticles (metal, oxides, carbon nanotubes and etc.) by organic layers are discussed in the lecture. These approaches can be divided on two kinds. The first is based on non-covalent binding of organic substrates with nano-cores surfaces, notably forming of polymeric covers or various micellar shells and so on. The second approach includes chemical reactions of organic molecules with nanoparticles and provides a covalent grafting of organic layers to the surfaces. The both approaches have different advantages, limitations and fields of use.

The lecture summarizes currently available information about known and perspective ways for usage of the organo-modified nanoparticles in medicine, biochemistry, biocatalysis, molecular biology are discussed. Among the many interesting possibilities, most successes achieved in targeted delivery of drugs to the pathological areas, making of biosensors, separation and purification of biomolecules, in vivo imaging, and magneto-thermal therapy.

As a result of the rapid developing field of nanotechnology for a medicine and the "living systems" a new interdisciplinary scientific areas such as "nanotoxicology" or "nanotherapy" are emerging. Basic conceptions and the last results of these areas are discussed in the lecture.



## 013 DEVELOPMENT OF STANDARD REFERENCE MATERIALS OF NANOPARTICLES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

[Levin A.D.](#)<sup>1</sup>, [Nagaev A.I.](#)<sup>1</sup>, [Tvorogova S.A.](#)<sup>1</sup>, [Demin V.A.](#)<sup>2</sup>, [Busulukov Yu.P.](#)<sup>2</sup>

<sup>1</sup>All-Russian Scientific and Research Institute for Optical and Physical Measurements, 119361, Moscow, Ozernaya street, 46  
ad\_levin@mail.ru

<sup>2</sup>National research centre "Kurchatov institute", 123182, Moscow, Akademika Kurchatova square, 1  
demin.vyacheslav@mail.ru

Measurement of nanoparticles parameters (first of all sizes and chemical composition) in biological liquids and tissues is of significant interest in connection with intensive progress of biomedical nanotechnologies. Similar measurements are also necessary over investigation of nanomaterials toxicological properties and monitoring of several kinds of products on correspondence for safety requirements. Standard reference materials (SRM), reproducing of nanoparticles properties in liquid media are necessary for ensuring of such measurements uniformity.

Besides of usual demands to reference materials (stability of metrological characteristics), biocompatibility and chemical resistance are also required. USA National Institute of Standards and Technology (NIST) have developed at 2008 reference materials based on gold colloids (RM 8011, RM 8012, RM 8013), mainly oriented on biomedical applications.

SRM of gold nanospheres in liquid media GSO 9629-20100 were developed at 2009-2010 at VNIIOFI. These SRM can be used over testing and verification of nanoparticles sizing measurements instruments, development of measurements procedures, quality control of measurements results, inter-laboratory comparisons, certification of nanoindustry products.

Ensuring of measurements uniformity of nanoparticles parameters in biological liquids and tissues are one of the basic destinations of these SRM.

Suspensions of spherical gold colloids nanoparticles (British Biocell International) with nominal diameters 10, 30 and 60 nm were used as SRM material. Good monodispersity (CV < 8%) and stability of nanoparticles in suspension are provided. Stability and homogeneity of gold colloids was confirmed by multiple measurements of nanoparticles hydrodynamic diameter by dynamic light scattering (DLS). Mass concentration of gold in colloids is 48-50 mg/dm<sup>3</sup>. Reference materials production is made by bottling of native colloids in ampoules in high sterility conditions. Volume of liquid in each ampoule is 4 cm<sup>3</sup>. Sterility is necessary for exclusion of bacteria turn up, which can cause changing of particles size due to aggregation. Nanoparticles diameter is SRM certified characteristic. Determination of certified values is executed by DLS (Malvern Zetasizer Nano ZS) and scanning electron microscopy (NVision 40). Measurements are made for each SRM shipment.

During development of biomedical nanotechnologies and nanotoxicology research it is often required to determine nanoparticles distribution in organs and tissues of the laboratory animals. Methods of elements mass concentration

measurements based on nuclear-physical techniques – neutron activation analysis and gamma spectroscopy, are very effective. For ensuring of the uniformity of such measurements Kurchatov institute and VNIIOFI develops reference materials of mass concentration and of nanoparticles, containing silver (material-pure silver) and zinc (material – zinc oxide). Preparation of stable and monodisperse suspensions of such nanoparticles is rather complicated problem, different approaches are considered. Atomic emission technique with inductive coupled plasma (ICP-AE) is used for determination of silver and zinc mass concentration certified values. DLS and scanning electron microscopy are used for size determination. Two sets of SRM with several values of mass concentration of Ag and Zn are supposed to be developed. Application of such SRM will give the opportunity of uniformity ensuring for measurements over complex characterization of nanoparticles, containing silver and zinc, in organs and tissues.

## 014 COMPARATIVE ANALYSIS OF NANODIAMONDS PRODUCED BY DETONATION SYNTHESIS FROM VARIOUS SOURCES

[Ivashevskaya S.N.](#)

Institute of Geology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Science, Pushkinskaya 11, 185 910 Petrozavodsk, Russian Federation  
ivashevskaja@yahoo.com

The possibility of incorporating carbon-based nanomaterials into living systems has opened the way for the investigation of their potential applications in the emerging field of nanomedicine. A wide variety of different nanomaterials, based on allotropic forms of carbon such as fullerenes, nanotubes, nanodiamonds and carbon blacks, are currently being explored for various biomedical applications [1]. Recent studies have shown that nanodiamonds (NDs) are much more biocompatible than most of other carbon nanomaterials [2].

The noncytotoxic nature of NDs, strong and stable photoluminescence in the range of 550–800 nm, tiny size, a large specific surface area and ease with which they can be functionalized with biomolecules, makes NDs attractive for various biomedical applications. Owing to their exceptional biocompatibility and unique surface properties, NDs are shown to be an increasingly promising nanomaterial for drug delivery, for example, water-dispersion of previously insoluble therapeutics could be complexed with NDs). Various forms of incorporation of NDs within microfilms as a localized drug release coating and implant are also discussed [3]. Owing to these properties, NDs can be used in biomedicine for efficient cancer chemotherapy [4], and their high adsorption capacity gives a high pathogenic viruses, microbes and bacteria binding-activity [5].

NDs cannot be widely used now mainly because there are no well-defined standards and the products, manufactured by various companies, are qualitatively unstable (multi-sized and different functional composition) [6]. Therefore, it is essential and promising to study NDs, because a better understanding of their structure and properties will expand their application range.





The goal of the present project was to perform a comparative analysis of ultradispersed diamonds (UDD) produced by detonation synthesis. Samples in the form of powders and water dispersions were obtained from various sources: UDD-1 (Altai FNPC); UDD-3 (Real-Dzerzhinsk OJSC); UDD-4 (Tekhnolog FSUP SKTB); UDD-5 (NanoCarbon Research Institute Ltd.) and UDD-6 (Gansu Liru Lingyun NanoMaterial Co Ltd.).

It is generally accepted that only integrated diagnostic techniques can provide reliable information on the properties of carbon nanostructures. Their chemical composition was determined by mass-spectrometry (ICP-MS Xseries2 (ThermoFisher Scientific)) and X-ray spectral microanalysis (a VEGA II LSH electron microscope (TESCAN OJSC) with an attachment for microprobe analysis). Different levels of structural element aggregation were analysed by scanning electron microscopy (VEGA II LSH), atomic force microscopy (N'Tegra Aura NT-MDT and CMM-220) and laser scanning confocal microscopy (3D colour laser microscope VK-9700/VK - 8700K). The structural parameters of crystallites were analysed by X-ray structural analysis (Thermo Scientific ARL X'TRA Powder X-ray Diffraction System).

The samples differ in structure, morphology and impurity composition. Analysis of the data obtained by X-ray structural analysis has shown that an untreated UDD-6 sample contains a large quantity of amorphous carbon and that there are five distinct reflections that correspond to diamond on the X-ray diffraction patterns of other samples (Fd3m). The sizes of coherent scattering ranges were estimated from the most intense reflection (111):  $\sim 4$  nm. Diamond nanoparticles commonly aggregate and aggregates exhibit a fractal structure. The sizes of the aggregates in the samples are (nm): UDD-1 (100-200), UDD-3 (40-110), UDD-4 (6-10), UDD-5 (110 - 180), UDD-6 (1000-2000). The aggregates have regular near-cubic (UDD-1 and UDD-5), rounded (UDD-3, UDD-4) and coarse elongated shapes (UDD-6). Analysis of their chemical composition has shown the presence of a significant amount of non-carbon atoms in the samples (Cr, Cu, Ni, Zn, Sb, Zr, W, Y, Zn, Hf, Pb, Cr, Cd, Ti, Ag, Fe, Al, Cl); their content depends on synthesis, purification and further processing conditions.

The project was supported by ESD RAS-5.

#### References

1. Bianco A., Kostarelos K., Prato M. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008 Mar; 5(3): 331-342
2. Xing Y., Dai L. *Nanomedicine (Lond).* 2009 Feb; 4(2): 207-218
3. Lam R., Ho D. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009 Sep; 6(9): 883-895
4. Chow E.K., Zhang Xue-Qing, Chen M., Lam R., Robinson E., Huang H., Schaffer D., Osawa E., Goga A., Ho D. *Sci Transl. Med* 9 March 2011: Vol. 3, Issue 73, p. 73ra21
5. Dolmatov VY, Kostrova LN // *Superhard materials.* 2000; № 3: 82-85.
6. Teslenko V. Nanodiamonds' perspectives. <http://rough-polished.com/ru/analytics/31816.html>

## 015 APPLICATION OF ATOMIC FORCE MICROSCOPY FOR CHARACTERIZATION OF CHITOSAN BASED NANOPARTICLES.

[Kurek D.V.](#), [Il'ina A.V.](#), [Zubareva A.A.](#), [Varlamov V.P.](#)

Centre "Bioengineering" RAS, Moscow, Russia  
Svoboda\_rus@mail.ru

Construction of chitosan-based nanocomposites has found a large number of applications in fields of biotechnology, food industry and drug delivery. One of mandatory steps in such scientific works is characterization of obtained nanocomposites. Lately atomic force microscopy became widely used for size analysis and shape and surface characterization of chitosan based structures.

Atomic force microscopy is suitable for characterization of particles in range from 10 nm up to 2000 nm, this wide range also makes possible to analyze and to visualize possibility of nanoparticles aggregation, surface analysis of films and layered structures. Latest technique development made possible to make measurements not only in a dry state but also in a solution, which for visualization and characterization of biological samples. In current research work was shown application of atomic force microscopy (NTEGRA Prima, NT-MDT, Russia) for characterization, visualization and characterisation of chitosan-galactomannan and succinylchitosan based nanoparticles [1]. Also stability and possibility to aggregate of obtained chitosan based nanoparticles were investigated.

#### References

- Il'ina A.V., Mestechkina E.V., Kurek D.V., Levov A.N., Semenuk P.I., Orlov V.N., Sherbukhin V.D., Varlamov V.P. Preparing, Studying, and Prospects of Using Nanoparticles Based on Chitosan and Galactomannan. // *Nanotechnologies in Russia*, 2011, V. 6, №1-2, P. 138-144.

## 016 PRACTICAL EXAMPLES OF NANOPARTICLE TRACKING ANALYSIS (NTA) APPLICATIONS FOR NANOBOMATERIALS EXAMINATION, PROTEIN AGGREGATION STUDIES AND GENERAL NANOPARTICLE CHARACTERIZATION

[Evtushenko E.G.](#), [Dontsova E.A.](#), [Kurochkin I.N.](#)

Moscow State University, Faculty of Chemistry,  
Moscow, 1/73, room 526, Leninskie gory  
[e.evtoochenko@gmail.com](mailto:e.evtoochenko@gmail.com)

0

Rapid development of nanosciences and nanotechnologies in recent years attracts much attention for investigation and utilization of various nanomaterials. Nano-objects extend the possibilities of applied science due to their new and sometimes unique properties. Following the growing scientific demand new methods of nanomaterials characterization appears. One of such methods is Nanoparticle Tracking Analysis (NTA). It allows to accurately measure the nanoparticle size distribution and concentration in solutions. In contrast to well-known dynamic light scattering (DLS) technique, NTA is based on a particle-by-particle analysis. This leads to higher resolution of NTA, much



less dust and particle aggregates sensitivity [1,2]. It also allows measuring the concentration of each nanoparticle fraction.

The possibilities of NTA were examined in Postgenomic chemistry laboratory of Moscow State University in application to various scientific objectives: the investigation of protein nanotubes self-assembling, aggregation of prion-like proteins and general characterization of manganese dioxide NPs [3], golden NPs, carbon nanotubes and others.

#### References

1. H.Saveyn, B.De Baets, O.Thas, P. Hole, J.Smith, P.Van der Meeren. *J Colloid Interface Sci.* 2010, 352(2), 593.
2. V.Filipe, A.Hawe, W.Jiskoot. *Pharm Res.* 2010, 27(5), 796.
3. E.A.Dontsova, I.A.Budashov, A.V.Eremenko, I.N.Kurochkin. *Nanotechnol Russia.* 2008, 3(7-8), 133.

## L17 DIAGNOSTIC USE OF NANOPARTICLES BASED ON ORGANIC COMPLEXES OF MN(II) IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING

<sup>1</sup>Ussov W.Yu., <sup>2</sup>Belyanin M.L., <sup>2</sup>Filimonov V.D., <sup>3</sup>Ermakov A.E., <sup>4</sup>Milto I.A., <sup>4</sup>Sukhodolo I.V., <sup>5</sup>Baiden E.P.

<sup>1</sup>Tomsk Institute of Cardiology, 634012, Institute of Cardiology Kievskaya-111, Tomsk, Russia, Ussov1962@yandex.ru

<sup>2</sup>National Research Tomsk Polytechnic University

<sup>3</sup>Institute of Metal Physics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

<sup>4</sup>Siberian State Medical University

<sup>5</sup>Tomsk State University

Use of paramagnetic contrast medias has obtained now wide evidence as most effective way to improvement of diagnostic imaging with magnetic resonance tomographic methods (MRI). In daily practice the agents based on Gd(III) complexes are employed, mainly because of properties of Gd as most prominent in it's influence on longitudinal relaxation rate of water protons in biological medias. Nevertheless the high toxicity of free Gadolinium as bad as immanent risk of nephrogenic systemic fibrosis (which is relatively rare but almost always lethal) in case of escape of Gd from complexes with DTPA and it's analogs all stimulate attempts to use other paramagnetic agents, both lanthanoids and various forms of iron (II and III) and manganese (III).

The contrast enhancement abilities of various contrast agents for MRI clinical routines depends mainly on their relaxivity ( $r_1$ ,  $\text{mmol}^{-1} \text{s}^{-1}$ ) which is agent's ability to shorten the longitudinal relaxation time of water protons in biologic medias, which is function of ionic-nuclear mechanisms of influence of paramagnetic on the nearest water molecules, of paramagnetic's spin, electron relaxation time and lability of water exchange. With five non-paired electrons, the Mn(II) is one of the best possible paramagnetic labels for MRI studies. Earlier before two manganese – based water-souble paramagnetic complexes were developed and employed in-vivo, namely Mangascan (Mn-EDTA)

and Pentamang (Mn-DTPA). The Pentamang demonstrated diagnostic and biologic properties close to Gd complexes.

In further development of diagnostic paramagnetic agents based on manganese (II), the complex Mn-DCTA (Cyclomang), oleate-covered manganese oxide (MnO) nanoparticles (MnO), as well as nanoparticles of Mn-oleate stabilized with phospholipid coat were obtained.

Mn-DCTA (0.5 M solution of the Manganese(II)-trans-1,2-diaminocyclohexane-N,N,N',N'-tetraacetate <sup>TM</sup>Cyclomang), was obtained using original nanodisperse technology in a solid phase form from oxide or carbonate of Manganese Mn and H5DЦТА, with dissolution in physiologic solution and obtaining finally 0,5M Mn-DCTA. Mn-DCTA demonstrated the  $r_1$  relaxivity as high as  $4,12 \pm 0,12 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , equivalent to  $r_1$  values of various Gd complexes. Mn-DCTA provided high quality contrast enhancement in static as well as dynamic and angiographic protocols of MRI studies. In toxicologic experiments the LD50 was over 17,5 ml/ kg of body weight, therefore making possible the use of the agent in every necessary dose.

Nanoparticles of Manganese oxide (MnO), initially with some addition of Mn-oleate Mn, were obtained with dimensions of nanoparticles as little as 25-80 nm and then dissolved as dispersion with ultrasound, with covering with polyethyleneglicole for better solubility and biocompatibility. Demonstrating high longitudinal relaxivity, in particular  $r_1 > 67 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , when injected to rats with transplanted tumors the nanoparticles of MnO were taken in by the breast cancer tissue. No toxic effects, in particular specific for release of free manganese (II) were observed in the animals.

Nanoparticles of Mn-oleate stabilized with phospholipid surface cover demonstrated higher  $r_1$  relaxivity in comparison with MnO nanoparticles, far over  $100 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , as calculated per nanoparticle, and also high relaxivity  $r_2$ , as high as  $659 \pm 4,5 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$  for MnOI, also calculated per nanoparticle. In case of damage of endothelium of aorta and large arteries in rats the nanoparticles of MnOI provided MRI enhancement of it, evidencing for future use of these nanoparticles for early diagnosis of atherosclerotic and autoimmune damages of vascular wall.

Hence fore the use of nanocomplexes of manganese - Mn(II) provided the obtaining of a group of diagnostic agents with various biophysical properties, good imaging parameters and of certain clinical perspectives of wide use in the future.



## 018 NANOCOMPOSITE COATINGS, CORE-SHELL STRUCTURES, MICROCAPSULES: PREPARATION, PHYSICAL PROPERTIES CONTROL, PERSPECTIVES OF BIOMEDICAL APPLICATIONS

Gorin D.A.

Saratov State University, 410012, Saratov,  
Astrachanskyay, 83,  
gorinda@mail.ru

The microworld research is priority direction of development of modern science and industry. Mono- and multilayer coatings play an important role in among of variety of nanodimensional objects. Role of coatings in nanobiotechnology and in medicine consist in surface modification, new nanostructured microobject fabrication, changing of physical and chemical properties of materials. Development of these areas of modern science and industry will be connected with using of material and device fabrication method based on «bottom-up» principle [1, 2]. Typical example of this method is layer by layer assembly method. The variations of these methods are the first is Langmuir-Blodgett approach, that can be formed the monolayer of organic molecules at the gas/liquid interfaces and transfer of their monolayer on the solid substrate [3], second is layer by layer electrostatic assemblies based on the adsorption of oppositely charged polyelectrolyte molecules or charged nanoparticles [4, 5, 6]. Both methods allow of organized mono- and multilayer fabrication and realize the effective control over their physical and chemical properties during preparation.

Advance of modern technologies at creation functional devices and materials with defined physical and chemical properties, and as consequence their applications, for example development of new modern system for diagnostics and medical treatment including design drug and vaccine delivery systems, technology development of new generation of electronic devices, creation of clever clothes is connected with the following factors: 1) screening of approaches to fabrication of artificial materials formed based on “bottom – up” principle; 2) control over physical properties of solid surface by nanodimensional coating modification; 3) finding a new materials including organic substances with defined composition and space structure and also composite based inorganic nanoparticles and organic substances; 4) creation of a new type of artificial object of microworld, for example nanostructured microcapsules [7] and core-shell structures allowed multifunctional coating and media formation. It is necessary remark that for nature, we copy the mechanism of nature operation as usually, the size of functional elements is placed in microscale size (for example blood cells), however beyond doubt, the control over their vital functions by nanoscale objects (ions, protein molecules etc) are defined.

The fabrication of the different nanodimensional coating with defined properties and also obtaining of remote control over parameters and characteristics of planar nanodimensional layers and nanocomposite microcapsule using electromagnetic radiation or ultrasound treatment are very important tasks now. Thus, nanotechnology approach with new materials and remote physical properties control of nanostructured objects can increase considerably the area of high-tech and molecular

approach in science and industry and grow to new level of their applications in medicine, biotechnology, chemical industry.

This research was supported by RFBR-project 09-03-00245-a.

### References

1. Ozin G.A., Arsenault A.C., Nanochemistry, RCS Publishing, China, 2005, 628 p.
2. Erokhin V., Ram M. K., Yavuz O., The New Frontiers of Organic and Composite Nanotechnology, ELSEVIER, UK, 2008, 488 p.
3. Petty M.C. Langmuir-Blodgett films: an introduction. Cambridge Univ. Press., Cambridge, England, 1996, 234 p.
4. R.K. Iler // J. Colloid Int. Sci. 1966, V. 21, No. 6, P. 569-594.
5. G. Decher // Science, 1997, V. 277, P.1232-1237.
6. Y. Lvov, G. Decher, H. Möhwald // Langmuir, 1993, V.9, P. 481-486
7. G.B. Sukhorukov, E. Donath, S. Davis, H. Lichtenfeld, F. Caruso, V.I. Popov, H. Möhwald, // Polym. Adv. Technol., 1998, V. 9, No. 10-11, P. 759-767

## 019 WATER SYSTEM WITH CARBON NANOTUBES: THERMODYNAMIC PROPERTIES AND METHODS OF CHARACTERIZATION

V.F. Korolovych, L.A. Bulavin

Department of Physics, Kyiv Taras Shevchenko  
University Volodymyrska str, 64, Kyiv 01601,  
Ukraine.  
korolovich@gmail.com

In our work we present the results of experimental investigation of thermodynamic properties of water system with single-wall carbon nanotubes (SWCNTs) functionalized with carboxyl groups (-COOH). Thermodynamic properties of water system with SWCNTs were calculated according to the experimental thermobaric and concentration dependency of density data. The influences of surface functionalization of SWCNTs on the thermodynamic properties of water system were found. It is proposed to state equation that describes thermodynamic properties of system with SWCNTs.

Characterization of water systems with SWCNTs was carried out using Dynamic and Raman light scattering methods, analysis optical and electron images.

Combination of molecular structure's properties of water and properties of carbon nanotubes in the water system with carbon nanotubes explains the unique physical and chemical properties of such systems, which have wide practical application. There are three main direction of the applying of water systems with carbon nanotubes nowadays: heat-transfer materials, drug-transport and hyperthermia of the cancer, absorption of the toxic heavy metals. Effective and safety applying of the water systems with carbon nanotubes requires knowledge about their thermodynamic properties. So, the target of our work was experimental investigations of the isothermal modulus of elasticity, isobaric expansion, isothermal deviation of entropy and researching of the state equation, which describes these thermodynamic properties in the wide range of pressure and temperatures.



We investigated water systems with single-wall functionalized carbon nanotubes (SWCNTs) of maximal concentration 3mg/ml. SWCNTs were synthesized by the arc-discharge method in helium atmosphere. Geometric parameters of SWCNT: diameter – (1±2) nm, length – (1±5) μm (Fig.1). SWCNTs were functionalized with carboxyl groups (-COOH) by oxidation with nitric acid, which enabled creation of time-stable water system with SWCNTs.

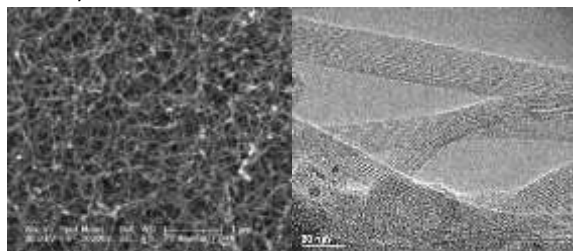


Fig.1. Electron micrograph of SWCNTs

Dynamic light scattering method (DLS) was applied for characterization of geometry and stability of SWCNTs aggregates (within hydrodynamic approximations) in water. Distribution of the SWCNTs aggregates in water with different temperature are presented in Fig. 2. The combination of Dynamic and Raman light scattering methods with electron micrograph can more detail characterize of sample.

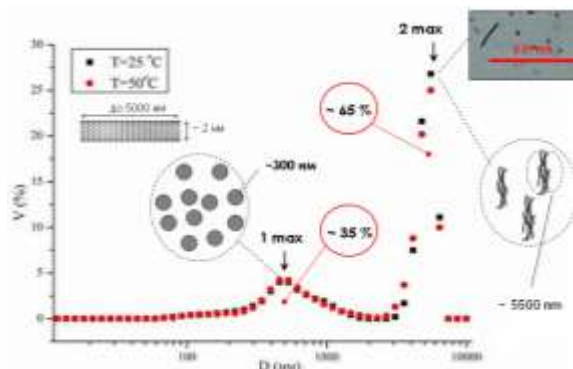


Fig.2. Distribution of the optical inhomogenities in the water-SWCNT system. Concentration is 0.3 g/l

Thermodynamic properties were calculated according to experimental thermic and baric density data on the basis of pycnometric and P—V—T measurements.

PVT measurements were carried out by using the metallic bellows method with differential inductive sensor of linear shifts in the temperature range from 293 K to 354 K and pressure range from 0.1 MPa to 103.2 MPa.

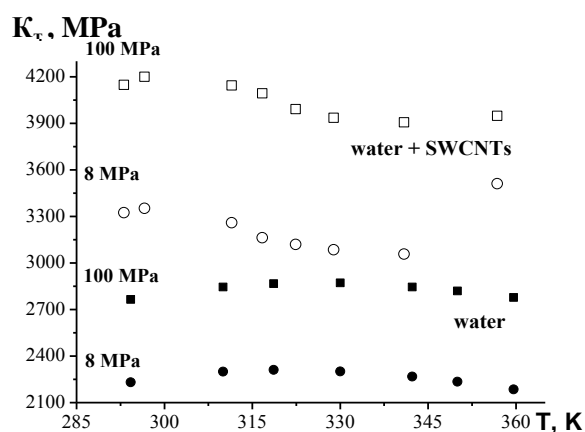


Fig.3. Isothermal elastic modulus  $K_T$  of water system with SWCNTs at 8 and 100 MPa

We obtained isothermal modulus of elasticity  $(K_T = -V \left( \frac{\partial P}{\partial V} \right)_T)$ , isobaric expansion  $(\alpha_p)$ ,

isothermal deviation of entropy  $T\Delta S$  and total internal energy

$$\left( \Delta U = -T \int_{P_0}^P \left( \frac{\partial V}{\partial T} \right)_P dP - \int_{V_0}^V V dP \right)$$

, isothermal deviation of

$$\left( \Delta H = \int_{P_0}^P (V - T \left( \frac{\partial V}{\partial T} \right)_P) dP \right)$$

enthalpy

Our results show the significance of consideration of thermodynamic properties of water system with SWCNTs for purposeful using in bionanotechnology.

## L20 MEASURING NANOPARTICLES IN COMPLEX MATRICES

[Hans J.P. Marvin](#), [Hans Bouwmeester](#) & [Ruud J. Peters](#)

RIKILT-Institute of Food Safety, Akkermaalsbos 2, 6708 WB Wageningen, the Netherlands  
Hans.marvin@wur.nl

Because of their novel physicochemical characteristics engineered nanoparticles (ENPs) are nowadays applied in many new consumer products including food. It is inevitable that human and environment will be exposed to these particles and therefore information on their safety is necessary. To collect that information, reliable methods of detection and quantification of ENPs in complex matrices is required. This paper will show some results obtained with three methods:

### 1. Single Particle – Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (SP-ICP-MS)

This method capable of detecting nanoparticles (metal and metal oxides) in sample extracts at very low concentrations and has been used by us to determine nanoparticles in food, consumer products and samples from toxicological studies. This method requires only limited sample preparation and is suitable for fast screening.



## 2. HydroDynamic Chromatography Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (HDC-ICP-MS)

This method is a combination of size separation followed by a confirmation method to characterize nanoparticles (metal and metal oxides) in food, consumer products and some food items. It is used in cases where only ICP-MS does not offer enough specificity.

## 3. (Transmission, Scanning) Electron Microscopy (TEM, SEM)

Microscopy is used to determine the size and shape of the ENPs (isolated or present in the matrix). When used in combination with EDX it is used to determine the chemical composition of the identified ENPs (SEM-EDX).

## L21 REDOX ADVENTURES OF CARBON NANOTUBES: FROM OXIDATIVE LIPIDOMICS TO BIODEGRADATION

[Valerian E. Kagan](#)

University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Engineered nanomaterials are becoming a pervasive presence in different spheres of modern life – from diverse technological applications to a plethora of consumer products – and this raises concerns about their possible adverse effects on human health and the environment. Among the different nanomaterials available today, carbon nanotubes (CNT), particularly single-walled carbon nanotubes (SWCNT), are most advanced and abundant in their applications. The unique physico-chemical characteristics combined with the vast surface area make the biological effects of cytotoxicity of these novel nanomaterials cannot be readily deduced from previous investigations of other particles or fibers. In fact, *in vitro* data indicate that SWCNT may exert strong cytotoxicity with induction of oxidative stress. More importantly, recent *in vivo* studies have demonstrated robust and unusual pulmonary inflammatory responses of SWCNT upon exposure of mice via aspiration or inhalation. Inflammatory tissue responses were also observed when certain multi-walled CNT with high aspect ratios were administered to mice via intraperitoneal injection. There are three issues relevant to interactions between SWCNT and oxidative stress that will be discussed:

1. Biodegradation of CNT by different peroxidases (including myeloperoxidase and eosinophil peroxidase);
2. Selective Oxidative Lipidomics response towards mitochondrial cardiolipin in the lung invoked by inhalation of CNT and revealed by mass spectrometry of phospholipids;
3. Lipid Corona that is formed around CNT after their pharyngeal aspiration in mice that contains typical surfactant phospholipids along with surfactant proteins A, B and D and defines their recognition and uptake by macrophages.

## 022 COMPLEX ESTIMATES OF CONTACTS OF NANOPARTICLES WITH LIVING OBJECTS BY THE EXAMPLE OF THE DOMESTIC MICE.

[Popik V.M.](#)<sup>1</sup>, [Gerlinskaya L.A.](#)<sup>2</sup>, [Goryachkovskaya T.N.](#)<sup>2</sup>, [Kolchanov N.A.](#)<sup>2</sup>, [Moshkin M.P.](#)<sup>1</sup>, [Peltek S. E.](#)<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Nuclear Physics SB RAS, Novosibirsk, pr. Lavrent'eva 11

popik@inp.nsk.su

<sup>2</sup>Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, pr. Lavrent'eva 10

Nanoparticles are highly dispersed particles less than 100 nm in at least one dimension whose physicochemical properties significantly differ from these of the source materials. Biosafety control of the production and use of nanomaterials, including scientific studies, plays a significant role in the national nanoscience program. This goal demands the use of well-established as well as novel methods and technologies of control. These studies are a necessary part of the general complex of nanobiosafety estimates. They are based on the complex approach that includes determination of size, dispersion and elementary content of samples, development of experimental methods of introduction of nanoobjects, investigation of their distribution in experimental animals, detection of potential "target organs", and studies of the dependence of pathogenic processes caused by nanoparticles on their content and size. Since studies of biological effects of nanoparticles are associated with prediction of their possible influence on psychophysical health of humans, we developed and tested a complex of methods characterizing the parameters that adequately reflect the health of mice. The proposed complex of methods is aimed at studying specific biological effects and mechanisms of the impact of nanoparticles on living organisms. This approach doesn't override the "Methodical recommendations for estimating safety of nanomaterials", introduced by the Order N280 of Rospotrebnadzor (Russian Agency for Health and Consumer Rights) of 12.10.2007, which are aimed at studying toxic impact of nanoparticles, but do not assume investigation of specific mechanisms of pathogenicity, which are necessary to develop efficient measures of safety and prevention of diseases caused by nanocomponents.





## 023 EFFECTS OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED NANOPARTICLES ON ARTERIAL BLOOD PRESSURE AND HEART RATE IN RATS

Vlasova M.A.<sup>1</sup>, Riikonen J.<sup>2</sup>, Raula J.<sup>3</sup>, Kauppinen E.<sup>3</sup>, Lobach A.S.<sup>4</sup>, Eletsii A.V.<sup>5</sup>, Tarasova O.S.<sup>6</sup>, Salonen J.<sup>7</sup>, Lehto V.-P.<sup>2</sup>, Herzig K.-H.<sup>8</sup>, Jarvinen K.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Health Sciences, School of Pharmacy, University of Eastern Finland, 70211 Kuopio, Finland

<sup>2</sup>Faculty of Science and Forestry, Department of Applied Physics, University of Eastern Finland, 70211 Kuopio, Finland

<sup>3</sup>Department of Applied Physics, Aalto University School of Science, 00076 Aalto, Finland

<sup>4</sup>Institute of Problems of Chemical Physics Russian Academy of Science, 142432 Chernogolovka, Moscow region, Russia. lobach@icp.ac.ru

<sup>5</sup>Russian Research Center "Kurchatov Institute", 123182, Moscow, Russia.

<sup>6</sup>Faculty of Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University, Russia

<sup>7</sup>Department of Physics and Astronomy, University of Turku, 20014 Turku, Finland

<sup>8</sup>Institute of Biomedicine & Biocenter of Oulu, University of Oulu, 90014 Oulu, & Department of Psychiatry, Kuopio University Hospital, 70211, Kuopio, Finland

Injectable nanoparticles (NPs) have been proposed to improve delivery of various drugs. The question of whether the NPs themselves affect cardiovascular parameters, such as arterial blood pressure and heart rate, is not known. In the present study, the effects of drug-free NPs on the mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) in normotensive conscious rats after intravenous bolus injection were examined. Various NPs were studied: (i) inorganic mesoporous silicon nanoparticles (MSiNPs) having three different surface chemistries (thermally hydrocarbonized THC, thermally carbonized TC and chemically oxidized COx), (ii) acrylic polymeric NPs showing different solubility properties (Eudragit® L100, Eudragit® RSPO and Eudragit® E100) and (iii) single-walled carbon nanotubes (SWNT). Interestingly, intravenous bolus injection (5 mg/rat) of THC MSiNPs (volume diameter (VD) = 90 nm, zeta-potential = +4,2 mV), Eudragit® E100 NPs (VD = 163 nm, zeta-potential = +63,0 mV) and SWCNT bundles (VD = 118 nm, zeta-potential = - 53,8 mV) caused prolonged decrease (10-15 mm Hg) of MAP and significant increase in HR from 4 to 9 hours. These effects were dose-dependent within the range of 0.1 – 10 mg/rat. Intravenous bolus injection (5 mg/rat) of TC MSiNPs decreased MAP modestly but the corresponding injection of Cox MSiNPs, Eudragit® L100 and Eudragit® RSPO NPs did not affect MAP. The results demonstrate that NPs themselves can affect MAP and HR. In the present study, only hydrophobic NPs affected MAP and HR but most probably the observed effects cannot be explained fully by the hydrophobicity of the NPs.

The study was supported by the Finnish-Russian Research Collaboration Project organized by the University of Eastern Finland.

## 024 INFLUENCE OF GOLD NANOPARTICLES ON MOUSE SPERM

Pavluchenkova S.M.<sup>1,2</sup>, Zakhidov S.T.<sup>1</sup>, Marshak T.L.<sup>2</sup>, Rudoy V.M.<sup>3</sup>, Dement'eva O.V.<sup>3</sup>, Skuridin S.G.<sup>4</sup>, Zelenina I.A.<sup>1</sup>, Khokhlov A.N.<sup>1</sup>, Evdokimov Ya.M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Biological faculty of Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory, 1, build. 12, Moscow, 119991 Russia; Smilesweta@yandex.ru

<sup>2</sup>Koltzov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Science, Moscow

<sup>3</sup>Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Science, Moscow

<sup>4</sup>Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Science, Moscow

Because of increasing perspectives of implementation of gold nanoparticles in industry, medicine, and scientific research, a question arises if these nanoparticles may produce toxicological effects (Daniel, Astruc, 2004; Boisselier, Astuc, 2009). Due to their sizes, nanoparticles can cross the barriers that are usually not permeable for larger particles, usually circulating in the air.

The aim of this work is to study the effects of gold nanoparticles on mouse sperm. The method of decondensation of sperm nuclear chromatin in vitro has been used, which mimics the process of formation of male pronucleus and signals about potential damages in the structure of the deoxy-nucleoproteid (DNP) complex and hidden genetic defects.

Adult males of hybrid mice CBA×C57B1/6 were used. Their epididymides were removed and cauda epididymis were put into physiological solution and grinded thoroughly to obtain sperm suspension.

Microscopic observations have revealed different sensitivity to thiol reagent DTT of nuclei of mouse sperm with plasma membranes destroyed with SDS. The gametes were divided into three main groups according to the decompactization degree of nuclear chromatin: "intact" (without differences from the native nuclei), partially decondensed and totally decondensed. We have shown that after the treatment with gold nanoparticles in the concentration of  $1 \times 10^{15}$  particles/ml morphological process of chromatin decompactization is very different from the process in the control group (non-treated with nanoparticles). The projection surfaces of partially and totally decondensed nuclei after the treatment with gold nanoparticles were reduced in 2 - 3 times. In control samples a number of sperm cells with «intact», partially and totally decondensed nuclei was 2%, 18% and 80%, respectively; and in samples preliminary incubated in the medium containing gold nanoparticles ( $C=1 \times 10^{15}$  particles/ml) for 20 and 40 min their number was 16, 80 and 4% and 60, 30 and 10%, respectively.

In another series of experiments, the nuclear chromatin decondensation was studied at 14 days after a single intraperitoneal injection of gold nanoparticles ( $C=1 \times 10^{15}$  particles/ml) in the mice. It was found that in the experimental group all sperm were totally decondensed (100%); while in the control group were presented cells with «intact» (13,5%), partially (42%) and totally (44,5%) decondensed nuclei.



The results of this study have shown that gold nanoparticles of size 2.5 nm possess some spermatotoxic effect: at any experimental conditions the nanoparticles set up the process of decondensation of nuclei in mouse epididymal sperm. It may have to do with interactions between gold nanoparticles and double-helix molecule of DNA in chromatin (Evdokimov et al., 2010). The exact mechanism of this unusual cytotoxic effect of gold nanoparticles on male gametes is unclear.

## References

1. Boisselier E., Astuc D. Gold nanoparticles in nanomedicine: preparation, imaging, diagnostics, therapies and toxicity // Chem. Soc.Rev., 2009, v. 38, p.1759-1782.
2. Daniel M.C., Astruc D. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties and applications towards biology, catalysis and nanotechnology // Chem.Rev., 2004, v.104, p. 293-346.
3. Evdokimov Yu.M., Salyanov V.I., Skuridin S.G. 2010. Nanostruktury i nanokonstruktsii na osnove DNK (DNA-based Nanostructures and Nanoconstructions). Moscow: Science Press, p. 256.

## 025 BACTERICIDAL PROPERTIES OF NANOFILM

Golubeva I.S.<sup>1</sup>, Pleskova S.N.<sup>1,2</sup>, Chigov N.A.<sup>1</sup>, Phrolova N.A.<sup>1</sup>, Micheeva E.R.<sup>1,2</sup>, Gorshkova E.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biotechnologies, Physical and Analytical Chemistry, Alekseev Nizhni Novgorod State Technical University, Nizhni Novgorod, Minina sq., 24  
golubmay@mail.ru.

<sup>2</sup>Lobachevski Nizhni Novgorod State University, Nizhni Novgorod

The creation of the nanomaterials is one of the most perspective directions both in a science, and in technological fields now. Active development of a nanotechnology quickly enlarges area of their practical application. Synthesized materials: nanoparticles, nanofilms, nanotubes etc. find wide application in many fields of activity. The nanocovering find more and more wide application in optical systems, microelectronics, a photolithography, the self-cleaning systems. The titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>-nanofilm) is one of the materials which have a photocatalytic activity, including bactericidal property. This property is caused by formation of reactive oxygen species (ROS: O<sub>2</sub> •, OH •, HO<sub>2</sub> •, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) on the films surface after irradiation by ultra-violet light with energy exceeding the band gap ( $\lambda < 390$  nanometers).

The goal of this work was the research of titanium dioxide nanofilms bactericidal properties against Gram-positive (Staphylococcus epidermidis 1061, S.aureus 956, S.aureus 455, Enterococcus faecalis 971, E faecium 2381) and Gram-negative (Escherichia coli 321-5, Pseudomonas aeruginosa 9691, Proteus vulgaris 1212, Klebsiella oxytoca 525, K. pneumoniae 527) strains of bacteria. The research of viability was spent on a nanofilms surface, put on a substrate by a zol-gel technology.

Strains of bacteria were grown up on a surface beef-extract agar (BEA) within 24 hours at a temperature 37°C, washed off by a saline solution (0,9% NaCl) and suspended in final

concentration 10 IU. The suspension was dissolved for obtain of the isolated colonies in number of 200-300 colony forming units (CFU) by Petri dish. Sterile Petri dishes with a TiO<sub>2</sub>-film were experimental samples, and Petri dishes without films – control. 0,7 ml bacterial suspension has been brought in a Petri dishes and irradiated under UV lamp BIO-2 on distance of 18,5 sm within 15 minutes. For cutting off of a "rigid" ultraviolet the light filter with a maximum 365 nanometers was used. Then, 0,05 ml of bacterial suspension has been sowed on Petri dishes with BEA. After incubation (24 hours, 37°C) the number of colony forming units has been calculated. Research of each strain was spent to series not less than 6 experiments.

Research of TiO<sub>2</sub>-films bactericidal effect has shown depression of viability both Gram-positive, and Gram-negative bacteria (Figure 1).

This effect can be explained by oxidation of cells walls and/or cells membranes of bacteria by ROS, which has been formed on a surface of TiO<sub>2</sub>-films.

The figure 1 shows that at an irradiation of samples on a surface of a TiO<sub>2</sub>-film by UV-light within 15 minutes wasn't observed full (100 %) quantity depressions of CFU, therefore have been made experiments on studying of dynamics of bactericidal effect of TiO<sub>2</sub>-films (figure 2).

Thus, in work suppression of viability a both Gram-positive and Gram-negative bacterium after 15 min UV irradiation on a TiO<sub>2</sub>-surface has been shown. UV irradiation during an hour on the surface of TiO<sub>2</sub>-films has been led to practically total death of bacterium (for S. aureus 956 viability depression on 96 %, for S. epidermidis 1061 – on 94 %, for S.aureus 455 – on 83 %, for E. faecalis 971 – on 67 %, E. faecium 2381 on 90 %, for E.coli 321-5 – 53 %, for Klebsiella oxytoca 525 – 63 %, for P. aeruginosa 9691 – on 84 %).

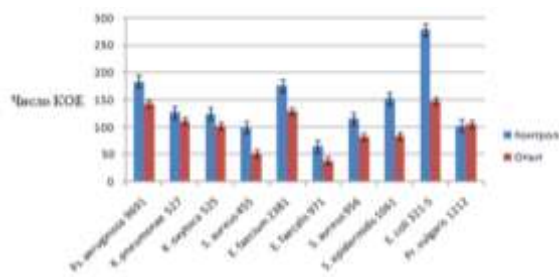


Figure 1 – Number of CFU of bacteria after incubation under UV irradiation (365 nm) during 15 min on the surface of glass (control) and TiO<sub>2</sub>-film (experiment).

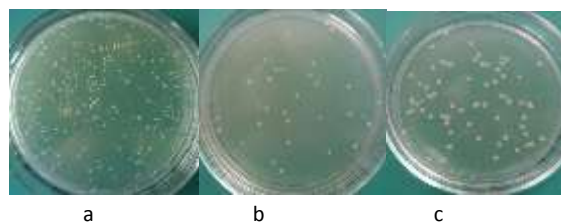


Figure 2 – Depression of CFU strain S. aureus 956 after incubation during 45 minutes: a – negative control (incubation without UV and TiO<sub>2</sub>); b – positive control (incubation under UV without TiO<sub>2</sub>-film); c – experience (incubation under UV on a surface TiO<sub>2</sub>-films).

This work was supported RFBR 11-04-97036-p\_povolgie\_a.



## O26 EXPRESS ANALYSIS HAZARD IDENTIFICATION AND TOXICITY OF NANOMATERIALS.

[Baranov V.I.](#)<sup>1</sup>, [Sopova E.A.](#)<sup>1</sup>, [Gankovskaya O.A.](#)<sup>2</sup>  
[Lavrov V.F.](#)<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Academy of Postgraduate Education,  
Barrikadnaya st. 2/1, Moscow, Russian  
duanka@mail.ru

<sup>2</sup>Mechnikov Research Institute of Vaccines and  
Sera RAMS, Moscow, Russian

The increase in industrial production of nanomaterials (NMs), observed in recent years, and the associated increase in the number of personnel that come into direct contact with the NMs, entails the development of methods for rapid testing of their action on biological objects in order to determine the degree of negative impact on the human body. Current testing methods differ significantly NMs duration. In this regard, we have attempted to develop rapid methods of hygienic assessment of express analysis, which would at the stage of the production of semi-assess their potential hazard to human health.

The purpose of this study was to assess the cytotoxic effects of different types of nanoparticles (NPs) in relation to the cells of Vero in vitro and development on this basis, the express analysis of toxicity NMs.

In the experiments, fibroblast cell culture Vero, derived from renal epithelium African green monkeys. This culture is traditionally used in virology for the determination of the cytopathogenic effect of viruses, including measles, mumps, herpes, etc., in our experiments has been adapted to determine the cytotoxic effect of NPs. Vero cells treated in vitro NPs tungsten and tungsten compounds with cobalt. In particular, NPs W - 25 and 60 nm, multi-phase composition of {W- C } - 15 nm, NPs WC  $\approx$  50, NPs SiO<sub>2</sub> (10-15 nm) and NPs Ag (60 nm). Used as the control cells, untreated NPs. The results were evaluated at 24 and 48 h by ELISA - reader Titertek Multiskan MCC/340 at 450 nm.

It is established that the degree of cytotoxic effect of nano-objects under study was directly proportional to their concentration in the culture. NPs SiO<sub>2</sub> concentrations from 1.0 to 0.1 mg / ml had significant cytotoxic effect, which was reflected in the rapid atrophy of individual cellular elements with complete destruction of the cell monolayer in the future. At a concentration of 0.01 mg / ml NPs SiO<sub>2</sub> caused partial damage to the monolayer, but at concentrations below 0.001 mg / ml did not have a visible effect on the viability of the cell culture.

Ag nanoparticles at a concentration of 0.1 mg / ml caused 100% destruction of the monolayer. This phenomenon was accompanied by swelling of the cells and their subsequent lysis, probably due to the uncontrolled infiltration of interstitial fluid through pores formed inside the cells.

Pronounced cytotoxic properties had the same NPs WC and WC-Co. The action of NPs WC at 0.1 mg / ml destroyed up to 90% of the cell monolayer. With decreasing concentration in the culture of their NPs WC cytotoxic activity fell sharply.

Action nanoparticles WC-Co was shown in the following way: under the influence of 0.1 mg / ml NPs WC-Co was up 30%, while under the influence of 0.01 mg / ml - up to 65% of viable cells. It

can be assumed that the high cytotoxic activity of this compound is related to the presence of cobalt.

The research formed the basis for developing a method of determining risk of NM, which allows in vitro quickly and economically test the toxicity of NM. With this rapid method may pre-hygienic regulation of NM, allowing a brief (24-48 h) time to draw conclusions about the potential dangers nanomaterials investigated as part of their production. It is also possible to determine their threshold concentrations in vitro, as well as the need for special protection measures.

## L27 CELLULAR RESPONSE TO NANOTOPOGRAPHICAL CUES: RELEVANCE TO REGENERATIVE MEDICINE AND NONVIRAL GENE TRANSFER

[Kam W. Leong](#), [James B. Duke](#)

Department of Biomedical Engineering,  
Department of Surgery, Duke University, Durham,  
NC 27708

Topography of extracellular microenvironment can influence cellular responses from attachment and migration to differentiation and production of new tissue. Cells in their natural environment interact with extracellular matrix that contains structures in the nanometer scale. Nanoscaled topography of synthetic materials, through its resemblance to in vivo surroundings, may provide potent cues to influence the behavior of the seeded cells in regenerative medicine applications. It may also influence the implant-tissue interface reaction.

This presentation will highlight our recent work on gaining mechanistic insights of cell-nanotopography interactions. The presentation will also explore the potential of applying topography to enhance nonviral transfection. Optimization of nonviral gene delivery typically focuses on the design of particulate carriers that are endowed with desirable membrane targeting, internalization, and endosomal escape properties. Topographical control of cell transfectability, however, remains a largely unexplored parameter. Emerging literature has highlighted the influence of cell-topography interactions on modulation of many cell phenotypes, including protein expression and cytoskeletal behaviors implicated in endocytosis. Using high-throughput screening of primary human dermal fibroblasts cultured on a combinatorial library of microscale topographies, we have demonstrated an improvement in nonviral transfection efficiency for cells cultured on dense micropit patterns compared to smooth substrates. This study represents the first demonstration of a topographic influence on nonviral gene transfer.

*Kam W. Leong is the James B. Duke Professor of Biomedical Engineering at Duke University. He received his PhD in Chemical Engineering from the University of Pennsylvania and a postdoctoral training in Applied Biological Sciences at MIT. After serving as a faculty in the Department of Biomedical Engineering at The Johns Hopkins School of Medicine for 20 years, he moved to Duke University in 2006 to work on applying nanotechnology to drug, gene, immuno-, and cell therapy. He holds a Distinguished Visiting Professorship at the National University of Singapore. He serves on the editorial*



boards of eight journals, owns more than 40 issued patents, and has published ~240 peer-reviewed research manuscripts. His research focuses on understanding and exploiting the interactions of cells with nanostructures for therapeutic applications. Discreet nanostructures in the form of nanoparticles are applied to drug, gene, and immunotherapy. Continuous nanostructures in the form of electrospun nanofibers and imprinted nanopatterns are applied to implant design and tissue engineering applications.

Webpage link:

<http://fds.duke.edu/db/pratt/BME/faculty/kam.leong/>

## L28 POLYMER NANOCOMPOSITES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

Rainer Frank Jordan

Technische Universität Dresden, Zellescher Weg  
19, 01069 Dresden, Germany

Recently, numerous nano-scaled entities ranging from an artificial virus to carbon nanotubes and graphene came into the focus of research for biomedical applications. However, for most medical applications a defined and tailored interface is needed to integrate the material into a biological system or for direct medical use. Besides self-assembled monolayers (SAMs), polymer brushes are widely used to specifically tailor surface properties, add chemical and physical functionality and, to integrate a solid substrate into soft biological matter.

Polymer brushes are usually prepared by a multi-step preparation method using initiator functionalized SAMs and consecutive surface-initiated polymerization techniques. Although this multi-step approach has several advantages, a more direct path to defined coatings is always desirable.

In this talk methods for the modification of a broad variety of nanomaterials materials, from artificial virus to graphene with functional polymer brushes will be presented. I.e. by means of self-initiated photografting and photopolymerization (SIPGP) a broad variety of defined and very stable polymer brushes can be prepared. The high thermal and chemical stability of the polymer grafting points also allows various polymer analog reactions under quite drastic conditions and thus add numerous possibilities in terms of surface functionalization.

### References

1. U. Schmelmer, R. Jordan, W. Geyer, W. Eck, A. Götzhäuser, M. Grunze, A. Ulman, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 559-563.
2. S. Q. Lud, M. Steenackers, R. Jordan, P. Bruno, D. M. Gruen, P. Feulner, J. A. Garrido, M. Stutzmann, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 16884-16891.
3. M. Steenackers, S. Q. Lud, M. Niedermeier, P. Bruno, D. M. Gruen, P. Feulner, M. Stutzmann, J. A. Garrido, R. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 15655-15661.
4. U. Schmelmer, A. Paul, A. Küller, M. Steenackers, A. Ulman, M. Grunze, A. Götzhäuser, R. Jordan, *Small* 2007, 3, 459-465.
5. M. Steenackers, A. Küller, N. Ballav, M. Zharnikov, M. Grunze, R. Jordan, *Small* 2007, 3, 1764-1773.
6. M. Steenackers, R. Jordan, A. Küller, M. Grunze, *Adv. Mater.* 2009, 21, 2921-2925.
7. M. Steenackers, A. Küller, S. Stoycheva, M. Grunze, R. Jordan, *Langmuir* 2009, 25, 2225-2231.

8. N. Zhang, M. Steenackers, R. Luxenhofer, R. Jordan, *Macromolecules* 2009, 42, 5345-5351.
9. I. Amin, M. Steenackers, N. Zhang, A. Beyer, X. Zhang, T. Pirzer, T. Hugel, R. Jordan, A. Götzhäuser, *Small* 2010, 6, 1623-1630.
10. F. Manzenrieder, R. Luxenhofer, M. Retzlaff, R. Jordan, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 2601-2605.
11. M. Steenackers, A. M. Gigler, N. Zhang, F. Deubel, M. Seifert, L. H. Hess, C. H. Y. X. Lim, K. P. Loh, J. A. Garrido, R. Jordan, M. Stutzmann, I. D. Sharp, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 10490-10498.
12. I. Amin, M. Steenackers, N. Zhang, R. Schubel, A. Beyer, A. Götzhäuser, R. Jordan, *Small* 2011, 7, 683-687.

## O29 PHYTOTOXICITY AND PENETRATION INTO TISSUES OF PLANTS OF MULTIWALLED CARBON NANOTUBES

Alexander Gusev<sup>1</sup>, Elena Smirnova<sup>2</sup>, Olga Zaitseva<sup>1</sup>, Elena Kuznetsova<sup>3</sup>, Alexey Tkachev<sup>4</sup>, Elena Lazareva<sup>2</sup>, Galina Onishchenko<sup>2</sup>, Alexey Feofanov<sup>2</sup>, Mikhail Kirpichnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tambov State University, Internatsionalnaya str. 33, Tambov 39200 Russia  
nanosecurity@mail.ru

<sup>2</sup>Biology Faculty, Moscow State University, Leninskie Gory 1, str. 12, Moscow 119991 Russia;

<sup>3</sup>Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry, Lermontov str. 132, Irkutsk 664033 Russia;

<sup>4</sup>NanoTechCenter, Sovetskaya str. 51, Tambov 392000 Russia

Multiwalled carbon nanotubes (MWCNT) are the class of engineered nanoparticles with unique properties and wide applications in nanotechnologies [1]. Both positive and negative effects were reported for plants exposed to MWCNT. It seems that MWCNT are not able to penetrate through the plant cell wall, and the observed effects are caused by MWCNT adsorption on plant roots [2-6]. The aim of this study is to assess the effect of nanomaterial Taunit, containing MWCNT, on the growth of *Onobrychis arenaria* seedlings and provide evidence that affected plants accumulate MWCNT. We found that Taunit stimulated the growth of roots and stems, and increased the peroxidase activity in plant tissues. TEM showed that MWCNT accumulated within the cells of roots and leaves of affected seedlings and confirmed that MWCNT do penetrate through the cell wall. Thus the stimulating effect of MWCNT on seedling of *O. arenaria* may be not only due to adsorption on the roots, but also due to uptake, accumulation and translocation of MWCNT to other plant tissues.

### References

1. M. S. Dresselhaus, G. Dresselhaus and P. C. Eklund, *Science of Fullerenes and Carbon Nanotubes*; Academic Press: San Diego, CA, 1996.
2. Khodakovskaya M., Dervishi E., Mahmood M., Xu Y., Li Z., Watanabe F., Biris A.S. // *ACS Nano*. 2009. V. 3. P. 3221-3227.
3. Wild E., Jones K.C. // *Environ. Sci. Technol.* 2009. V. 43. P. 5290-5294.





4. Lin S., Reppert J., Hu Q., Hudson J.S., Reid M.L., Ratnikova T.A., Rao A.M., Luo H, Ke P.C. // *Small*. 2009. V. 5. P. 1128–1132.
5. Canas J.E., Long M., Nations S., Vadan R., Dai L., Luo M., Ambikapathi R., Lee E.H., Olszyk D. // *Environ. Toxicol. Chem.* 2008. V. 27. P. 1922–1931.
6. Lin C., Fugetsu B., Su Y., Watari F. // *J. Hazardous Material*. 2009. V. 170. P. 578–583.

### **O30** INTERACTION OF DIAMOND NANOPARTICLES WITH BLOOD COMPONENTS IN VITRO AND THEIR EFFECT ON RBC MICRORHEOLOGIC PROPERTIES

[Priezzhev A.V.](#)<sup>1,2</sup>, [Lugovtsov A.E.](#)<sup>2</sup>, [Ionova V.G.](#)<sup>3</sup>, [Samsonova Yu.S.](#)<sup>1</sup>, [Cheng C.-L.](#)<sup>4</sup>, and [Perevedentseva E.V.](#)<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Physics Department, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia  
avpriezz@gmail.com

<sup>2</sup>International Laser Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Physics Department, National Dong Hwa University, Hualien, Taiwan

The issues of biocompatibility of nanoparticles, nanotoxicity and nanosafety are gaining more and more attention nowadays. Nanodiamond (ND) particles are perspective fluorescent markers that can potentially be used for biomedical diagnostics. Although they seem to be not toxic and not to destroy vitally important organs, tissues and cells as was shown in a number of biological experiments both in vitro and in vivo, their implementation into clinical practice still remains under debate. There are fears about ND particles accumulation in the cells other than those tested.

The aim of this work was to explore the interactions of NDs with blood components and to study the effect of NDs on blood microrheology, in particular, on the ability of red blood cells (RBCs) to deform in shear flow and to spontaneously aggregate. This was motivated by the fact that the administration of both NDs and the majority of other nanoparticles into a live organism for therapeutic or diagnostic purposes is usually performed intravenously, i.e. via blood flow. However the effect of nanoparticles on blood and on its ability to normally flow through the vessels of different radii is but rarely accounted for.

Here we present our findings about the in vitro interaction of nanodiamonds (5 - 500 nm) with human RBCs and with blood plasma proteins albumin and  $\gamma$ -globulin that play a significant role in intercellular interactions. Measurements were facilitated using Raman and absorption spectroscopies, laser scanning fluorescence spectroscopy, dynamic light scattering, static diffuse scattering and laser diffractometry (also known as ektactometry).

In order to demonstrate the interactions of NDs with RBCs, we obtained fluorescence and bright field optical images of NDs and RBCs incubated with NDs. The ND fluorescence was excited with 488 nm and collected in the 491-539 nm range. The

obtained images clearly indicate that NDs attach to the cell membrane of RBC.

In order to study the effect of NDs on RBCs, we have conducted in vitro measurements of the deformability index and several parameters of aggregation kinetics. In our experiments, we added the suspensions of NDs in bidistilled water and in PBS solution in different concentrations to samples of freshly drawn human blood. We also used particles with carboxylated (cND) surfaces, the latter case resulting in improved biocompatibility of the particles.

We have shown that there is a certain negative effect of NDs and cNDs on both deformability and aggregation kinetics of RBCs in the in vitro experiments. The effect is particle size and concentration dependent. In particular, smaller NDs and cNDs (around 5 nm size) in lower concentrations (around 33  $\mu\text{g/ml}$ ) seem to decrease the time of formation of RBC aggregates and enhance the amplitude of spontaneous RBC aggregation in whole blood, which are overall negative physiologic effects. Larger NDs and cNDs (around 100 and 200 nm size) as well as smaller ones in higher concentrations (around 330  $\mu\text{g/ml}$ ) lead to smaller negative effects, which can be speculated as a result of small particles aggregation in concentrated suspensions and nonpenetration of relatively large ND particles and their aggregates into the RBCs through their membranes. Carboxylation of ND particle surface makes the negative effect of smaller cNDs less pronounced but does not totally abolish it.

The effect of ND particles on shear deformability of RBCs is also negative: the RBC deformability index is reduced all through the range of shear stresses (from 3 to 60 Pa). However the reduction of the deformability index becomes evident at higher concentrations.

We studied the effect of mixing the ND and cND water suspensions with albumin and  $\gamma$ -globulin aqueous solutions and demonstrated the adsorption of the molecules on the ND and cND surfaces, which resulted in an increase of the particle hydrodynamic radii. The effect is concentration and pH dependent. Preliminary coating of ND particles with albumin molecules reduces but not totally abolishes the effect.

These results are indicative of the importance of thorough studies of the effect of nanoparticles on blood rheologic properties, given the particles are to be delivered to the targets via the blood flow.

#### **Acknowledgements**

The authors acknowledge the support of this work by the RFBR grant 08-02-92002-HHC and the NSC grant 97-2923-M-259-001-MY3.





## L31 TARGETED NANOCARRIERS FOR DELIVERY OF DRUGS INTO THE VASCULAR ENDOTHELIUM

Vladimir Muzykantov

University of Pennsylvania School of Medicine,  
Department of Pharmacology and Center for  
Translational Targeted Therapeutics and  
Nanomedicine  
muzykant@mail.med.upenn.edu

Delivery and effects of most drugs remain suboptimal, since they do not have natural affinity to intended therapeutic targets. Further, biotherapeutics including enzymes require protection against deactivation and specific sub-cellular addressing, not attainable for these drugs naturally. Endothelial cells lining vascular lumen represent an important therapeutic target in vascular, pulmonary and other disease conditions. Studies by other and our labs show that targeted delivery of therapeutics to endothelial cells can be achieved using nanocarriers targeted to specific molecules expressed on the surface of the endothelium. In particular, cell adhesion molecules represent attractive targets for endothelial drug delivery in the context of inflammation and oxidative stress. This lecture provides examples of targeted nanocarriers for endothelial delivery of antioxidant enzymes and discusses key aspects of rational design including optimization of carrier geometry and affinity to specific binding sites, which help to control key parameters of drug delivery: pharmacokinetics, circulation in blood, binding to selected endothelial cell phenotypes, sub-cellular addressing and duration of the therapeutic effects.

## L32 SUPERRESOLUTION IN OPTICAL MICROSCOPY OF LIVING OBJECTS.

G. Levin, N. Moiseev

Federal State-Owned Unitary Enterprise "All-Russian Research Institute for Optical and Physical Measurements", 119361, Ozernaya Str., 46,  
Moscow, Russia  
levin@vniiofi.ru

The increasing of the spatial resolution in optical microscopy is now a very important problem. As it applies to the microscopy of living cells it has a decision value. It is determined by that the cell organelles have submicrometer sizes. For the watching on transformation of living cell it is necessary to provide a resolution at the level of 0.1-0.05  $\mu\text{m}$  at the wave-length of illuminated radiation of 0.5  $\mu\text{m}$ .

The resolving ability of any optical instrument is determined by his spread function. At a microscope an instrumental resolution is determined by the value of object lens numerical aperture and by wavelength of illuminated radiation. For high-quality microscopes its value is approximately equal to the half of wave-length.

However, researches in area of radiophysical and optical measures showed that the theoretical Reileigh limit of resolution (or Abbe diffraction limit) can be overcome during high-accuracy registration of images. It was shown, that a resolution is

determined by exactness of output signal measuring but not vehicle properties of device.

It seemed twenty five years ago, that a diffraction limit is unsurmountable and that it is necessary to give up light as such at the study of objects which sizes in oftentimes less than wave-length of light. The creators of electronic and x-rayed microscopes went a just the same way. However, after the long years of the strained work it became possible to register nanoobjects and changes of nanometer scale by means of optical microscope. Certainly, a diffraction limit nobody abolished, but it can be gone round, using ingenious optical charts and receptions of calculable correction.

It is possible to divide optical systems in which an image is built with superresolution into two large groups.

In the first group creating of image with superpermission is a two-stage process. On the first stage registration of image comes true with maximally high exactness, on the second stage the reverse task of reduction decides to the ideal device. Preliminary estimations show that at measuring of image with exactness 0.1-0.2% and a 8-10 reading of recorder on the discrete element is possible achievement of superresolution in a microscopy. Theoretical and experimental researches showed possibility of performance of resolving ability in the optical microscope of 0.1-0.02 $\mu\text{m}$ .

In the second group, the optical systems are constructed so that to form the impulsive response of device with a minimum width. Herewith lighting system, object preparation, scanning pattern of object, et cetera, are varied.

Independent acquisition of information about each different part of nanoobject is a key moment in this case. There are three basic groups of methods allowing to do it.

The first group of methods purposefully compels to radiate one or another part of the investigated object. Nearfield scanning optical microscopy is the best known example from these methods.

The second group of methods is that in which objects which shine different colors are identified. In this case it is possible to determine position of each of objects by means of colour filters, let passing light of one or another color, and then - to make a one whole picture.

Last group of methods uses properties of luminous objects. All luminescent methods belong here. There are such objects that can be reversibly photoswitched between a fluorescent "on" state and a dark "off" state by means of specially selected light.

In turn, microscopes also can be divided into two types one of which works with luminescent objects, and other - with unluminescent. Presently most progress in the microscope imaging with superresolution is attained in area of luminescent (fluorescence) microscopy.

The analysis of the basic optical systems, that make possible to get the images of biological microobjects with resolution exceeding a diffraction limit, is conducted in a lecture.



### 033 GOLD NANOPARTICLES INTERNALIZATION BY EUKARYOTIC CELLS IN VITRO AND IN VIVO

Spitsyna Ju.E., Marchenko A. K., Pyshnaya I. A., Pyshnyi D. V., Zenkova M.A., Ryabchikova E. I.

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, 630090 pr. Lavrent'eva, 8  
lenryab@niboch.nsc.ru

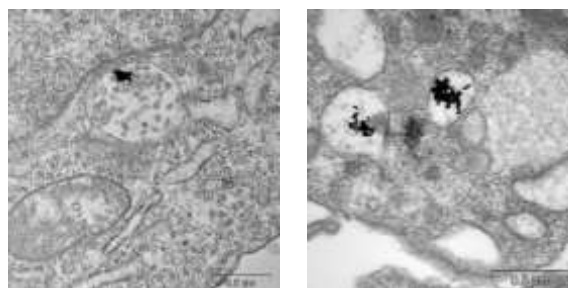
Development of the tools to manipulate cell functions is one of nanotechnology priorities. Gold nanoparticles (GNP) are considered as a promising basis for these tools due to their chemical inertness and absence of toxic properties. GNP are widely used in development of new methods and means for diagnostic and therapy of tumor diseases. Development aimed at intervention in the function of cells, must be based on knowledge of the details of GNP interaction with the cell and, in particular, the mechanisms of their internalization. This knowledge is insufficient at the present time, and we aimed to examine in details the GNP internalization by HeLa cells in vitro and by cells of ascities hepatoma A1 in vivo using electron microscopy.

Monolayer of HeLa cells was treated by GNP (16 + 1 nm) prepared by citrate method (0,42  $\mu$ M/1 mln of cells) and cells of ascities hepatoma A1 were treated by intraperitoneal injection of the same GNP (1,33  $\mu$ M/mouse). The GNP were adsorbed on HeLa cells at 10°C during 1 h, and then the cells were incubated at 37°C during 5, 10, 20 30 min, 1, 2, 5, 9, 18, 24, 48 and 72 h, and fixed by 4% paraformaldehyde. Ascities fluid was collected from peritoneal cavity of A/He mice 30 min, 1.5 and 3 h after GNP injection. The cells were fixed in 4% paraformaldehyde. All samples were routinely processed for electron microscopy and embedded in epon-araldite mixture. Ultrathin sections were examined in JEM-1400 electron microscope (Jeol, Japan). Digital images were collected by Veleta (SIS, Germany) camera.

Examination of HeLa cells ultrathin sections after 5-10 min. incubation found GNP in coated pits and caveolae and the number of these structures was growing during 30 min. GNP were observed in early endosomes and caveosomes after 10-20 min., and in late endosomes (multivesicular bodies, MVB) after 30 min. of incubation. MVB served as a main place of GNP storage in HeLa cells during first 5 h, and then MVB transformed to lysosomes, the number of lysosomes increased during 72 h of the experiment. The process of GNP endocytosis ceased as the incubation and coated pits and caveolae containing GNP were not found in HeLa cells after 48 and 72 h. The obtained data showed that GNP exploit clathrin- and caveolin-dependent endocytosis to enter HeLa cells, and then GNP are stored in MVB which transform into lysosomes, whose structure did not undergo visible changes during 72 h.

The cells of ascities hepatoma A1 are characterized by prominent macropinosomes structures while structures related to clathrin- and caveolin-dependent endocytosis are scarce. GNP were found mostly in macropinosomes after 30 min. of incubation and very rarely in early endosomes, MVB and caveosomes. GNP after 1.5 and 3 h of incubation remained mainly in macropinosomes, some particles were observed in occasional MVB.

Comparison of GNP interaction with HeLa and ascities hepatoma A1 cells showed that GNP in both experimental systems maintain their dispersity. The GNP did not cause visible damage of cell ultrastructure, and this corresponds to results of GNP toxicity studies. The internalization of GNP by HeLa and hepatoma A1 cells is passive and takes place through mechanisms prevalent in the cells in natural conditions: clathrin- and caveolin-dependent endocytosis, and macropinosocytosis, correspondingly.



Gold nanoparticles after 30 min. incubation in multivesicular body of HeLa cell (right) and in macropinosomes of ascities hepatoma A1 cell.

### 034 MORPHO-FUNCTIONAL EFFECTS OF INTRAVENOUS INFUSION OF NANOSIZED MAGNETITE IN THE EXPERIMENT

Milto I.V.<sup>1</sup>, Suhodolo I.V.<sup>1</sup>, Klimentyeva T.K.<sup>2</sup>, Magaeva A.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Department of morphology and general pathology, Tomsk, Russia  
milto\_bio@mail.ru

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Department of biochemistry and molecular biology, Tomsk, Russia

<sup>3</sup>Tomsk Scientific Centre Siberian Branch of RAMS, Department of structural macrokinetics, Tomsk, Russia

The use of nanosized materials of nonorganic origin is one of the perspective directions of nanotechnologies application in biology and medicine. Despite of many years experimental study of nanosized particles, many important questions concerning mechanisms of their interaction with organs, tissues and cells have remained unanswered.

Magnet nanomaterials take a special place among non-organic nanomaterials. Magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) which is a mixture of different ferric oxides has been used for biomedical purposes most often.

Objective of the study: to study the effect of nanosized magnetite at different times after single and multiple intravenous infusion on morphofunctional condition of liver, lungs and kidneys of rats and on general pro- and antioxidant activity of blood plasma.

Nanosized magnetite used in this study has been obtained by mechanochemical method at the Department of Structural Macrokinetics of Tomsk Scientific Centre, Siberian Branch of RAMS. The particles of a nanomaterial have spherical shape and an average size of about 10nm.



The study was performed on 80 outbred male rats with the mass about  $150 \pm 30$ g; they were assigned to 4 groups: group 1 (n=20) – intact animals; group 2 (n=20) – rats with multiple intravenous infusion of a stabilizing solution; group 3 (n=20) – rats with a single infusion of magnetite suspension ( $0,1\text{g}(\text{Fe}_3\text{O}_4)/\text{kgbody mass}$ ); group 4 (n=20) - multiple infusion of magnetite suspension into caudal vein of rats every two days per 2 ml of magnetite suspension ( $0,1\text{g}(\text{Fe}_3\text{O}_4)/\text{kgbody mass}$ ).

There were no cases of animals' death notices during the follow up period. Withdrawal of the animals from the experiment was performed in 1, 7, 14, 21 and 40 days after infusion.

Liver, lungs and kidneys of the animals were taken for morphological study. Animals' blood was collected into vacuum tubes containing EDTA for the study of organo-specific enzymes activity, free radical processes as well as concentration of metabolites in the animals.

Analysis of the results was performed with the use of statistical software «SPSS 11.5».

Intravenous infusion of nanosized magnetite particles is accompanied by the development of a set of morphological changes in the studied organs; the intensity of these changes decreases by the end of the experiment after single magnetite infusion and has dosage dependent nature after multiple nanomaterial infusions.

In phagocytes of rats' liver, lung and kidneys accumulation of magnetite particles is associated with lesion and further death of a part of parenchymal cells as well as their general and perivascular edema, plethora of microvasculature and veins of all the studied organs.

After single infusion nanosized magnetite particles may be identified in rats' organs during 40 days which evidences low nanomaterial clearance rate and its tendency to accumulation.

Nanosized magnetite particles possess prooxidant properties due to iron in their content. The higher dosage the stronger is manifestation of prooxidant magnetite properties. Higher activity of antioxidant plasma systems accompanying intravenous magnetite infusion is explained by compensatory activation in response to enhancement of free-radical processes in plasma.

Thus, the most probable mechanism of cells lesion in the studied organs during intravenous infusion of nanosized ferric oxide is a peroxide type. It is confirmed by the increasing level of free radicals in blood after nanomagnetite infusion and by the activation of antioxidant blood system aimed at prevention of further cells lesion.

## O35 INTERACTIONS OF NANOPARTICLES OF CU OXIDES AND OTHER METAL OXIDES WITH BIOLOGICAL OBJECTS

[Ostroumov S.A.](#)<sup>1</sup>, [Podchernyaeva R. Ya.](#)<sup>2</sup>, [Suetina I. A.](#)<sup>2</sup>, [Lopatina O. A.](#)<sup>2</sup>, [Johnson M.E.](#)<sup>3</sup>, [Tyson J. F.](#)<sup>3</sup>, [Xing B.](#)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty, Moscow  
ar55 [at] yandex.ru;

<sup>2</sup>D.I. Ivanovsky Institute of Virology of Minsotzdravrazvitiya of the Russian Federation, Moscow;

<sup>3</sup>University of Massachusetts, Amherst, USA

Copper is one of key heavy metals that pollute environment and constitute a serious threat to human and ecosystems health. Copper may enter the environment in both soluble and nanoparticulate form. In a series of studies, it was found that nanoparticles, including those of copper and several other metal oxides, exercise various biological effects on biological species. In this study, both analysis of existing scientific literature and new experiments were made. New experiments generated additional data on toxic effects of copper oxide nanoparticles on biological objects that represent both plant species and mammalian cells. In addition to experiments on how the nanoparticles interact with living organisms and cells, we performed some experiments on how the nanomaterials interact with biogenic material that is non-alive. We discovered that these interactions lead to an increase in concentration of the metal in both living biomass and non-alive biogenic material. The increase was quantified using inductively coupled plasma optical emission spectrometer (ICP-OES). The results are discussed in connection with the modern issues of toxicology, ecotoxicology, and environmental sciences.

## L36 GUIDELINES AND METHODOLOGICAL SUPPORT OF NANOTECHNOLOGIES AND NANOMATERIALS SAFETY SYSTEM

[Gmoshinski I.V.](#)

Research Institute of nutrition of Russian Academy of Medical Science, 109240, Moscow, Ust'inski drive 2/14  
gmosh@ion.ru

Social recognition of nanotechnology (NT) achievements is restricted by probable presence of potentially adverse effects of nanoparticles (NP) and nanomaterials (NM) for human health. According to the decision of the Main State health officer of the Russian Federation № 29 from October, 31, 2007 any NM and NP, and in particular, directly influencing on an organism of the person, should be considered as new objects being a subject of a profound estimation of their safety. Within the framework of realization of the Federal target program « Development of an infrastructure of nanoindustry in the Russian Federation for the period of 2008-2011» the problem was raised of development and introduction in action of guidelines system providing standardization and unification of researches, examinations,



estimations in the field of safety of NT and NM. The given system includes the following functional blocks.

1. Definition of priorities. The purpose of the given unit - an establishment of priority kinds of NT and NM which estimation of safety is required first of all in view of presence of the significant aprioristic risks created by these objects. The block includes two documents. First of them establishes a technique and the order of an estimation of potential danger of individual NM with use of the literature data concerning their action on biological systems. Second document allows to classify concrete kinds of production of nanoindustry and technologies of their manufacture according to a level of their potential danger to consumers of production, the personnel of the enterprises and the population on the basis of NP potential hazard data and in view of the information provided by of developers of innovative projects in area of nanoindustry.

2. The quantitative analysis and normalization. The section includes for the present moment two documents determining methods of revealing, identification and quantitative definition of NP and NM in objects of an environment (air, water objects, ground, a vegetative cover, organisms of water and overland animals) and in production, and also the hygienic norms establishing reference safe levels of the most important NP/NM contents (NP of silver, titanium dioxide, carbon nanotubes). In the long term given section will extend and be improved by development of new methods of the analysis of NP and introduction of new hygienic norms.

3. Sampling. The section includes seven documents establishing methods of sampling of the major objects of environment, subjected to contamination with NP/NM. Requirements to methods of sampling include their representativeness together with measures on prevention of uncontrollable changes of NM in composition of the selected samples.

4. Toxicologic-hygienic and medical-biologic estimation. There are developed and authorized four documents establishing methods of safety testing of NP and NM in biological systems (cultures of microorganisms and cells, plants, hydrobionts, warm-blooded animals in vivo).

5. Control and supervision. There are developed and authorized 14 documents establishing the order and procedures of expert evaluation of nanoindustry production, the control of NM in the basic kinds of consumer production and industrial raw material, in production facilities, in objects of an environment. In the near future finishment of the given unit development is supposed by the statement of nine more documents.

6. An estimation and management of NM and NT-born risks. Two projects of documents are submitted to improvement. The estimation of risk is carried out on the basis of the criteria reflecting negative consequences for health of workers of manufactures and the population, influenced with NM. The parameters used for an estimation of risk of NP/NM (referent safe dozes and concentration for conditions of acute, subacute and chronic influences, hygienic norms and others), are deduced from parameters of dependence « doze concentration - response » determined experimentally, with use of corresponding lowering insure. These provide their reliability when applied to all situations of NP/NM influence on the person.

The present work is executed under the state contract with the Ministry of Education and sciences of the Russian Federation within the framework of the Federal target program « Development of an infrastructure наноиндустрии in the Russian Federation for 2008-2011 ».

## 037 THE SIZE OF NANOPARTICLES IN THE AIR AND WATER ENVIRONMENTS, METHODS OF MEASUREMENT

O. V. Karpov, E. V. Lesnikov, D. M. Balakhanov, D. A. Dankin

National Research Institute for Physicotechnical and Radio Engineering Measurements, Mendeleevo, Russia  
mera@vniiftri.ru

The nanoparticle of aerosol and nanoparticles in aquatic environments have a significant effect on biological objects [1, 2], so the control of their parameters becomes actual extremely. The nanoparticles are usually described as a particle with size less than 100 nm.

The principal characteristics of nanoparticles include: size of particles (in units of length), the number density of particles (number of particles per unit volume), specific surface area of particle (in units of area per unit of volume), shape and structure of particles, chemical or biological composition. Then, we consider only the size of the nanoparticles.

Currently, there are several standard methods for measuring size of nanoparticles. Above all, this is a method that is based on laser diffraction (range of measuring of the size of the nanoparticles is from 100  $\mu\text{m}$  to 50 nm) [3], a method that is based on the phenomenon of the dynamic light scattering (range is from 5  $\mu\text{m}$  to 3 nm) [4], a method that is based on a differential electrical mobility of the nanoparticles (range is from 1  $\mu\text{m}$  to 7 nm) [5] and others. The new methods are developed and implemented as well. For example, the method of diffusion spectroscopy [6]. Following the brief analysis of the most common methods. The national regulations are developed and are given in [7].

The method of measuring of the size of nanoparticles is based on the phenomenon of scattering of electromagnetic radiation [3] and is based on measuring the of indicatrix scattering, i.e. dependence of intensity of the scattered radiation from the angle of scattering of a plane monochromatic electromagnetic wave by an ensemble of particles of an aerosol or suspension [8]. The scattered radiation is measured with multielement photodetectors in a wide range of angles. The functions of particle sizes distribution, their average size and concentration are found during solving the inverse scattering problem within the framework of certain model representations.

The method of measurement of the sizes of nanoparticles is based on dynamic light scattering [4]. This method allows to find the diffusion coefficient of nanoparticles in the liquid by analyzing of the characteristic time of fluctuations of the intensity of scattered light. The radius of the nanoparticles is calculated with diffusion coefficient.



The method of measurement of nanoparticles is based on the method of «differential electrical mobility for aerosol particles» [5]. Disperse structure of the gas media is measured using a differential mobility analyzer, in which the applied electrostatic field changes the trajectory of charged particles, and thus, their separation by size is realized.

The method of measurement of nanoparticles is based on the diffusion spectroscopy. The matter of is based on the method determining of the diffusion coefficient of particles with the measured value of the coefficient of their breakthrough in the diffusion battery. The size of the particles is estimated according to the formula of Cunningham-Millekena from the value of the diffusion coefficient [9].

#### References

1. Ulyantsev A. S., Lesnikov E. V., Matveeva I. S., Karpov O. V., Lapshin V. B. and Syroeshkin A. V. Laser technologies for detection nanoparticles in environmental media. //Chemical Engineering Transaction, 2010, V. 22, p. 221-226.
2. Suzdaleva O. S., Pleteneva T. V., Syroeshkin A. V. Trace elements and biological activity of some mineral water // Bulletin of the Orenburg State University (Application « Bioelementologiya »). 2004. N 4 (29). P. 82 – 83.
3. ISO 13320. «Particle size analysis. Laser diffraction methods. Part 1: General principles».
4. ISO/CD 22412. «Particle size analysis. Dynamic light scattering (DLS) ».
5. ISO/AWI 15900. «Determination of particle size distribution. Differential electrical mobility analysis for aerosol particles».
6. Julanov Yu. V., Lushnikov A. A., Zagaynov V. A. // Atmospheric Res. 2002. V. 62. Iss. 3. P. 295.
7. Karpov O. V. Nanoparticles, their size and measurement methods // 4th School «Metrology and standardization in nanotechnology and nanoindustry. Functional nanomaterials», Novosibirsk, 26-29 April 2011. Abstracts of lectures and papers. P. 49-50.
8. Shifrin K. S., Kolmakov I. B. Calculation of particle-size spectrum from direct and integral values of the indicatrix in the small-angle region // Izv. USSR, Atmospheric and Oceanic Physics, 1967, v. 3, N 12, p. 1271 – 1279.
9. Knutson, Earl O., History of Diffusion Batteries in Aerosol Measurements, Aerosol Science and Technology. 2007. Vol. 31. No. 2. pp. 83 – 128.

## 038 THE METHODS OF MEASUREMENT NANOPARTICLES IN ATMOSPHERIC AIR

[E. V. Lesnikov<sup>1</sup>](#), [O. V. Karpov<sup>1</sup>](#), [D. M. Balakhanov<sup>1</sup>](#),  
[D. A. Dankin<sup>1</sup>](#), [V. A. Zagainov<sup>2</sup>](#), [I. Agranovski<sup>3</sup>](#)

<sup>1</sup>National Research Institute for Physicotechnical and Radio Engineering Measurements, Mendeleevo, Russia

mera@vniiftri.ru

<sup>2</sup>Karpov Research Institute of Physical Chemistry, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Griffith University, Brisbane, Australia

A huge amount of nanoparticles, which people come into contact has appeared unknowingly in the normal technological progress came recently. Because of their specific properties There are special problems, because of their specific properties, associated with the effects of nanoparticles on biological objects [1]. However, the solution of these problems is associated with the determination of the dispersion of nanoparticles primarily, in particular their size and concentration in aerodisperse environment.

The most important source of information about the toxicity of nanoparticles is the dates of the effects of fine dust PM10 on biological objects (PM10 is stands for particles with a diameter less than 10 µm). It was found during the aerosol research that the sources of manmade dust particles < 10 µm is industrial processes with 45 %, road traffic with 33 %, the rest is the production of bulk materials [2].

At the present time two methods of measurement are used for measuring the disperse parameters of nanoparticles in the environment aerodisperse generally. The first is the method of differential electrical mobility, that is certain standard ISO / AWI 15900 and the second is the method of diffusion aerosol spectroscopy [3].

The interlaboratory comparisons were carried out to determine the measurement capabilities of the scanning mobility particle sizer (SMPS) TSI 3936 type. Four laboratories - «National Research Institute for Physicotechnical and Radio Engineering Measurements», «Karpov Research Institute of Physical Chemistry», «D. I. Mendeleyev Scientific and Research Institute for Metrology » (Russia) and Griffith University (Australia) became a party to these comparisons. Comparisons were made with the electrospark generator, which is designed to produce aerosol particles of specified sizes and concentrations [4]. The formation of particles in this generator take place in the area of the electric spark between the electrodes. The procedure of comparison was carried out by the transportation of the generator around laboratories and measuring the size of silver nanoparticles and the steel TSI analyzers in different modes of operation of the generator. Interlaboratory comparisons showed that the discrepancies in the results did not exceed the stated uncertainty ~ ± 10%.

The comparison of results of measurements of dispersion parameters of nanoparticles by the SPMS and the diffusion spectrometry was carried out two ways. In the first case we measured the dispersion characteristics of parameters of nanoparticles that are generated by the electrospark generator. In the second case the measuring the mobility of the particles





(SMPS) TSI 3936 type was used in the generating mode. The entire spectrum of particles goes to the input in TSI 3936. Aerosol with a fixed value of particle size was output. The measurements of these nanoparticles were carried out by diffusion aerosol spectrometer (DAS).

Measurements that were made spectrometer DAS and TSI, are comparable within 10% error. The researches of aerosols of technological origin were made. In particular, we carried out measurements of the nanoparticles at the output of the household cleaner.

#### References

1. Microbiological and molecular genetic assessment of the impact of nanomaterials on mikrobiotsenoza representatives. Methodological guidelines. www.nanojournal.ru
2. M. Schulenburg. Nanoparticles – small things, big effects Opportunities and risks // BMBF, Bonn, 2008, p. 65.
3. Krasovskii P. A. e. a. Metrological characteristics of a system of apparatus for measurement of the parameters of nanoparticles in natural and technological environments //Measurement Techniques. 2010. V. 53. N 1. P. 2 – 9.
4. Biryukov Yury, Zagaynov Valery, Agranovski Igor, Karpov Oleg, Lesnikov Evgeny, Balakhanov Dmitry, Lushnikov Alex «Low voltage aerosol spark generator» (IAC 2010, Finland).

### 039 MONITORING OF NANOPARTICLES IN THE GAS PHASE BY USING DIFFUSION DYNAMIC PROCEDURE

[V.A.Zagaynov](#), [I.E.Agranovski](#), [Ju.G.Biryukov](#),  
[A.A.Lushnikov](#) and [V.N. Ignatov](#)  
FGUP NIFHI im. Karpova, 105064 Moscow,  
Vorontsovo Pole, 10  
zagaynov@cc.nifhi.ac.ru

Determination of nanoparticle concentration and size distribution is crucial in the area of nanotechnology as it allows characterizing and controlling nano-systems and adjusting their properties. However, there are no methods currently available for direct determination of these parameters for nano-size ranges. As the result, nanoparticle size distribution is usually determined by measuring various size related parameters (diffusion mobility, mobility in electric field, etc.) with following mathematical analysis of the results and reconstruction of an original size distribution curve. Using particle mobility in the electric field, despite some obvious attractiveness for following relatively simple size distribution determination, has a significant drawback – it requires all particles to be unity charged, which is not an easy task. As the result, particles might either acquire multiple charges or remain uncharged, which leads towards significant inaccuracy of final results. We suggest a method for dynamic diffusion determination of nanoparticle size distribution, which does not require a complicated and not accurate particle charging by a single charge. However, the suggested method is integral and is based on solution of Volter's integral equation, which under some circumstances could be unstable. To override this problem, some parameterisation of particle size distribution has been suggested leading towards stabilisation of the

mathematical procedure. A corresponding hardware, called Diffusion Aerosol Spectrometer (DAS) has been produced and commissioned. A main module of the device is a diffusion battery, which is used for size related particle settlement at one of the stages along the trajectory. It consists of a cylindrical casing with stainless steel meshes strategically located across the casing to ensure particle to settle at one of them at a distance from the entry depending on the particle size. To obtain the information about a rate and location of settlement of particles across the battery [1], the particle concentration is measured after each stage of the battery and then, the corresponding breakthrough rate is expressed mathematically as:

$$P(n) = \frac{c(n)}{c(n)}$$
, where  $n$  – number of meshes, and  $c(n)$  – particle concentration after passing of the gas stream through  $n$  meshes. A simple expression could be used for  $P(n)$ :

$$P(n) = \left(1 + \frac{An}{\lambda}\right)^{-\gamma} \quad (1)$$

Where  $\gamma$  and  $\lambda$  – parameters of gamma distribution.

Then:

$$\varphi(x) = \frac{\lambda^\gamma}{\Gamma(\gamma)} e^{-\lambda x} x^{\gamma-1} \quad (2)$$

where  $\Gamma(\gamma)$  – Euler's gamma function,  $x = D^{\frac{2}{3}}$ ,  $D$  – diffusion coefficient. Finally, measuring particle breakthrough for different number of meshes allows reconstructing size distribution. Fig.1 shows a photograph of the device.



Fig 1. Diffusion aerosol spectrometer

The device is capable of measuring particles in a size range from 3 to 200 nm for the maximum concentration of around 105 cm<sup>-3</sup>. One measurement is undertaken over one minute time period. The device could operate continuously and record results in excel format. Besides operation in diffusion aerosol spectrometer mode, the instrument could operate as condensation particle counter, submicron particle counter, humidity, temperature and atmospheric pressure monitor.

#### References

1. V.A.Zagaynov. Diffusion spectrometer for diagnostics of nanoparticles in a gas phase. Nanotechnica, 1, 141 - 146, 2006



## O40 THE PROCEDURE AND RESULTS OF RESEARCH OF NANOPARTICLES IN NATURAL MINERAL WATERS

[D. A. Dankin](#), [O. V. Karpov](#), [D. M. Balakhanov](#), [E. V. Lesnikov](#), [A. R. Garafutdinov](#)

National Research Institute for Physicotechnical and Radio Engineering Measurements, Mendeleevo, Russia  
mera@vniiftri.ru

In [1-3] we shown that the nanoparticle size distribution is individual for each type of natural mineral water, and this can be used as an identification parameter for its certification.

Natural mineral waters are characterized according to such parameters as total dissolved solids (TDS) and (or) anionic (cationic) composition. However, a significant portion of trace elements in these waters is within nanoparticles in the disperse phase, and so we need to know the characteristics of particle sizes for reliable identification and establishment of the brand or the origin of mineral water samples [3].

Today analyzers based on dynamic light scattering are widely used to measure such characteristics of nanoparticles in aqueous media [4]. This type of analyzer makes it possible to determine rather reliably the average nanoparticle size for a monodisperse distribution. For a polydisperse nanoparticle size distribution, which is typical of natural mineral waters [3], the results of determination of the nanoparticle size distribution in the water depend on a number of other factors, including the procedure for making the measurements [5].

The procedure for measuring particle size in natural mineral waters with using the analyzer in a polydisperse multimodal distributions represents is analyze of the correlation function of scattered light from particles using the mode "Multiple Narrow Modes", which is based on algorithms «Non-Negative Least Squares» [5] and «CONTIN» [6]. In this mode, the analyzer allows to determine the size of nanoparticles of different components (but not more than three), provided that the average size of these components differ from each other in a ratio of 3:1 or more.

The results of the analysis of data of dynamic light scattering confirming the availability the nanoparticles and the characteristic spectrum of the disperse distribution for three types of natural mineral waters are presented in Fig. 1.

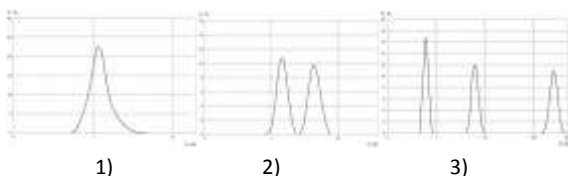


Fig. 1. The dimensional spectra of the numerical particle distribution of the samples of mineral waters: 1 - Novoterskaya healing, 2 – Narzan, 3 - Essentuki number 17.

The control of the disperse phase is very important for the analysis of natural mineral water and it allows to draw conclusions about the origin of water and its properties.

## References

1. Krasovskii P. A., Karpov O. V., Balakhanov D. M., Lesnikov E. V., Dankin D. A., Ulyantsev A. S., Matveeva I. S., Chikviladze G. N., Pleteneva T. V., Lapshin V. B., Syroeshkin A. V. Nanoparticles in natural mineral waters. Measurement procedure and results // Measurement Techniques. 2010. Vol. 53. N 8. P. 852-857.
2. Karpov O. V. e. a. «Nano assessment» conformity of mineral water // Methods of assessing compliance. 2010. N 8. P. 20 – 22.
3. V. V. Goncharuk, V. B. Lapshin, O. V. Karpov, E. V. Lesnikov, D. M. Balakhanov, D. A. Dankin, A. V. Syroeshkin. Nanoparticles in artesian waters // Water Chemistry and Technology. Vol. 33. N 3. P. 235-242.
4. ISO 22412:2008. Particle size analysis. Dynamic light scattering (DLS).
5. Kaszuba M. e. a. /Resolving Concentrated Particle Size Mixtures Using Dynamic Light Scattering // Particle & Particle Systems Characterization. 2007. V. 24 (3). P. 159 – 162.
6. Van Megen W. Comparison of dynamic light scattering measurements and mode-coupling theory for the tagged particle dynamics of a hard-sphere suspension // Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter Phys. 2007. V. 76 (6-1) P. 061401.

## O41 MEASUREMENT OF ELECTRICAL CHARGED NANOPARTICLES IN THE AIR

[Karpov O.V.](#), [Kolerskiy S.V.](#), [Zhuravlev A.V.](#), [Kolerskay S.S.](#)

(FSUE) "National Research Institute for Physicotechnical and Radio Engineering Measurements", Mendeleevo, Moscow region, Russia  
mera@vniiftri.ru

As a result of activity of organisms and manufacturing processes in the air are formed nanoparticles from 0.2 to 200 nm. Influence of these nanoparticles on living organisms up to the end isn't studied yet. Normative documents regulating the safety of people stay in an environment saturated with nanoparticles of these dimensions and their allowable concentration has not been developed. Research conducted in our country and abroad, mainly directed to the study effect on human organism of electrically charged particles of 0.3 - 0.7 nm (light air ions) [1]. In the Russian Federation in 2003 to put into operation "Hygienic Requirements for air ion composition for industrial and public buildings SanPiN 2.2.4.1294-03" in which set maximum allowable concentrations of light air ions only in industrial and public buildings, deviations from which may lead to adverse consequences for human health. For electrically charged nanoparticles of other sizes (medium and heavy air ions and ultra-heavy air ions - aerosols) such normative documents not been developed. At the same time established that the inhalation of heavy air ions leads of animals and humans to serious indispositions [2]. Noted an important gaps in normative documents necessary to eliminate by developing standards for the safety of human life in an environment saturated medium and heavy air ions and aerosols.

A measurement of the above nanoparticles is important in ensuring the safety of life and is widely used in various branches of industries, both in Russia and abroad. Measuring the



concentration of electrically charged nanoparticles is carried out with air ion counters and spectrometers, whose operation is usually based on the method of aspiration condenser [3]. This method is fundamental in this type of measurement and is used in some countries, such as in the standard Japanese JIS B 9929:2006; «Standard for measuring methods of airborne ion density». Aspiration condenser method is as follows: analyzed air is blown along the capacitor plates, usually cylindrical, which is plate of an external voltage is applied; the air ions which have appeared in an air stream of air, will move with the flow, and simultaneously move in an electric field, deposited on the measuring plate of the capacitor. By measuring the current produced by this plate of the capacitor, and knowing the volume flow of air through the condenser, it is possible to determine the concentration of air ions in the explore air.

For testing, graduation, calibration and verification of this equipment is used a complex of measuring instruments – the State Primary Standard of units volume density of an ionized air electric charge and air ions countable concentration SPS 177-2010. Reproduction of unit's volume density of an ionized air electric charge and air ions countable concentration is based on creating an environment of comparison - ionized air according to the predefined values of these parameters, and measuring the parameters of this environment of comparison by reference methods (method of aspiration condenser) and measuring instruments. The environment of comparison is created by the air ion generator which consists of ionizer and concentration of ions regulatory system which based on the electrostatic precipitators. Transfers of size of the unit's volume density of an ionized air electric charge and air ions countable concentration to working standards are realized by direct comparison in accordance with state verification schedule - GOST R 8.646-2008 [4].

In basis of State Primary Standard SPS 177-2010 it is planned:

- creation and implementation of working standards in the Russian Federation in accordance with the state verification schedule [4];
- testing at certification of ionizers equipment (air ionizer);
- introduction of new technologies, using modern high-precision measuring tools.

#### References

1. <http://www.static-sol.com/articles/air%20ion%20effects.htm>
2. <http://www.ngpedia.ru/id131894p1.html>
3. H. F. Tammet, "To the theory of aspiration air ion counters" Izv. USSR, 1960, № 8, p.1263 - 1270.
4. GOST R 8.646-2008. "State system for ensuring the uniformity of measurements. State verification schedule for instruments measuring volume densities of ionized air electric charge and air ion number concentration".

## L42 BIOLOGICAL MATRIX NANOSTRUCTURAL ORGANIZATION

**Nikolay P. Omelyanenko**

(Laboratory of connective tissue of the Central Research Institute of Traumatology and Orthopedics of N.N. Priorov, the Department of Public Health and Social Development of the RF, Moscow, Russia)

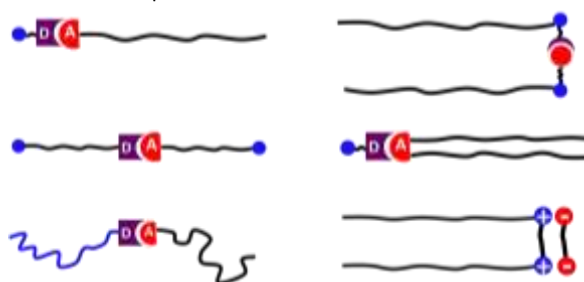
## L43 BUILDING BLOCKS FOR SELF-ASSEMBLY: FROM AMPHIPHILES TO SUPERAMPHIPHILES

**Xi Zhang, Chao Wang and Zhiqiang Wang**

Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing, China, 100084  
xi@mail.tsinghua.edu.cn

Self-assembly spontaneously creates various well-defined structures from disordered components. Among the various components for self-assembly, amphiphiles are one of the most powerful building blocks. An amphiphile is a molecule that contains both hydrophilic and hydrophobic parts. When amphiphiles are dispersed in water, the hydrophilic part of the amphiphiles is preferentially immersed in the water while the hydrophobic part tends to reside in the air or in the nonpolar solvent. Therefore, the amphiphiles are aggregated to form different molecular assemblies by the repelling and coordinating action between the hydrophilic and hydrophobic parts to the surrounding environment.

In contrast with amphiphiles, superamphiphiles refer to amphiphiles that are formed by non-covalent interactions, including host-guest interactions, hydrogen bonds, and charge transfer interactions or combined interaction of different intermolecular forces. (Figure 1) The superamphiphiles can be low-molecule-weight molecules as well as polymers. The advance of superamphiphiles can enrich the family of conventional amphiphiles that are formed on the basis of covalent bond; in the mean time it provides a new bridge between the colloidal and supramolecular sciences, opening a new avenue for the assembly of functional supramolecular materials.



**Figure 1.** Superamphiphiles with different architectures driven by various noncovalent bonds.



This presentation is going to discuss how to employ polymeric superamphiphiles for controlled self-assembly and disassembly. For example, taking adenosine-triphosphate (ATP) and double-hydrophilic block copolymer, methoxy-poly(ethyleneglycol)114–block–poly(L-lysine hydrochloride)200 (PEG–b–PLKC) building blocks, an enzyme-responsive polymeric superamphiphile can be constructed by mixing these two building blocks with different charge ratios in water. The superamphiphile can self-assemble in water to form spherical aggregates. Upon the treatment of CIAP, a type of phosphatase, the spherical aggregates will disassemble. It's found that the aggregates can be used to load guest molecules, and the loaded guest molecules can be released upon the treatment of enzymes. The release process can be finished within four hours, faster than conventional enzyme-responsive systems from amphiphilic polymers. The fast releasing speed could be attributed to the high enzyme activity of the natural responsive sites on ATP molecules and the dynamic nature of the electrostatic interactions.

Besides enzyme responsive polymeric superamphiphiles, superamphiphiles in response to physiological pH can also be fabricated by using PEG-b-PLKC and 4-(decyloxy)benzaldehyde (DBA) on the basis of dynamic covalent bonds. The superamphiphile can self-assemble in water to form spherical polymer micelles under pH 7.4, around physiological conditions, and the aggregates disassemble when pH is reduced to 6.5, thus providing a new carrier for loading and releasing guest molecules. It should be noted that the assembly and disassembly processes are reversible and that disassembly occurs at pH 6.5, near the extracellular pH of tumor cells. Moreover, the loaded guest molecules can be rapidly released.

#### References

1. Y.P. Wang, H.P. Xu, X. Zhang, *Adv. Mater.* 2009, 21, 2849.
2. X. Zhang, C. Wang, *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 94.
3. C. Wang, S.C. Yin, S.L. Chen, H.P. Xu, Z.Q. Wang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 9049.
4. C. Wang, Q.S.Chen, Z.Q. Wang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 8612.
5. Y.P. Wang, N. Ma, Z.Q. Wang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 2823.
6. C.Wang, Y.S. Guo, Y.P. Wang, H.P. Xu, R.J. Wang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 8962.
7. C. Wang, G.T. Wang, Z.Q. Wang, X. Zhang, *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 3322.

## L44 SELF-ASSEMBLING REDOX POLYMER DRUG FOR ANTI-OXIDATIVE STRESS INJURY

Yukio Nagasaki

Department of Materials Science, Graduate School of Pure and Applied Sciences, Master's School of Medical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences and International Center for Materials Nanoarchitectonics, National Institute for Materials Science, University of Tsukuba, Japan.  
yukio@nagalabo.jp

Reactive oxygen species (ROS) are known to play versatile roles on the occasion of many important events. However, excessive production of ROS causes significant adverse effect to living body. Such oxidative stress must be controlled appropriately. For example, arterial re-canalizations achieved by thrombolysis and intravascular intervention are main treatment strategies to restore blood supply in ischemic stroke and heart attack. However, reperfusion has a dilemma of ischemia-reperfusion injury caused by ROS, which is produced after a long ischemic period and can extend a damaged area. Therefore, protection of organs affected by ROS has been perused not to cause the larger damaged area than that associated with the arterial occlusion. It is known that stable nitroxyl radical such as 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyls (TEMPO) reacts effectively with ROS compounds. However, these compounds have not been applied clinically because they were inactivated due to the acute reduction by anti-oxidant systems such as catalase, glutathione peroxidase in vivo. In order to overcome poor bioavailability and biocompatibility, we developed a novel core-shell type nanoparticle composed of amphiphilic block copolymer possessing nitroxide radicals as a side chain of the hydrophobic segment and named nitroxide radical-containing-nanoparticle (RNP)<sup>1</sup>. Nitroxide radical is known to have unique antioxidant properties, which acts as a self-replenishing antioxidant with catalytic reaction, changing the formation from nitroxide radical to oxoanmonium cation and hydroxylamine in the process of redox transformation.

Since the nitroxide radical moiety was conjugated with the hydrophobic segment via an amine linkage, it converts to hydrophilic by protonation under an acidic environment. RNP formed a micelle possessing nitroxide radicals in the core under the physiological conditions, and demonstrated high performances of the prolonged blood circulation time by the compartmentalization of nitroxide radicals into the micelle and pH-sensitivity to help nitroxide radicals act as antioxidant due to the collapse of nanoparticle in low pH condition such as ischemic-tissue in vivo. The preparation, physicochemical<sup>2</sup> and biological characterization and anti-oxidant properties against ischemia-reperfusion injuries<sup>3</sup>, Alzheimer's disease<sup>4</sup> will be summarized in this paper.

The author would like to express his sincere appreciation to Profs. H.Matsui, A.Matsumura, K.Suzuki, H.Tsurushima, Drs. T.Mamiya, Mr.Marushima, (Medical School of U.Tsukuba), Prof. A.Hirayama,(Tsukuba Tech. University), Prof. H. Isoda, Dr. J. Han (Grad.School Life&Envi.Sci of U.Tsukuba) Prof. Y.Ikeda, Drs. T.Yoshitomi, P. Chonpathompikunlert, K.Toh, D.Miyamoto and



(Grad.School Pure& Appl. Sci. of U.Tsukuba) for their collaboration.

#### References

1. T.Yoshitomi, et al., *Biomacromolecules* :10(3) 596-601 (2009).
2. T.Yoshitomi, et al., *Bioconjugate Chem.*: 20 1792-1798(2009).
3. a)A.Marushima, et al., *Neurosurgery*, 8, 1418-1426 (2011). b) T.Yoshitomi, et al., *Biomaterials*, accepted
4. P. Chonpathompikunlert, et al., *Therapeutic Delivery*, accepted

## L45 IONIC NANOGELS AS A VERSATILE PLATFORM FOR DRUG DELIVERY IN TUMOR: OPPORTUNITIES AND CHALLENGES

**Tatiana Bronich**

Department of Pharmaceutical Sciences and Center for Drug Delivery and Nanomedicine, College of Pharmacy, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-5830, USA  
tbronich@unmc.edu

Strategies for effective systemic delivery of anticancer drugs remain at the heart of successful implementation of novel cancer therapies. The use of nanoparticles for tumor targeting and drug delivery is one of the most exciting and clinically promising aspects of nanotechnology. In particular, nanosized hydrogels (nanogels) have been utilized in pharmaceuticals for development of novel therapeutic and diagnostic modalities. They can be designed to facilitate the incorporation of a variety of compounds or even particles through a combination of electrostatic, hydrophobic, and hydrogen bonding interactions. We developed a novel type of ionic nanogels with controlled spatial distribution of polymer chains. The fabrication procedure involves a preparation of micellar templates by the self-assembly of ionic blocks of double hydrophilic block copolymers (e.g. poly(ethylene glycol)-b-polycarboxylic acid) with oppositely charged condensing agent were used as templates. The resulting nanogels possess swollen cores of crosslinked hydrophilic polyions surrounded by nonionic hydrophilic shell. The ionic character of the core provided for pH-dependent swelling behavior of the nanogels and allowed for the encapsulation of charged therapeutic molecules with very high efficiency. Hybrid nanogels containing hydrophobic domains in the ionic cores were designed to provide for combinatorial therapy resulting in simultaneous delivery of several anticancer drugs with very different physical properties and mechanisms of action. Chemical functionalization of nanogels with targeting moieties was also explored in order to enhance accumulation of highly toxic ingredients specifically within cancer cells and prevent their accumulation in healthy organs. This talk will discuss the potential application of the ionic nanogels as carriers for delivery of anticancer drugs, peculiarities of their interactions with cells, tissue distribution, and toxicity.

## O46 FOLATE-CONJUGATED NANOGELS FOR TARGETED DELIVERY OF ANTICANCER DRUGS IN VIVO

**Nukolova N.V.**<sup>1,2</sup>, **Oberoi H.S.**<sup>3</sup>, **Chekhonin V.P.**<sup>1</sup>, **Bronich T.K.**<sup>3</sup>, **Kabanov A.V.**<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Moscow Serbsky Institute for Social and Forensic Psychiatry, Kropotkinskiy 23, Moscow, 119991, Russia

nnukolova@gmail.com

<sup>2</sup>Department of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, Moscow, 119992, Russia

<sup>3</sup>Center for Drug Delivery and Nanomedicine, College of Pharmacy, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-5830, United States

Targeted drug delivery for cancer treatment is one of the important objectives in nanomedicine. Membrane bound folate receptors (FR) have relatively low expression levels in normal tissues but are over-expressed in many tumors, which makes them a desirable tumor marker [1]. The purpose of this study was to design drug-loaded nanogels coupled to folic acid (FA), a high affinity substrate for the folate receptor. Novel FA-conjugated nanogels can potentially enhance the delivery of anticancer drugs to FR-overexpressed cancers [2].

Diblock copolymer poly(ethylene oxide)-b-poly(methacrylic acid) was used to form nanogels, which were further conjugated to FA and loaded with anticancer drug – cisplatin (CDDP). The binding of FA-conjugated nanogels to the surface-bound FR was studied by the surface plasmon resonance (SPR). Human ovarian cancer A2780 cells (over-expressing FR) and carcinomic alveolar epithelial A549 cells (non expressing FR) were used to evaluate the cellular uptake at 37°C and 4°C of CDDP-loaded nanogels as well as their cytotoxicity. Competitive inhibition of FA-conjugated nanogels cellular uptake was studied in the presence of free FA (0-50 mM). Antitumor effect of free CDDP or its nanogel formats was evaluated by measurement of tumor volume in A2780 tumor-bearing nude mice after 4 i.v. injections at 4-day intervals at 4 mg/kg CDDP equivalents.

The FA-conjugated nanogels represented stable negatively charged particles about 150 nm in size. These nanogels can be efficiently loaded with cisplatin (up to 40 % w/w) and exhibit pH-dependent sustained drug release. SPR measurements indicated the selective and strong interaction of FA-conjugated nanogels with the surface immobilized FR. The cellular uptake and competitive inhibition studies of FA-conjugated nanogels indicated that internalization was mediated by active receptor based endocytosis and was significantly higher than that of untargeted nanogels. The extent of internalization of FA-conjugated nanogels strongly correlated with the degree of labeling by FA. This led to a considerable increase of cytotoxicity of cisplatin-loaded FA-nanogels compared to the untargeted nanogels. In vivo analysis in A2780 tumor-bearing nude mice indicated significantly ( $p < 0.05$ ) reduced tumor burden with FA-nanogels/CDDP treatment compared to all other formulations (Fig. 1B). Free FA suppressed the anti-tumor effect of FA-nanogels/CDDP to the level observed with untargeted





nanogels/CDDP, probably, due to saturation of FRs. The worst performance was observed for free CDDP, which resulted in profound loss of body weight (toxicity) and less tumor inhibition that either of the nanogel formulations (Fig. 1A,B).

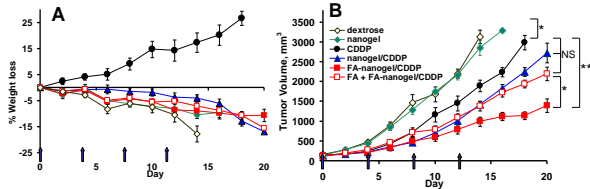


Figure 1. Anti-tumor efficacy of CDDP formats in A2780 human ovarian cancer xenograft-bearing female nude mice. Body weight loss (a) and tumor growth (b) after administration of 5% dextrose, CDDP alone or drug formulations. Data are mean  $\pm$  SEM,  $n = 7-8$ , \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , NS - not significant.

This study demonstrated the possibility of delivery of FR-targeted nanogels and their therapeutic cargo to the cancer cells in vivo. The folate-conjugated nanogels exhibited tumor-specific delivery and superior antitumor effect in vivo of anticancer drug cisplatin along with decreased renal toxicity. Altogether, this study demonstrates fundamental possibility for targeted delivery of the nanogel-based anti-cancer therapeutics and opens a new prospect for clinical development of such nanoformulations.

## References

- Ross JF, Chaudhuri PK, Ratnam M. Differential regulation of folate receptor isoforms in normal and malignant-tissues in-vivo and in established cell lines - physiological and clinical implications. *Cancer* (1994) v.73, p.2432-43
- Nukolova NV, Oberoi HS, Cohen SM, Kabanov AV, Bronich TK. Folate-decorated nanogels for targeted therapy of ovarian cancer. *Biomaterials* (2011) v.32, p.5417-5426

*This work was supported by the grants from U.S.A. National Institute of Health grant RR021937 and CA116590, and Department of Defense USA MRMCM 06108004*

## O47 A DEVELOPMENT OF PLGA NANOPARTICLES CONJUGATION METHOD TO RECOMBINANT C-TERMINAL DOMAIN OF ALPHA- FETOPROTEIN.

Godovannyi A.V.<sup>1</sup>, Gukasova N.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Gene Biology RAS, Vavilova st. 34/5, 119334, Moscow

artem.god@gmail.com

<sup>2</sup>Russian Scientific Center of Molecular Diagnostics and Therapy, Simferopolsky blvd. 8, 117149, Moscow

A serious problem of chemotherapy of tumors is a high systemic toxicity of used drugs. Also, an effectiveness of drugs is often decreased because of drug resistance of cancer cells. An encapsulation of anticancer drugs into nanoparticles based on biodegradable polymers is one of the approaches of solving this problem and optimizing some pharmacokinetic parameters of the drugs [1]. A conjugation of these particles to vector molecules may lead to an increase in their anticancer activity [2].

A purpose of this research is a development of conjugation technique of PLGA 50/50 NPs to recombinant C-terminal domain of alpha-fetoprotein (r3dAFP) as a vector protein. r3dAFP was earlier shown in our institute to effectively and specifically interact with alpha-fetoprotein receptors selectively expressed by cancer cells of different origin [3].

r3dAFP used in this research was purified as described previously [4]. An effective endocytosis of the protein by cancer cells and its absence by lymphocytes was demonstrated before the conjugation.

Three different strategies of conjugation were tested in this research.

By the first approach the formulation of complex was achieved by non-covalent adsorption of the protein to particles' surface. The particles were fluorescently marked by the conjugation of terminal carboxyl group of PLGA to doxorubicin with the use of dicyclohexylcarbodiimide before the formulation of particles. To formulate the particles polymer-doxorubicin conjugate solution in DMSO was added dropwise to a phosphate-saline buffer solution pH 7,4 (PBS) containing r3dAFP with active stirring. Then the solution was dialyzed against PBS pH 7,4 to remove an excess of DMSO. NPs were purified by triple ultrafiltration (Amicon Ultra-15, 30 kDa cut off). The size of NPs was 77 nm (68%) and 254 nm (32%).

By the second approach doxorubicin-containing NPs were formulated with the use of double emulsion technique with polyvinyl alcohol as an emulsion stabilizer [5]. The conjugation of r3dAFP amino-group to carboxyl end group of PLGA was carried out with the use of water-soluble carbodiimide after particle formulation. NPs were purified by centrifugation. Mean particle size was 250 nm [6].

The method used in the third approach was similar to that described in the first one but the solution of polymer-doxorubicin conjugate in DMSO was added not to a protein solution but to 1% w/w aqueous solution of polyethylenglycol containing free carboxyl group. The formulated particles were purified by ultrafiltration. The conjugation of NPs to vector protein was carried out by the reaction of activated carboxyl group of surface-adsorbed polyethylene glycol with amino-group of



r3dAFP by water-soluble carbodiimide. NPs were purified by centrifugation. Mean particle size was about 450 nm.

A success of each approach was assessed by the presence of specific interaction between protein bound NPs and the surface of alpha-fetoprotein receptor bearing mammary carcinoma cells (line MCF-7) at 4°C. The specificity was estimated by a decrease in interaction rate between fluorescently-labeled NPs and cell surface after preliminary receptor blockage. Interaction rate was measured by flow cytometry. The blockage was achieved by incubation of cancer cells with an excess of r3dAFP in the culture media before incubation with NPs.

A 30 % decrease in an interaction rate of NPs with cell surface after receptor blockage was observed only in the case of NPs conjugated with r3dAFP by the method described in the third approach.

Thus, the strategy of formulation of r3dAFP conjugated NPs specifically interacting alpha-fetoprotein receptors was developed.

#### References

1. Mohanraj, V.J., Chen, Y. Trop J Pharm Res, 2006, V. 5, N.1, P. 561-573.
2. Sahoo, S.K. et al. Int. J. Cancer., 2004, V. 112, P. 335-340.
3. Posypanova, G.A. et al. J. Drug. Target., 2008, V.16, N.4, P. 321 — 328.
4. Годованный, А.В. с соавт. Молекулярная медицина, 2011, №. 1, С. 44-48.
5. Kalaria, D.R. et al. Pharmaceutical Research, 2009, V. 26, N. 3, P. 492-501
6. McCarron, P.A. et al. Bioconjug Chem, 2008, V.19, N.8, P.1561-9.

## L48 INSPIRED BIO- NANOBOMATERIALS FOR TISSUE ENGINEERING

Grandfils Christian

Interfaculty Research Centre of Biomaterials (CEIB), University of Liège, Chemistry Institute, B6c, Allée de la chimie, 3, B-4000 Liège (Sart-Tilman), Belgium  
C.Grandfils@ulg.ac.be

Tissue engineering encompasses implantable devices formed from: donor replacement tissue (allograft), natural and synthetic biopolymer scaffolds, growth factors (autologous and recombinant proteins) and living cells (alone or within viable tissue) to be employed to regenerate specific diseases related to muscular, skeleton or craniofacial eye cornea damages.

Over the last century allografts and autografts represented the best solutions and now they remain the “gold standards”. However, there are still many problems related to infections, disease transmission and long-term availability of materials in a market where demand for organ/tissue implants is ever growing.

The implantation of a scaffold at the defect site becomes therefore mandatory in order to:

- bridge the gap created by the defect, while protecting the inner tissues against all kinds of aggressions (microbiological, chemical, physical types)

- counteract inflammation and promote wound healing
- conduct, organize and promote complex tissue reconstruction
- promote a neovascularisation

Tremendous progress with encouraging results has already been achieved in the field of tissue engineering with biomaterials available in clinical use. However major advancements are still needed in order to bring these technologies to their full potential as for example in case of:

- Human reconstructed skin, composed of either human neonatal dermal fibroblasts or of dermal and epidermal components (e.g. treatment of foot ulcers)
- Cartilage replacement products
- Materials designed for reconstruction of cornea, blood vessel and bone.

Many challenges remain and much work is still needed in order to achieve the ultimate goal of tissue engineering, not only to replace structures and improve function of diseased tissue, but also to reconstruct complex organs.

Accordingly, several “smart biomaterials” have already been functionalized either by cells, growth factors or genes in order to improve the complicated biological event of tissue repair. The incorporation of some specific signal peptides for integrins such as RGD (Arg-Gly-Asp) into the biomaterial has attempted to mimic the extracellular matrix, modulate cell adhesion, induce cell migration and elicit a neo-endothelialisation process.

The numerous multifunctional polymers developed so far and not yet used for tissue engineering will be adopted and optimised for this application. In this context detailed knowledge on novel polymer materials including architecture and surface properties, in relation to cell reactivity in vitro, is needed.

Tissue-engineering scaffolds should be analogous to native extracellular matrix (ECM) in terms of both chemical composition and physical structure. Polymeric nanofiber matrix is similar, with its nanoscale nonwoven fibrous ECM proteins, and thus is an excellent candidate of ECM-mimetic material.

Over the last decade, nanomaterials have been highlighted as promising candidates for improving traditional tissue engineering materials. Importantly, research has shown that nanomaterials exhibit superior cytocompatible, mechanical, electrical, optical, catalytic and magnetic properties compared to conventional (or micron structured) materials. These unique properties of nanomaterials have helped to improve various tissues growth over what is achievable today. However the construction of such ex vivo analogues is quite challenging due to the complexity of the living tissues.

In this context, we have optimized new biocompatible and biodegradable copolymers, made only of polymer sequences already used in clinic, which provide new mechanical and barrier properties (oxygen, water), and which allow the manufacture of textile/hydrogel composites.



## 049 CHARACTERISTICS OF ANTITUMOR LIPOSOMES LOADED WITH LIPOPHILIC PRODRUGS OF METHOTREXATE AND MELPHALAN IN RELATION TO THEIR HEMOCOMPATIBILITY

N. Kuznetsova<sup>1</sup>, C. Sevrin<sup>2</sup>, D. Lespineux<sup>2</sup>, C. Grandfils<sup>2</sup>, E. Vodovozova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, ul. Miklukho-Maklaya, 16/10, 117997, Moscow, Russia, natalia@lipids.ibch.ru

<sup>2</sup>Research Center of Biomaterials, University of Liège, Institute of Chemistry, Building B6C, Sart-Tilman, 4000, Liège, Belgium

Evaluation of blood-contacting properties of nano-scale drug delivery vehicles intended for systemic administration is important for the development of safe nanotherapeutics and contributes to the knowledge of basic principles underlying the nanomaterial interactions with biological milieu. Here, we report the results of blood compatibility testing of liposomes with lipophilic prodrugs loaded into the lipid bilayer in connection with the liposome physicochemical properties.

Liposomes composed of natural phosphatidylcholine (PC) and phosphatidylinositol (PI) and synthetic 1,2-dioleoylglyceride esters of the widely used antitumor agents methotrexate (MTX-DOG) or melphalan (Mlph-DOG) — PC/PI/MTX(Mlph)-DOG, 8 : 1 : 1 by mol — were prepared by standard extrusion technique as described previously [Kuznetsova et al, J Drug Del Sci Tech, 2009]. Size and zeta potential of different samples were controlled by scattering techniques using Zetasizer Nano ZS equipment (Malvern Instruments Ltd, UK). The panel of hemocompatibility tests performed according to ISO 10993-4 requirements included hemolysis rate, red blood cells and platelets integrity and size distribution, complement activation, and coagulation cascade assaying upon the material incubation with human whole blood.

Both formulations were found to be negatively charged with the absolute zeta potential value being higher in the case of MTX-DOG liposomes which is ascribed to the presence of the free  $\alpha$ -carboxyl group in the methotrexate moiety. In contrast to Mlph-DOG liposomes, those containing MTX-DOG were larger and more prone to aggregation.

Accordingly, in hemocompatibility tests Mlph-DOG liposomes did not elicit any undesirable effects while MTX-DOG liposomes induced elevated C3a levels and abnormal coagulation times in concentration-dependent manner. Reactivity of the liposome surface was not affected by the presence of Sialyl Lewis X/A targeting ligand (2% mol) or the anti-opsonizing PI. Decrease in liposome loading with MTX-DOG from 10 to 2.5% resulted in lower surface charge density, smaller liposome size and thus considerably reduced impact on the complement activation and coagulation cascades.

Therefore, modified liposome surface may result in some undesirable yet manageable effects on the liposomes' reactivity toward human blood.

Supported by the Russian Foundation for Basic Research (project no. 06-04-49432) and FEBS Collaborative Experimental Scholarships for Central & Eastern Europe.

## 050 OBTAINING NANOPARTICLE FORMS OF DRUGS BASED ON BIODEGRADABLE FOR TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS.

Naidenova A.A.<sup>1</sup>, Ceverin S.E.<sup>1</sup>, Demikhova O.V.<sup>2</sup>, Ryabtseva M.S.<sup>1</sup>

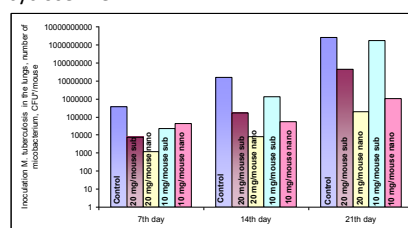
<sup>1</sup>Moscow Research Institute of Medical Ecology, Moscow, Sympheropolsky blvd, 8, A.A.Naydenova@ya.ru

<sup>2</sup>Central Research Institute of Tuberculosis of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Currently, annual tuberculosis kills 1.6 million people. Russia has been stable for many years among the countries with the highest prevalence of this disease, so the fight against drug-resistant Mycobacterium tuberculosis is one of the most pressing medical problems. One of the most promising directions in solving this problem is to create nanoparticle form of known antituberculosis drugs or compositions based on biodegradable polymers approved for use in medical practice.

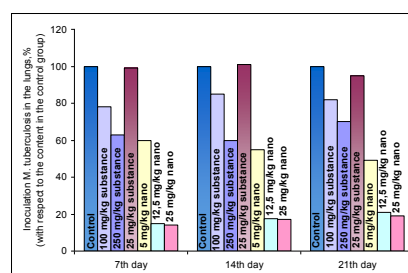
We have obtained new drug compositions known antibacterial and antituberculosis drugs: D-cycloserine, kapriomicin, rifampicin, lomefloxacin, levofloxacin, linezolid, and several others, based on biodegradable polymers and copolymers of lactic acid, lactic and glycolic acids. These funds were received by used standard methods for single or double emulsion, to yield nanoparticles of size ~ 250 ÷ 400 nm. These drugs had high antibacterial activity and a wide range of low toxicity. In addition, the received drugs showed a significant increase in tuberculosis and the effectiveness of the prolongation of clinical experiments with strains of tuberculosis patients.

As an example, the table shows results of a study of tuberculosis activity nanoparticle forms of rifampicin and d-cycloserine.



\* CFU - colony forming units.

The pharmacological efficacy of a drug on the basis of rifampicin and rifampin on substance inoculation M. Tuberculosis



Note: in control saline at the same volume as injected medication.

The pharmacological efficacy of a drug based on d-cycloserine and the substance of matter at inoculation M. Tuberculosis



## References

1. V.V. Yerokhin, O.V. Demikhova, I.V. Bocharova etc. Development of a modern approach to overcome MDR-tuberculosis drugs nanoparticle. Moscow, Abstracts, International Symposium "Man and Medicine" in 2009 Pp. 89, 90.
2. O.V. Klimova, A.V. Godovanny, M.S. Ryabtseva etc. Study nanoparticle dosage form lomefloxacin obtained based on a copolymer of lactic and glycolic acids in the presence of specific activity and prolonged effect, "Molecular Medicine", 2010, № 5, Pp.
3. E.S. Severin, V.V. Yerokhin, E.A. Vorontsov etc Prolonged drug for the treatment of tuberculosis resistance on the basis of rifampicin, a patent, 2010, № RU 2418585 C1

## 051 SYMMETRIC AND ANISOTROPIC MULTICOMPARTMENT MICRO- AND NANOPARTICLES AND CAPSULES

[Yashchenok A.M.](#)<sup>1,2</sup>, [Delcea M.](#)<sup>1</sup>, [Möhwald H.](#)<sup>1</sup>, [Skirtach A.G.](#)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Max Planck Institute of Colloids and Interfaces, 14424-Potsdam, Germany

[yashchenok@mpikg.mpg.de](mailto:yashchenok@mpikg.mpg.de)

<sup>2</sup>Department of Nano- and Biomedical Technologies, Saratov State University, 410012, Saratov, Russia, 83 Astrakhanskaya Str.

Polyelectrolyte microcapsules have been found a number of important applications in such fields as immunology, cancer therapy, intercellular delivery, sensors, and as model system of bio-molecule reaction [1-6]. Such polyelectrolyte capsules produced using layer-by-layer technique (LbL) which is based on sequential adsorption of oppositely charged polyelectrolytes onto surfaces by electrostatic interaction. Due to versatility of LbL assembly it is possible make multifunctional or stimuli responsive capsule shell. Recently polymeric micro- and nanocapsules were introduced in the field of multicompartment capsules [5]. Symmetric and anisotropic architecture of such multifunctional compartment particles and capsules are of interest because of their multi- and advanced functionalities.

Controllable enzyme-catalyzed reactions triggered inside a multicompartmentalized, porous calcium carbonate particles were demonstrated, and compared the dynamics of the reaction with that carried out in polyelectrolyte multilayer microcapsules [6, 7]. Subcompartmentalization was achieved by decorating a larger subcontainer with smaller subcompartments (liposomes). It was found that porosity, ionic strength, and particle concentration are critical factors controlling the adsorption of nanocontainers and liposomes onto the larger inner core of containers. Such system allows the simultaneously encapsulate of small and large molecules in the same particle or capsule with following a specific biochemical reaction in defined volume corresponds to the inner container.

Anisotropic particles and capsules produced by embedding and partially masking larger containers into soft, biocompatible PLL/HA polymeric films were constructed [8]. This step is followed by adsorption of smaller containers from the top onto the unmasked surface of larger containers. Flipping the films upside-down and adding a solution of NaOH at high pH allows

extraction of anisotropic constructs by loosening their interaction with films; also, this approach minimizes potential aggregation. This approach is versatile, applicable to a multitude of particles and templates of various sizes and allows for diverse functionalization. Various anisotropic structures can be obtained by embedding capsules or particles into polymeric films and by their further functionalization with particles and/or capsules.

We expect that such symmetric and anisotropic structures will relevant opportunities for diverse biomedical applications as they can be loaded with different bio-molecules and used as reactors for enzyme-catalyzed reactions, mechano-biology, biomedicine sensors and other applications. On the other hand, functionalization of films with capsules and control over their interaction is of interest for coatings as well as substrates for cellular cultures.

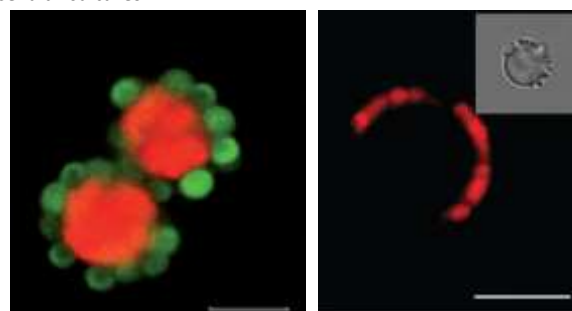


Figure. 1. Concentric (left-hand) and anisotropic (right-hand) multicompartment particles. The scale bars in the images correspond to 4  $\mu\text{m}$ .

## References

1. A. G. Skirtach and O. Kreft, Stimuli-Sensitive Nanotechnology for Drug Delivery, Springer, 2009, p. 545-578.
2. R. Palankar, A. G. Skirtach, et al. // *Small* 2009, 5, 2168-2176.
3. B.G. De Geest, S. De Koker, et al. // *Soft Matter* 2009, 5, 282-291.
4. M. Delcea, S. Schmidt, et al. // *Small* 2010, 6, 2858-2862.
5. O. Kreft, M. Prevot, H. et al. // *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, 46, 5605-5608.
6. Yashchenok, A.M., Delcea, et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49 (44), 8116-8120.
7. M. Delcea, A. Yashchenok, et al. // *Macromol. Biosci.*, 2010, 10, 465-474.
8. Delcea, M., Madaboosi N., et al. // *Chem Comm.* 2011, 47, 2098-2100.



## 052 CONSTRUCTION OF VIRUS-LIKE NANOPARTICLES BASED ON THE CORE PROTEIN OF HEPATITIS B VIRUS AND M2 PROTEIN OF INFLUENZA VIRUS

[Blokhtina E.A.](#), [Kuprianov V.V.](#)

Centre "Bioengineering" of the Russian Academy of Sciences 117312, Moscow, Prospect 60-letia Oktyabrya, 7, building 1. +7(495) 135-73-19  
Blohina-lena87@mail.ru

Virus-like particles formed by the nuclear antigen of hepatitis B virus (HBc) are among the most striking examples of natural nanoparticles. Their ability to increase immunogenicity of peptide presented on the surface of the particles may be explored for development of new vaccines, including ones against influenza.

Most of the present day recombinant influenza vaccines are based on highly immunogenic surface proteins, - hemagglutinin and neuraminidase. However, the high variability of these targets requires development of new vaccines against newly arising influenza strains.

A promising alternative for development of "universal" strain-independent vaccine is the use of conservative membrane protein M2. We developed a new approach for construction of virus-like particles presenting the extracellular domain of the M2 protein (M2e) based on non-covalent interactions of M2e and the surface-exposed immunodominant loop of HBc.

For this purpose, we constructed recombinant gene encoding hybrid protein consisting of three copies of M2e and HBc-binding peptide. The hybrid protein and HBc were expressed in *E. coli* cells. Methods for purification of virus-like particles presenting influenza M2e peptides on the surface were developed. The presence of nanoparticles with typical HBc-like structure was confirmed by electron microscopy. Animal experiments performed at Research Institute of Influenza confirmed the high immunogenicity of purified virus-like particles, and showed that immunisation of mice with these particles provides protection against the lethal influenza challenge. This work was supported by FP7 project PLAPROVA.

## L53 NANOTECHNOLOGIES IN REGENERATIVE MEDICINE

[Tkachuk V.A.](#)

Faculty of Basic Medicine, Lomonosov Moscow State University, Lomonosov ave, 35/1, Moscow, Russia, 119192  
tkachuk@fbm.msu.ru

In the last decade successfully developing a new branch of medicine - regenerative medicine, which aims to repair and regenerate damaged organs and tissues, as well as in restoring lost body functions. The main tool for the regenerative medicine is a gene and cell therapy. Traditional medicine in case of therapy generally applies drugs which are inhibitors of enzymes, receptor antagonists or ion channels blockers. Thereunder, modern pharmacological agents affect only cells functions but not the

morphogenesis or regeneration of tissue. In addition, pharmacological agents commonly affect their targets systematically, which are in many organs and tissues throughout the human body. Currently, there are known the structures of human genes, and many of these genes are known for their function. The locally injection of genes into the surrounding group of cells makes possible to point to the direct site of transfection, and through the proteins and peptides, produced after genes transfection, maintain their expression for a long time (weeks, months).

Morphogenesis and tissue regeneration depends on growth factors, cytokines, chemokines, and therefore the local secretion of these substances may stimulate (or inhibit in some cases) the processes of regeneration in damaged tissues. The report will review the mechanisms of target delivery of therapeutic genes using viral vectors, dendrimers, plasmids, liposomes and other containers. Another effective method for restoring functions of organs and tissue regeneration is cell-based therapy using stem or progenitor cells which should be injected into the damaged area. The report will focus on methods of identification, isolation, cultivating and expansion of these cells.

There are convenient model to assess the biological activity of stem cells and tissue engineering products (matrix, gels, materials with nano-and microcell, etc.). Recent experience has shown that the biological effects of stem cells can be realized through their endocrine function, i.e. through the secretion of growth factors, cytokines, matrix metalloproteinases, etc. The report will be considered promising areas of stem cell secretion products to stimulate the endogenous regenerative processes in the human body.

## L54 APPLICATION OF NANOPARTICLES IN MEDICAL DIAGNOSTICS FOR THE DETECTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

[Dzantiev B.B.](#)

Bakh Institute of Biochemistry Russian Acad. Sci., Moscow, Leninsky prospect 33  
dzantiev@inbi.ras.ru

Main trends in the development of systems for detection of biologically active compounds applied in medical diagnostics are determined by the need to increase sensitivity and shorten the analysis carried out both in stationary and in out-of-lab conditions. In this regard, along with miniaturization and automation of analytical systems, novel solutions for generation and recording the analytical signal as well as for simultaneous detection of different compounds in microsamples (multiparametric assay) are searched intensively. The most actively used today in medical practice traditional bioanalytical methods (enzyme-linked immunoassay etc.) have a number of theoretical and methodological limitations to increase their speed while maintaining high sensitivity. The report examines the use of nanomaterials from different classes to extend possibilities of bio- and immunochemical analytical systems.

The factors influencing limits of detection for different analytical systems are considered in the report, as well as





application of synthetic receptors for high affinity binding of target compounds and possibilities of sorbents with high surface area as concentrating tools. Different types of homogeneous-heterogeneous assays are compared, which combine the concentration of target compounds from large volumes with subsequent generation of a signal on a limited surface. Research and commercial developments of magnetic affine sorbents are presented; their effectiveness in combination with different systems of detection is estimated. Examples of cascades for signal amplification with the use of nanoparticles are given and supplemented by analysis of record-high sensitivities for different bioanalytical systems.

The features of decisions in highly sensitive optical or electrochemical detection of nanosized labels and its use for analytical purposes are described. Properties of nanosized labels from different chemical classes (colloidal particles of gold, silver, iron, carbon nanoparticles, quantum dots, organic polymeric dyes, etc) in immunoassays with optical detection are compared. Possibilities of nanosized labels application in bio- and immunoassays on membrane carriers with increasing their sensitivity, rapidity and productivity are described. Signal enhancement examples in membrane assays via nanoparticles are given. Main diagnostic problems solving nowadays with the use of nanosized labels are considered as well as perspectives of different types of test-systems.

Examples of single molecules or single cells detection in biosamples are given that are based on nanoparticles use to generate reliably detected signals. Analytical capabilities of atomic force microscopy with the use of antibody-containing sounds are characterized.

Promising ways of bioassay development on the basis of nanoparticles application for further improvement of methods for medical diagnostics are finally considered.

## L55 ANTICANCER DRUG INFLUENCE ON TUBULIN NANOTUBE DYNAMICS

[G.Th.Guria<sup>1</sup>](#), [E. A.Katrukha<sup>2</sup>](#)

<sup>1</sup>National Research Center for Hematology, Russia, Moscow, 125167, Novyi Zykovskii proezd 4

<sup>2</sup>Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow region, 141700

Recent progress in anticancer therapy dealt in part with an improvement of the so called block therapy. Being rather aggressive block therapy implies combinations up to 10 drugs in one block. Among modern drugs used in block therapy there are some dealing with tubulin nanotube dynamic reorganization. Principles of drug-nanotube interaction are widely discussed. An effective selection of “lucky” drug combinations are of great importance. Basing on the previously established tubulin-state diagram authors formulate rules for effective cytostatic drug combinations selection.

## L56 MACROPHAGES AS TROJAN HORSES FOR BRAIN DELIVERY OF REDOX ENZYMES

[Elena V. Batrakova<sup>1,2</sup>](#), [Matthew Haney<sup>1,2</sup>](#), [Yuling Zhao<sup>1,2</sup>](#), [Poornima Suresh<sup>1,2</sup>](#), [Anna M. Brynskikh<sup>1,2</sup>](#), [R. Lee Mosley<sup>3,4</sup>](#), [N.L. Klyachko<sup>5,6</sup>](#), [Alexander V. Kabanov<sup>1,2</sup>](#), [Howard E. Gendelman<sup>3,4</sup>](#)

<sup>1</sup>Center for Drug Delivery and Nanomedicine

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Sciences

<sup>3</sup>Center for Neurovirology and Neurodegenerative Disorders <sup>4</sup>Department of Pharmacology and Experimental Neuroscience, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, USA

<sup>5</sup>Department of Chemical Enzymology, Faculty of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; and <sup>6</sup>Department of Chemistry, M.V. Lomonosov State University, Moscow, Russia

Parkinson’s disease (PD), age-related and one of the most common neurological disorders, is accompanied by inflammatory process within substantia nigra pars compacta (SNpc). To reduce neuroinflammation and prevent neuronal death, cell-mediated delivery system of an antioxidant enzyme, catalase, loaded into bone marrow derived monocytes (BMM) was developed. To preclude enzyme degradation inside cell-carriers, catalase was coupled with a synthetic polyelectrolyte of opposite charge forming a polyion complex micelle, nanozyme. Transport of nanozyme loaded into BMM to SNpc in an animal model of PD was demonstrated by Image Visualization and Infrared Spectroscopy (IVIS). Therapeutic effect of nanozyme loaded into BMM in MPTP intoxicated mice was manifested in decreased inflammation in SNpc, in particular, microglia activation (two-fold reduction in CD11b levels). Furthermore, the neuroprotective effect of nanozyme formulation was observed using immunohistochemistry by staining TH-positive dopaminergic neurons. Finally, protection of dopaminergic neurons in PD mouse model upon administration by nanozyme-loaded BMM was confirmed by MRSI in MPTP-intoxicated mice; no decrease of levels of the brain neuronal metabolite N-acetyl aspartate (NAA) in the SNpc and stratum were observed in MPTP-intoxicated mice treated with nanozyme-loaded BMM. It suggests that nanozyme-loaded monocytes can be used as alternative therapeutic formulation for treatment of neuroinflammation-associated pathologies, particularly in PD.



## 057 THERMO PHYSICAL ASPECTS OF LASER HEATING OF BIOFUNCTIONAL NANOPARTICLES IN BIOTISSUES

Omelchenko A.I.<sup>1</sup>, Sobol E.N.<sup>1</sup>, Pavlova S.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute on Laser and Information technologies

RAS, 2 Pioneerskaya, Troitsk, Russia 142190

alexio@kmail.ru

<sup>2</sup>Ugric State University, 16 Chekhova,

Khanty-Mansiysk, Ugra, Russia 628012

Pavlova\_SS@mail.ru

In connection with the opened wide prospects of biofunctional nanoparticles use in laser medical applications, it is occurred a number of unsolved problems of interaction of laser radiation, nanoparticles and biotissues. First of all, it is problem of targeted drug delivery by nanoparicals and nano-sized carriers in biotissues with low permeability (cartilage, bone, and cornea). At the same delivery problems for nanoparticles in viscoelastic tissues without blood vessels, it is occurred number of problems connected with nanoparticles low conductivity in thin capillary network and problem of nanoparticals remove from human body accumulated it in kidney and liver.

Beside that, there is the problem of nanoparticles long-term stability in human body at the physiological conditions of aqueous solution (coagulation, agglomeration and sedimentation).

Problem of thermo stability of photo absorbing nanoparticles at laser heating (laser hyperthermia and thermotherapy) related to unsolved problem, as well.

In cases of magnetic nanoparticles of iron oxides used in laser engineering of cartilage, it is succeeded to solve the problem of controllable transport of nanoparticles in the low-permeable tissues by means of a local laser heating and non-uniformed magnetic field application [1]. There are many methods of enhanced stability of physical-chemical properties of the nano-sized drag careers by using the known biofunctional nanoparticles [2,3].

The thermo physical aspects of laser heating of nanoparticles of iron oxides and Mo-oxides bronze impregnated in cartilaginous tissue are considered in this paper. The problems of synthesis of biofunctional nanoparticles and control of stability of colloids based on these particles, as well as a photometry of its optical properties influenced on laser heating of biotissues were solved.

To evaluate photothermal efficacy of absorption of radiation of an Er- fiber laser ( $\lambda = 1.56 \mu\text{m}$ ) by the several nanoparticles and its suspension with gel we prepared the suspensions with the different concentrations of nanoparticles from 0.1 mg/ml to 10 mg/ml. Monochromatic absorption coefficients of the studied nanoparticles suspended in gel were measured using a total absorption photometry of the nanoparticles-gel suspensions (Table 1).

To determine photothermal effect of nanoparticles+gel suspension, it was applied on damaged cartilaginous surface, and this place was irradiated by repetitive-pulse laser radiation. Photothermal effects of laser heating of surface of articular cartilage covered by nanoparticles+gel suspension have been

studied with IR-thermometry (IRTIS200M thermal vision system). Cartilage surface heating curves are shown at the Fig.1.

Table 1. Absorption coefficient of the studied suspensions at the various power of laser radiation

Set of power, W	Gel		Gel + HfMoO <sub>3</sub> -1:1		Gel + Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -1:1	
	Measured power, W	$\alpha$ , cm <sup>-1</sup>	Measured power, W	$\alpha$ , cm <sup>-1</sup>	Measured power, W	$\alpha$ , cm <sup>-1</sup>
0,5	0,518	10,84	0,195	18,83	0,408	14,20
0,9	0,779	10,05	0,417	15,39	0,713	13,10

Evidently, nanoparticles of Mo-oxide bronze with higher absorption (Table 1) demonstrate a higher photothermal effect of laser radiation. Photothermal effect of nanoparticles of iron oxide is some lower, then a H<sub>0,20</sub>MoO<sub>3</sub> –bronze. Note, that the photo absorbing gels were prepared using nanoparticles of Mo-oxide bronze at the considerably low concentration (0.9 mg/ml), than iron oxide (10 mg/ml).

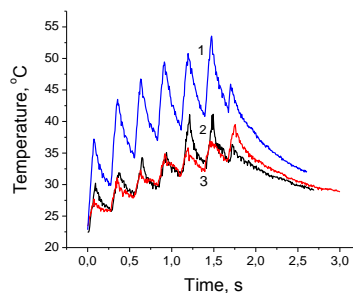


Fig.1. Heating of cartilage: 1- with nanoparticles of a H<sub>0,20</sub>MoO<sub>3</sub> – bronze; 2-with nanoparticles of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; 3-without nanoparticles.

This work was financially supported by Russian Foundation for Basic Research grants: No.10-02-90751 моб\_ст. и No.11-08-0574a.

### References

1. Nikiforova T.E., Omelchenko A.I., Sobol E.N. Encyclopedia Engenera Chimica 2009, №5, pp. 19-22 (in Russian)
2. I.Sondi, D.V.Goia, E.Matijevic J. Coll.and Interface Sci. (2003) 260, 75–81
3. N.T,K. Thanh, L.A.V. Green Nano Today (2010) 5, 213—230



**058** NANOCOMPOSITE MICROCAPSULES  
FUNCTIONALIZED BY ZINC OXIDE  
NANOPARTICLES: FABRICATION, PHYSICAL  
PROPERTIES, BIOCOMPATIBILITY, TOXICITY  
[Kolesnikova T.A.](#)<sup>1,2</sup>, [Gorin D.A.](#)<sup>1,2</sup>, [Fedorova I.A.](#)<sup>3</sup>,  
[Gusev A.A.](#)<sup>4</sup>, [Georgieva R.](#)<sup>5</sup>, [Fery A.](#)<sup>6</sup>, [Fernandes P.](#)<sup>1</sup>,  
[Shchukin D.G.](#)<sup>1</sup>, [Möhwald H.](#)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Max Planck Institute of Colloids and Interfaces,  
D14424, Potsdam, Germany

tatiana.a.kolesnikova@gmail.com

<sup>2</sup>Saratov State University, Astrakhanskaya Str. 83,  
Saratov, 410012 Russia

<sup>3</sup>Saratov State Medical University, Bolshaya  
Kazachya Str. 112, Saratov, 410026 Russia

<sup>4</sup>Tambov State University, Internacionalnaya Str.  
33, Tambov, 392000 Russia

<sup>5</sup>Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany,  
Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin

<sup>6</sup>Universität Bayreuth, Physikalische Chemie II, D-  
95440 Bayreuth, Germany

Simple methods of encapsulation and functionalization of polyelectrolyte microcapsule shells allow designing new systems with unique properties, which can be used as containers for drug delivery [1]. Ultrasonic treatment of microcapsules results in a tunable release of encapsulated drugs from capsule interior without destructive influence on the intact cells and tissues. The sensitivity of microcapsules can be drastically increased by incorporation into their shell inorganic nanoparticles working as ultrasonic sensitizers. For example, the presence of zinc oxide (ZnO) nanoparticles in the capsule shell composition provides their rapid destruction during ultrasonication when intensity of ultrasound is relatively low and comparable to the therapeutic threshold [2]. Mechanical properties of microcapsules determine their robustness, stability in time and reaction on the external influence leading to the capsule shell deformation and/or destruction. Thereby, it's very important to know correlation between mechanical properties of microcapsules and their sensitivity to the ultrasound. For microcapsules modified by ZnO nanoparticles this correlation is expressed in the increasing of their ultrasonic sensitivity with volume fraction of ZnO in the capsule shell composition. The increasing of the volume fraction of ZnO in the shell results in the decreasing both elasticity and stiffness of the capsule shell due to the change in the correlation of volume fraction of polymer and inorganic phase [2]. Incubation of ZnO-composite microcapsules within the medium, which properties are close to the physiological conditions (such as phosphate buffered saline (PBS), blood plasma, etc.), reveals minor loss in capsule ultrasonic sensitivity in comparison with water [3].

Studying the mechanism of microcapsule interaction with different biological objects (different cell lines, bacteria and microorganisms) is one of the most important issues in the microcapsule biocompatibility investigation. For example, incubation of ZnO-composite microcapsules with human blood cells doesn't provoke haemolysis, i.e. blood cell damage; thereby, these results can be the first step towards the evidence of ZnO-composite microcapsules' haemocompatibility [3]. Studying

mechanical properties of microcapsules allows preventing their undesirable damage under the external impact or due to the capsule mechanical degradation, both in vitro and in vivo. For instance, mechanical properties of ZnO-composite microcapsules determine the degree of their deformation under the activity of phagocytes extracted from the human blood, where the deformation degree increases with the volume fraction of ZnO nanoparticles in the shell [3]. In addition to that, the uptake of big capsules (with 10  $\mu\text{m}$  in diameter) by phagocytes is absent due to the limited size of targeting object (maximum 5-7  $\mu\text{m}$ ), whereas phagocytosis can be used as an effective way to utilize small fragments of microcapsule shells produced during ultrasonication [3].

Nowadays, due to the wide-spreading develop in nanomaterials, it is necessary to investigate their toxicity using various types of biological systems. Most of the works on the toxicity of nanostructured materials are focused on the investigation of cytotoxicity on various strains of mammal cells, including cancer cells. However, during the industrial production and application, a massive penetration of micro- and nanoobjects (as well as their constituent components) to the environment is certainly possible. At the same time, the toxicity of a relatively small amount of well-known chemical compounds and nanomaterials has been tested in vitro and in vivo. Thereby, it is necessary to investigate the effect of microcapsules and their shell components on living systems of various ranks (for example, hydrobionts, i.e. aquatic organisms), since the aqueous medium is the most probable place for the primary accumulation of abioogenous micro- and nanoobjects. Studying the toxicity of ZnO-composite microcapsules and their shell components on hydrobionts reveals minimal toxic effect for microcapsules, whereas the maximal toxic effect is observed for the polycation polyelectrolyte [4].

#### References

1. Inozemtseva O.A., Portnov S.A., Kolesnikova T.A., Gorin D.A., Sukhorukov G.B. // Handbook of Materials for Nanomedicine, Ed. V.P. Torchilin, Vol. 1, Ch. 3, 2010, World Scientific Pub Co., 840 p.
2. Kolesnikova T.A., Gorin D.A., Fernandes P., Kessel S., Khomutov G.B., Fery A., Shchukin D.G., Möhwald H. // Advanced Functional Materials, 2010, Vol. 20, pp. 1189-1195.
3. Kolesnikova T.A. Doctoral Thesis in Physico-Mathematical Sciences in Biophysics, Saratov, Russia, 2010.
4. Kolesnikova T.A., Fedorova I.A., Gusev A.A., Gorin D.A. // Nanotechnologies in Russia, 2011, Vol. 6, Nos. 3-4, pp. 244-255.



## 059 INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS GENERATION FOR PARKINSON DISEASE TREATMENT.

Filonenko E.S.<sup>1</sup>, Lagarkova M.A.<sup>2</sup>, Nekrasov E.N.<sup>2</sup>, Chestkov I.V.<sup>1</sup>, Grivennikov I.A.<sup>3</sup>, Illarionov S.N.<sup>4</sup>, Kiselev S.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NRC "Kurchatov Institute", Moscow, len\_soap@mail.ru

<sup>2</sup>Vavilov Institute of General Genetics, Moscow

<sup>3</sup>Institute of Molecular Genetics, Moscow

<sup>4</sup>Neurology Center, Moscow

Induced pluripotent stem cells (iPSCs) and their natural analogues embryonic stem cells (ESCs) are capable for unlimited proliferation and differentiation into any cell type. iPSCs can be generated for each particular patient and can serve as a model system for each particular disease. iPSCs generated from the patients with neurodegenerative disorders are the most convenient model for new drug screening and mechanisms of the disease study due to the limited access to the pathological neural tissues in human being. The aim of the project was to establish and characterize iPSCs from skin biopsies of Parkinson disease patients.

Skin biopsy of genetically characterized Parkinson patients was used to establish primary fibroblasts cell culture. To induce pluripotent state cells were infected with four commonly used transcription factors: Oct3/4, Sox2, c-Myc, Klf4. According to the originally developed protocol iPSC clones were generated and characterized. It was demonstrated that established iPSC lines express pluripotent stem cell markers, have normal karyotype, are able to differentiate into cell of three germinal layers, and dopaminergic neurons. Established cell line with well characterized genetic background could serve as a model for disease study and therapeutic procedures development.

## L60 BIOSENSING SYSTEMS BASED ON METAL OXIDES AND PLASMONIC NANOSTRUCTURES FOR MEDICAL AND ENVIRONMENTAL MONITORING OF NEUROTOXICANTS, ENZYMES AND BIOLOGICAL AGENTS

Ilya N. Kurochkin

Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory 1/3, Moscow, Russia  
ikur@genebee.msu.su

The efficiency of metal oxides nanoparticles and enzyme-polyelectrolytes nanofilms, deposited on carbon screen-printed electrodes (SPE), as a highly-sensitive transducer elements for biosensing platform, fabricated with "layer-by-layer" technology are described in the first part of the present report. The sensitivity of biosensor systems can be significantly improved by the inclusion in the structure of nanocomposites of different nanoparticles, using of polymer with different spatial organization and changing in cation-anion composition of the medium, as well as changing the type of solvent. The revealed analytical characteristics of the enzyme based biosensors are perspective for highly-sensitive monitoring of blood esterases,

their inhibitors and N-acetyl-D-glucosaminidase (biochemical marker for kidney disease and monitoring subclinical mastitis) in medical, biological and environmental samples.

The Raman spectroscopy as chemical analytical method has some obvious merits. The method is non-destructive, the Raman spectra are indicative of atomic oscillatory motion featuring the test chemicals with a high specificity. In 1974 M. Fleishman et al., showed that the efficiency of the Raman spectrum can be increased more than millions-fold upon adsorption of a test compound onto the surface of nanoparticles of metals. This phenomenon was termed Surface-enhanced Raman Scattering (SERS). The sensitivity level makes possible to apply the SERS for enzyme determination at one cell level. Recently, protocols for ultra-sensitive detecting *Bacillus* spores, *M. avium* subsp. *Paratuberculosis* and viruses by SERS were described. New features of immuno-SERS method are based on the use of complex plasmonic gold nanostructures. Capabilities of a new immuno-SERS approach for preclinical diagnostics of transmissible spongiform encephalopathies / prions are demonstrated in the final part of the report.

## L61 STRUCTURE AND PROPERTIES OF MEDICAL IMPLANTS BASED COMPOSITES "NANOSTRUCTURED TITANIUM - BIOCOATING"

Kolobov Yu.R.

Research-Education and Innovative Center "Nanostructured Materials and Nanotechnologies", Belgorod State University, 308015, Belgorod, Pobedy 85  
kolobov@bsu.edu.ru

The results of basic research of the structure formation regularities and the nature of physical and chemical processes in nanostructured metallic materials under real conditions of their operation (as a material of medical implants) "in vivo" are discussed in the report, that is in aggressive environment, accompanied by the saturation of hydrogen. It is known that such saturation leads to embrittlement of metallic materials on the internal interfaces, where the main ones are grain boundaries (GB).

One way to reduce the negative impact of hydrogen saturation is to increase the specific surface area of GB at the expense of grinding the grain size to the submicron level, for example by the action of severe plastic deformation (SPD). This action leads to the decrease of grain size up to submicrocrystalline (SMC) state in the range of 0.1 - 1 micron and in nanostructured (NS) state - less than 0.1 microns [1,2].

However, it has been found recently, that the action of SPD may lead to the formation of grain boundary porosity. The appearance of ultra-fast diffusion from biological fluids on the internal free surfaces (cracks and pores) as substitutional and interstitial impurities is the consequence of it. The latter include hydrogen, the accumulation of which in the pores and cracks makes them hydrogen high-pressure vessels. The consequence of it is hydrogen embrittlement at the grain boundaries. Possible ways to suppress the pore and crack formation during SPD



processing are discussed in the report. The author and colleagues have developed and patented in the RF the technologies of SPD nanostructuring using a combination of helical and longitudinal rollings [3]. The information about the serial production of rods and plates of industrial assortment of nanostructured titanium is given. Medical implants for traumatology have been made of such material and have appeared in Russian clinics since 2009.

In contrast to traumatologic implants operating in the body generally not more than a year, dental implants are intended for long-term operation (several decades) in a living organism under conditions of cyclic loading with different amplitudes. In connection with this one of the most important problems is the stability of SMC and NS states in the material from which the implant is made of. The issues of evaluation of SMC and NS states stability according to experimental studies of the kinetics leading to a weakening of the grain growth in annealing conditions without loading and under the influence of cyclic loading using the dynamo-mechanical analysis in a wide temperature range are considered in the report. Due to the fact that the actual experimental tests in the case under discussion should continue 10 years or more, the methods of computer simulation of the stability of the investigated structural states are being developed. The ways to improve the stability of nanostructures due to nanophase titanium dispersion strengthening of NS titanium are discussed.

Problems of improving the quality of the biomechanical compatibility of titanium alloys with the principle of no use harmful chemical elements for alloying for living organisms are discussed. This ability has been realized recently by creating low-modulus (with a modulus close to the corresponding for living bone tissue) nickel-free titanium-based alloys.

Modern methods of bioactive and bioinert coatings formation on metal implants are analyzed. The features of the method of micro-arc (in solutions of acids and alkalis with the addition of nanocrystalline hydroxyapatite) formation of bioactive hydroxyapatite coatings on titanium and the effect of such coatings on mechanical properties of implants of different sizes are discussed. The features of the bone tissue growth at the presence of bioactive coatings, their osteoinductive and osteoconductive properties are considered [4].

#### References:

1. Kolobov Yu.R., Valiev R.Z. et al. Grain Boundary Diffusion and Properties of Nanostructured Materials. - Cambridge International Science Publishing, 2007.- P.250 (Kolobov Yu.R., Valiev R.Z., Grabovetskaya G.P. et al. Grain Boundary Diffusion and Properties of Nanostructured Materials. – Novosibirsk: Nauka, 2001. – 232 p.)
2. Kolobov Yu. R. Nanotechnologies for the Formation of Medical Implants Based on Titanium Alloys with Bioactive Coatings // Nanotechnologies in Russia. – 2009. - Vol.4. - Nos. 11-12, P.758-775.
3. Ivanov M.B., Penkin A.V., Kolobov Yu.R. Warm helical rolling of tapered rollers as a method of severe plastic deformation // Deformaciya i razrushenie materialov. - 2010. - № 9, P. 13 - 18.
4. Kolobov Yu.R., Druchinina O.A., Ivanov M.B., etc. The formation of porous bioactive composite coatings on titanium alloys VT6 and VT16 by micro-arc oxidation // Nano- i microsistemnaya tehnika. - 2009. - № 2, P.48-53.

## 062 MATRIX FOR CELL TECHNOLOGIES FROM RESORBABLE AND NOT RESORBABLE POLYMERS

Popryadukhin P.V., Dobrovolskaya I.P, Yudin V.E.  
Institute of macromolecular compounds,  
Saint-Petersburg, Russia  
pavel-pn@mail.ru

One-two-and three-dimensional matrix for cell-based technologies are prototypes of the nervous, vascular, connective, integumentary, skeletal and other tissues. Material matrix should have biocompatibility, lack of cytotoxicity, predictable resorption in tissue. Meets these requirements chitosan - a product of the partial deacetylation of chitin natural polysaccharide.

When you create tissueengineering preparations containing cells, there is a need to not resorbable matrices, which must provide the adhesion of cells on the surface, the intense metabolic processes occurring in cell proliferation and differentiation. The material should have mechanical properties that allow to produce the necessary manipulations with the matrix. To obtain not resorbable matrix was selected alcohol-aliphatic copolyamide (SPA) - a copolymer of poly-ε-caprolactam and poligeksametilenadipinamid.

Obtained fibers, films and porous block material from chitosan and composites based on it, and nanoparticles of various shapes and sizes (montmorillonite, halloysite, chrysotile, chitin). It is shown that fibers obtained by coagulation of chitosan solution in acetic acid, characterized by a preferential orientation along the fiber axis of the filler particles and crystallites of the matrix, thereby increasing the elastic characteristics of composite fibers compared to the isotropic film samples.

Investigation of chitosan fibers resorption in vivo in the latissimus dorsal muscle of rats led to the conclusion of the

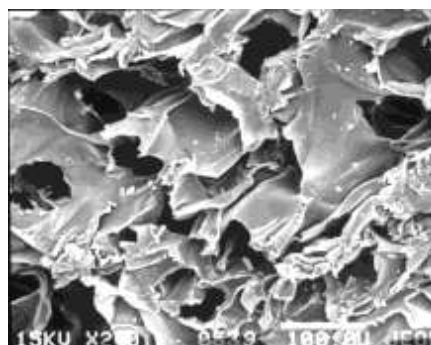


Fig. 1. Micrograph of a porous 3D matrix of chitosan containing 5 wt.% MMT



Fig. 2. Adhesion of stem cells in a matrix of nanofibers SPA





stability structure of the fibers during the first 15 days of exposure, intense and defragment the partial resorption of the fibers at 20 - 25 days and complete resorption at 30 days.

Study cytotoxicity filling in the form of nanoparticles MMT was carried out on film and block composite materials. Shown that the introduction of nanoparticles in the chitosan hydrosilicate matrix has no toxic effects on cells, does not prevent the proliferation of cells on the composite matrix.

The introduction of MMT particles in the chitosan matrix allowed us to obtain the block matrix (sponge) with a stable porous structure in aquatic environments (Fig. 1), which promotes the cultivation of stem cells in the volume of the matrix.

The method of electroforming obtained not resorbable matrix based on nanofibers SPA. The dependencies of fiber diameter SPA of the solution concentration, solvent type, electroforming conditions. Shows the good adhesion of stem cells to SPA matrices (Fig. 2).

## O63 APPLICATION OF ATOMIC FORCE MICROSCOPY FOR THE STUDY OF XENOPUS LAEVIS EMBRYOS

[Efremov Yu.M.](#), [Pukhlyakova E.A.](#), [Bagrov D.V.](#),  
[Belousov L.V.](#), [Shaitan K.V.](#)

M.V. Lomonosov Moscow State University,  
111992, Leninskie Gory, 1/73, Moscow, Russia  
[yu.efremov@gmail.com](mailto:yu.efremov@gmail.com)

Oocytes and embryos of the African clawed frog (*Xenopus laevis*) are widely used object for studying of many developmental mechanisms (Gurdon and Hopwood, 2000) because of the large embryo size and simplicity of manipulation with them. Also they are used for expression and studying of various proteins. Intensive coordinated cell movements take place during embryo development and they are not fully investigated (Keller et. al., 2000). For a better understanding of their nature it is important to establish the role of interactions between cells, between cells and extracellular matrix, and also roles of signaling pathways in cells. Various methods, including microscopy, are using for such investigations. The basic method of studying the embryo surface is scanning electron microscopy (SEM) (Tarin, 1971; Monroy et. al., 1976), however, SEM doesn't allow to work with living embryos. The aim of the given work was to experimentally confirm the possibility of research of fixed and living *Xenopus laevis* embryos with atomic force microscopy (AFM). In the given work we used AFM to confirm and add the data available in the literature about structure of the embryo surface. The special immobilization technique was developed. Embryos were placed and tightly held in the holes made in the agarose layer. Living and fixed *Xenopus laevis* embryos were investigated, the morphology of a cell surface at different stages of embryo development was compared. AFM data were compared with SEM data, both our own and taken from the literature. Movements of cell boundaries, surface changes in real time (figure 1) also were investigated on living samples. The obtained results confirm possibility of use AFM for studying of

embryos. AFM may be used as a tool to study the influence of various drugs/bioactive compounds on the embryogenesis.

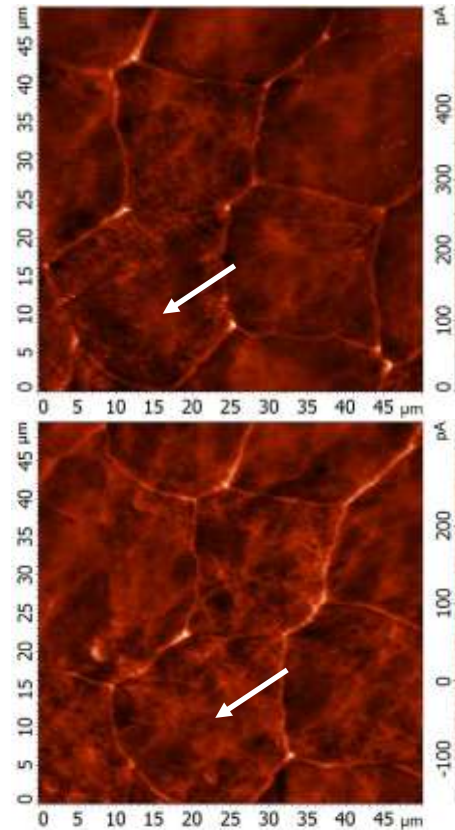


Fig. 2 Two consecutive contact error images (~5min on each scan) of living *Xenopus laevis* embryo surface (animal pole). The microvilli and cytoskeleton rearrangements are visible. Arrows indicate the area were microvilli disappeared at the second image.

This work was supported by the federal target program "Scientific and educational research personnel to innovative Russia" and Russian Fond for Fundamental Investigations (RFFI); Grant number: 05-04-48681.

### References

1. Gurdon, J.B., Hopwood, N., 2000. The introduction of *Xenopus laevis* into developmental biology: of empire, pregnancy testing and ribosomal genes. *International Journal of Developmental Biology* 44, 43-50.
2. Keller, R., Davidson, L., Edlund, A., Elul, T., Ezin, M., Shook, D., Skoglund, P., 2000. Mechanisms of convergence and extension by cell intercalation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 355, 897-906.
3. Monroy, A., Baccetti, B., Dennis-Donini, S., 1976. Morphological changes of the surface of the egg of *Xenopus laevis* in the course of development: III. Scanning electron microscopy of gastrulation. *Developmental Biology* 49, 250-259.
4. Tarin, D., 1971. Scanning electron microscopical studies of the embryonic surface during gastrulation and neurulation in *Xenopus laevis*. *Journal of Anatomy* 109, 535-545.



## L64 THE HEALTH EFFECTS OF COMBUSTION-DERIVED TO ENGINEERED NANOPARTICLES

Rodger Duffin

University of Edinburgh, The Queen's Medical Research Institute, 47 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4TJ, Scotland, UK  
rodger.duffin@ed.ac.uk

A substantial literature demonstrates that the main ultrafine particles found in ambient urban air (PM) are combustion-derived nanoparticles (CDNP) which originate from a number of sources and pose a hazard to the lungs. For CDNP, three properties appear important – surface area, organics and metals. All of these can generate free radicals and so induce oxidative stress and inflammation. Inflammation is a process involved in the diseases exhibited by the individuals susceptible to the effects of PM – development and exacerbations of airways disease and cardiovascular disease. It is therefore possible to implicate CDNP in the common adverse effects of increased PM. The adverse effects of increases in PM on the cardiovascular system are well-documented in the epidemiological literature and, as argued above, these effects are likely to be driven by the combustion-derived NP. The epidemiological findings can be explained in a number of hypotheses regarding the action of NP:

- 1) Inflammation in the lungs caused by NP causes atheromatous plaque development and destabilisation;
- 2) The inflammation in the lungs causes alteration in the clotting status or fibrinolytic balance favouring thrombogenesis;
- 3) The inflammation causes stimulation of the autonomic nervous system culminating in alterations in the heart rhythm, leading to fatal dysrhythmia;
- 4) The NP themselves or metals/organics released by the particles enter the circulation and have direct effects on the endothelium, plaques, the clotting system or the autonomic nervous system/heart rhythm. Environmental nanoparticles are accidentally produced but they provide a toxicological model for a new class of purposely 'engineered' NP arising from the nanotechnology industry, whose effects are much less understood. Bridging our toxicological knowledge between the environmental nanoparticles and the new engineered nanoparticles is a considerable challenge.

## L65 METROLOGY AND STANDARDIZATION OF NANOSCIENCE AND TECHNOLOGY IN CHINA

Xing ZHU\*

School of Physics, Peking University, 100871, Beijing, China  
National Center for Nanoscience and Technology, China, 100190, Beijing, China  
zhuxing@pku.edu.cn

\*Chairman of SAC/TC279-Technical Committee  
Nanotechnologies, Standard Administration of China

Nanotechnology has become the key research field in China. In the government strategic planning "Outline of the National Long- and Medium-Term Program for Scientific and Technological

Development of China", NANORESEARCH was listed as one of the four priority key programs in this Outline, in the recent years, about 50-100 million US\$ were invested in those programs every year. China is one of the few pioneering countries in nanoscience research. Chinese scientists have explored nanoscience and technology in areas from nanomaterials, nanodevices, and nanobiology to nano-characterization and -fabrication. China has made a number of breakthroughs in the studies on nanomaterials and related fundamental researches. Since 2007, China published about 25% of total scientific paper in the world and the number of nano-patents takes the third position in the world.

In this paper, we will report the recent progress of metrology and standardization of nanotechnology in China, taking an example of the activities at National Center for Nanoscience and Technology, China. Due to the strong demand on the standardization of nanotechnology, the National Technical Committee for Nanotechnology, Standardization Administration of China (SAC/TC 279) was established. This technical committee consists of, among others, experts in metrology, material scientists and standard administration officers. Under the strong support of Ministry of Science and Technology, SAC/TC279 has organized projects on nano-standard, reference nano-materials, metrology methods and so on. Over 50 national standards of nanotechnology have been published, and over 30 first grade and second grade reference nano-materials were approved as national reference materials.

This effort will strengthen the metrological capabilities of the research facilities in public institutions as well as manufacturing sectors in nanotechnologies. Protocols that may lead to reliable measurement techniques are being seriously discussed in order to speed up the standardization process. The issue of adapting existing standards and regulations to newly evolved nanotechnologies have been under review.

In addition to an increasing awareness in China of nanotechnology's potential technical application, concerns have been raised about the potential hazard of nanomaterials to the environment and human health. To address these concerns, some national basic research projects on biological effects, biomedical application and the development of new nano-drugs of artificially produced nanostructures was initiated, along with a number of major projects addressed for environmental and workplace safety of nanomaterials.

The Chinese scientists take active parts in ISO nanotechnology standardization activities in ISO/TC229 and ISO/TC201. One ISO nanotechnology standard will be published officially by ISO in Aug 2011, which was carried out by Chinese scientist. We will report the activities of the above mentioned topics.



## ABSTRACTS OF POSTER PRESENTATIONS

### P1 MAGNETIC BIOCOMPATIBLE IRON OXIDE NANOPARTICLES FOR MRI-DIAGNOSTICS

[Abakumov M.A.](#)<sup>1</sup>, [Sandalova T.O.](#)<sup>1</sup>, [Yusubaliyeva G.M.](#)<sup>2</sup>, [Grinenko N.F.](#)<sup>2</sup>, [Baklaushev V.P.](#)<sup>1,2</sup>, [Vishvasrao H.](#)<sup>3</sup>, [Sokolsky-Papkov M.](#)<sup>3</sup>, [Kabanov A.V.](#)<sup>3,4</sup>, [Chekhonin V.P.](#)<sup>1,2</sup>

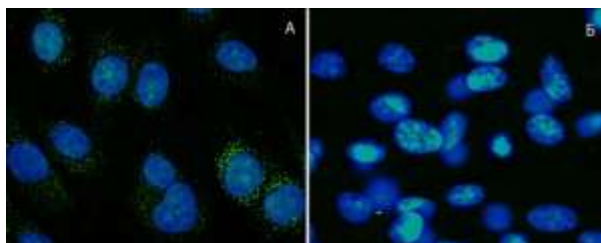
<sup>1</sup>Russian State Medical University, Chair of medical nanobiotechnology, Moscow, Russia.

<sup>2</sup>Center for Social and Forensic Psychiatry, Department of fundamental and applied neurobiology, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Center for Drug Delivery and Nanomedicine, Medical Center of University of Nebraska, Nebraska, Omaha

<sup>4</sup>Moscow State University, Department of Chemistry, Chair of Chemical enzymology, Moscow, Russia.  
abakumov1988@gmail.com

Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION) have many applications in molecular and cell biology, such as detection and separation of biological objects. High values of magnetic saturation allow using SPION as an MRI contrast for visualization of pathological process which is highly important for early tumor diagnostics. However colloidal solutions of pure iron nanoparticles are unstable, oxidized by air oxygen, therefore iron oxide  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  or  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ , which have similar magnetic properties are used. Due to low stability of colloidal iron oxide nanoparticles solution in water they are usually stabilized with coating agents for aggregation prevention. These coating agents should be stable under physiological conditions, possess low toxicity and biocompatibility. The aim of the study was to obtain stable water colloidal solution of iron oxide nanoparticles, coated with biocompatible polymers and investigate their physical and chemical properties. Synthesis of nanoparticles was made from thermally unstable metalloorganic compounds of iron in organic solvents. The size of obtained nanocrystals was determined by transmission electron microscopy and was  $12 \pm 3$  nm. As biodegradable coating agents block-copolymers of polyaspartic acid and polyglutamic acid with polyethelenglycol and bovine serum albumin were used. Size and  $\zeta$ -potential of nanoparticles were varied from 30 to 60 nm and from 25 to 45 mV respectively, depending on type of coating. MTT-assay showed no significant cytotoxicity on cell cultures at concentrations of iron up to 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . T2 relaxivity of obtained colloidal solutions was 7000  $\text{ml}/(\text{mg}/\text{s}^{-1})$ . BSA coated nanoparticles were conjugated with an antibodies to brain tumor specific antigen connexin 43. Specific interactions of vectorized nanoparticles with glioma C6 cell line was shown (Picture 1). Taken together these data confirm that biocompatible iron oxide nanoparticles, with low cytotoxicity, and high affinity to brain tumor cells suitable as an MRI contrast agent were obtained.



Picture 1. Immunofluorescent analysis of iron oxide nanoparticles conjugated with monoclonal anti-Cx43 antibodies (A) and with non-specific mouse immunoglobulin (B) on fixed glioma C6 cell line. Magnification  $\times 1000$ , oil immersion.

### P2 CATALASE NANOPARTICLES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

[Aleksashkin A.D.](#)<sup>1</sup>, [Balabushevich N.G.](#)<sup>2</sup>, [Klyachko N.L.](#)<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov MSU, Faculty of Materials Science, alhimik239@yandex.ru

<sup>2</sup>Lomonosov MSU, Department of Chemistry

Diseases of the central nervous system (CNS) accompanied by the activation of microglial cells, which leads to the release of reactive oxygen species (ROS) that damage the neurons [1]. The introduction of the antioxidant enzymes may help reduce the toxic effect of ROS. Catalase is part of the antioxidant defense system of cells. It catalyzes the oxidation of hydrogen peroxide to water and molecular oxygen. For the treatment of CNS diseases antioxidant enzymes should be resistant to proteolysis and able to overcome the blood-brain barrier. A possible solution is to modify the catalase to the subsequent intravenous injection of [2]. The most simple and cheap way of covalent cross-linking of several molecules of catalase with glutaraldehyde (GA) has been chosen [3]. The aim of this work was to obtain the active units of catalase using GA.

Optimal conditions for modification of catalase as a function of pH, the molar ratio of reagents and incubation time were established. According to the study of enzyme activity and size distribution of units optimal modification of catalase occurred for 3 days at pH 6 and the molar ratio of enzyme: GA 1:1000. Obtained catalase nanoparticles were 30 to 40 nm in size (in comparison, the size of the native catalase was about 9nm). Important, even after 3 days of incubation at pH 6.0 the loss of enzyme activity not exceeded 50%. According to gel-chromatography on Sephadex G-200 aggregates of 40 nm retained 50% of the initial activity, and aggregates of larger size lost activity. Preservation of catalase activity in  $10^{-6}\text{M}$  solution of trypsin was investigated. Whereas initial catalase lost about 80% of enzyme activity, modified catalase lost about 50% of enzyme activity after 3 h of incubation in the presence of trypsin.

Thus, active and stable to proteolysis catalase nanoparticles of 30-40 nm in size were obtained, giving perspectives to overcome the blood-brain barrier and deliver the enzyme in the CNS.

#### Literature:

1. Sun A.Y., Chen Yong-Mei // *J. Biomed. Sci.* **1998**; 5: 401-414.
2. Brynskikh A.M. et al. // *Nanomedicine (Lond)*. **2010**; 5 (3): 379-396.
3. Mishaeva RN et al // *Applied Biochemistry and Microbiology*. **2006**; 42 (4): 404-408.



### P3 SYNTHESIS OF NANOPOROUS SILICA MATERIALS AND THEIR ADSORPTION PROPERTIES IN RELATION TO MOLSODIMINE

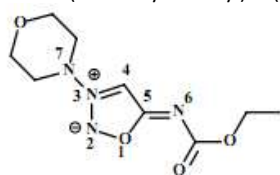
[N.A. Alyoshins](#), [E.V. Parfenyuk](#)

Institution of Russian Academy of Sciences Institute of Solution Chemistry of the RAS, Ivanovo, sazuin@mail.ru

Molsidomine is sydnonimine drug possessing anticoagulating and antiaggregative effects that is used clinically for therapy of vascular diseases. However optimal using of the drug is difficult due to some factors such as unsatisfactory pharmacokinetics, dose problem, instability to irradiation. Immobilization of bioactive molecules (in particular drugs) in inorganic matrix is one of the ways to increase their stability and improve the drug functional properties [1-4]. Nanoporous (mesoporous) silica materials are widely proposed as such matrix [1,2,4-5]. This is connected with a series of silica properties which are necessary to solve the mentioned above problems (biological and toxicological inertness, structural and thermal stability, high adsorption ability, possibility of easy surface modification and varying of particle size). That is why mesoporous silica was chosen for immobilization of molsidomine.

The present study is the first stage of development of delivery nanosystem for molsidomine. At this stage it is necessary to elucidate the silica materials which are able efficiently to bind the drug. For this purpose unmodified mesoporous silica was synthesized by sol gel method.

Molsidomine (N-ethoxycarbonyl)-3-(4-morpholinisidnonimine)



containing plane heterocycle is mesoionic compound with aromatic properties. Therefore mesoporous silica material modified phenyl groups was also synthesized by co-condensation of tetraethoxysilane with 3-phenyltrimethoxysilane using glucose as template and without the template. Introduction of the functional groups on the silica surface was confirmed by FTIR spectroscopy and element analysis method. Surface physical parameters of the synthesized materials were determined on the basis of  $N_2$  adsorption/desorption method.

Immobilization of molsidomine onto surfaces of the unmodified and the phenylmodified silica was carried out by adsorption of the drug from solution (pH 7.4). Amount of adsorbed drug was determined as difference between its content in solution before and after adsorption using UV-spectroscopy. Comparison of the obtained adsorption isotherms allows to make conclusion about adsorption ability of the synthesized materials in relation to molsidomine. Nature of interactions responsible for the adsorption of molsidomine as well as perspective of application of the synthesized materials as carriers for molsidomine is discussed.

1. T. López,, P. Quintana, J.M.Martínez, D. Esquivel. J. Non-Crystal. Solids, 2007,353,987–989
2. Y.Zhu, J. Shi. Micropor. Mesopor. Mater. 2007, 103, 243–249
3. M.M.M. Elnashar. J. Biomater. Nanobiotech., 2010, 1, 61-76
4. M. Kilpeläinen, J. Mönkäre, J. Riikonen, M. Vlasova et al. J. Control. Release, 2010, 148, e21-e56
5. B. G. Trewyn, S. Giri, I. I. Slowing and V. S.-Y. Lin. Chem. Commun., 2007, 3236-3245

### P4 FUNCTIONALITY OF A NOVEL FUSE PROTEIN SURFACTANT C—INTERFERON- $\gamma$ IN LIPOSOMES

[Antipova N.V.](#), [Kuznetsova N.R.](#), [Boldyrev I.A.](#), [Shakhparonov M.I.](#), and [Zavalova L.L.](#)

Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, 16/10, 117997, nadine.antipova@gmail.com

Interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) is a pluripotential immunomodulator exhibiting antitumor and antiinfection activity as well. Today, a single formulation approved for clinical use is IFN $\gamma$  for injections used in the treatment of chronic granulomatosis. Efficient and highly desirable therapeutic application of IFN $\gamma$  is limited by its high hydrophilicity resulting in low bioavailability of the protein.

Earlier, we used a genetic construct consisting of parts of the genes coding for IFN $\gamma$  and surfactant C protein (SpC) to produce a recombinant IFN-SpC fuse protein. The notable  $\alpha$ -helix of the SpC part of the chimeric protein comprises 10 valine residues. In order to confirm that IFN $\gamma$  preserves its activity within the fuse protein while SpC moiety is enough to anchor the protein molecule in the hydrophobic membrane, liposomes (L) loaded with IFN-SpC were prepared (Fig. 1)

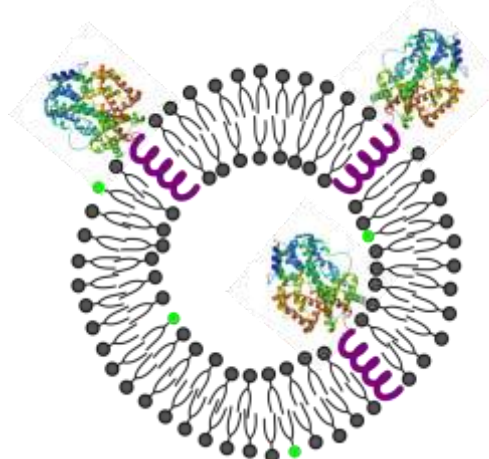


Fig. 1. Scheme of a liposome loaded with the fuse protein in the lipid bilayer: hydrophobic SpC fragment spans the membrane while hydrophilic IFN $\gamma$  is exposed toward the aqueous phase.

Protein hydrophobization together with encapsulation into a nano-size carrier is to promote the protein penetration from the airway surface through the surfactant layer down to the immune cells residing in the epithelium.

The efficiency of the fuse protein incorporation into liposomal membrane was studied using model fluorescently labeled liposomes ~100 nm in diameter. Liposomes were prepared from egg phosphatidylcholine (PC)—BODIPY-PC, 9.99 : 0.01 (1 mg/mL total lipid) by standard extrusion technique. In brief, lipid film was obtained from chloroform solutions of the lipids hydrated with PBS. The resulting suspension was subjected to 6 freezing/thawing cycles ( $N_2$  liq/+40 $^{\circ}C$ ) and then extruded through 100-nm pore membrane filters using an Avanti Mini extruder (Avanti Polar Lipids Inc, the US). IFN-SpC (2 nmol) was added (a) at the stage of lipid film hydration or (b) to the freshly prepared liposomes (2-h co-incubation at 37 $^{\circ}C$ ). The resulting IFN-SpC-L suspensions were fractionated by gel chromatography on a sephadex G-75 column. Liposome elution was monitored by BODIPY-PC fluorescence while IFN-SpC content in fractions was determined by Trp fluorescence as well as with Lowry procedure.





The fuse protein was shown to incorporate completely into the liposomal membrane (Fig.2).

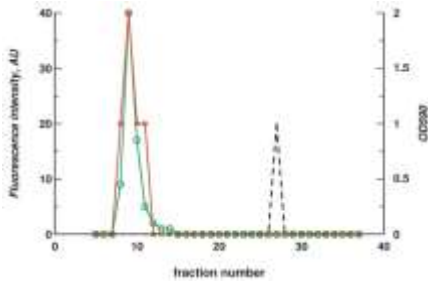


Fig. 2. Gel chromatography of the model liposomes. Red line — IFN-SpC-L sample, protein detection according to Lowry, green line — BODIPY-PC, fluorescence detection ( $\lambda_{ex}$  480 nm,  $\lambda_{em}$  505 nm), black dashed line — free IFN-SpC protein, Lowry detection

Native structure of IFN $\gamma$  fragment was confirmed in an ELISA assay performed with polyclonal antibodies against full-size human IFN $\gamma$  in Pierce HisGrab copper-covered plates (Thermo Scientific). Both IFN-SpC and IFN-SpC-L samples bound the antibodies evidencing that IFN $\gamma$  fragment of the fuse protein is exposed on the surface of liposomes and capable to exert its biological activity.

Therefore, liposomal IFN-SpC fuse protein is a feasible pharmaceutical formulation.

## P5 BIOCOMPATIBLE POLYMER COMPOSITES BASED ON ULTRAHIGH MOLECULAR WEIGHT POLYETHYLENE.

[A.A Baranov<sup>1\\*</sup>](#), [F.S. Senatov](#), [S.D. Kaloshkin](#), [V.V.](#)

[Tcherdyntsev](#), [D.V. Kuznetsov](#),

[D.S. Manyakina](#), [V.D. Danilov<sup>2</sup>](#)

<sup>1</sup>National University of Science and Technology «MISIS», 119049, Moscow, B-49, Leninsky prospect, 4.

<sup>2</sup>A.A. Blagonravov Mechanical Engineering Institute RAS, Moscow

\*alexsoft17@mail.ru

Modern biocompatible materials, used in acetabular cups for hip-joint implants, must have high impact strength, wear-resistance and corrosion resistance. Ultrahigh molecular weight polyethylene (UHMWPE) is used in joint replacement prostheses because of its excellent properties of bio-compatibility, chemical stability, and low friction coefficient. For better properties UHMWPE can be filled with inorganic particles. According to this fact ultrafine and nanopowders are of special interest.

UHMWPE powder (2 million g/mol) was used as a polymer matrix. As a reinforcing phase was used nano-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> particles. The first stage of the process of polymer composite obtaining was mechanoactivation of UHMWPE powder and alumina in different ratios. Optimal milling time was defined according to required morphology of alumina particles. The next stage was thermo-pressing of obtained mixed powder. Obtained composites were investigated using scanning electron microscopy, X-ray diffraction analysis and IR-spectroscopy analysis. Influence of concentration and form of alumina on physical-mechanical (impact and tensile strength) and tribological (friction coefficient and wear) properties of compacted samples were investigated.

Increasing of ultimate stress limit and modulus of elongation was achieved by filling UHMWPE with alumina particles. Reinforcing of the alumina-filled composite after mechanical activation is due to bonding on UHMWPE-alumina particles

interface. Destruction of UHMWPE and other amorphous-crystalline polymers is realized by spreading microcracks. Ceramic particles stop this spreading, that brings about increasing extension strain. Due to this fact impact elasticity increases.

Medical and toxicological research with test animals show, that haemolysis intensity, organ-somatal coefficient and cytotoxicity are normal.

As a result of the investigation it was shown that UHMWPE-based composites filled by ceramic particles with better physical-mechanical properties can be obtained by mechanical activation and thermopressing, and can be used as a biocompatible material for acetabular cups.

## References

1. Андреева И.Н., Веселовская Е.В., Наливайко Е.И., Печенкин А.Д., Бухгалтер В.И., Поляков А.В. и др. Сверхвысокомолекулярный полиэтилен высокой плотности. - Л.: Химия, 1982. - 80 с.
2. Панин С.В., Панин В.Е., Овечкин Б.Б., Матренин С.В., Степанова И.В., Кондратюк А.А., Коваль Е.О. Влияние наноструктурных наполнителей на структуру и свойства газопламенных покрытий на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена. Физическая мезомеханика. 2006. -Т. 9. Специальный выпуск. С. 141-144
3. Калошкин С.Д., Чердынцев В.В., Сударчиков В.А., Дорофеев А.А., Данилов В.Д., Мочкина И.В., Юрьева Н.В. Свойства механоактивированного композита на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена, наполненного бронзовой пудрой / *Материаловедение*. 2008. № 11. С. 20-26.
4. Максимкин А. В., Калошкин С. Д., Чердынцев В. В., Ергин К. С. Влияние механоактивационной обработки на фазовый состав и механические свойства сверхвысокомолекулярного полиэтилена // *Деформация и разрушение материалов*. 2010. № 12. С. 10–14.
5. Ф.С. Сенатов, С.Д. Калошкин, В.В. Чердынцев, Д.В. Кузнецов "Исследование физико-механических свойств композиционного материала на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена, наполненного керамическими частицами" // *Деформация и разрушение материалов*. 2011. №3. С.33-39

## P6 PRODUCTION OF INCAPSULATED NANOMATERIALS BY SPRAY-PYROLYSIS

[Belosludtsev A.P.](#), [Lysov D.V.](#), [Yudin A.G.](#)

National University of Science and Technology "MISIS", 119049, Moscow, Leninsky pr. 4; E-mail: student2512@rambler.ru

Important task for medical applications is to synthesize particles with specified sizes and the required shape. These parameters determine many properties of the material. Despite the large arsenal of drugs used in medicine, one of the biggest problems is their direct delivery to increase the efficiency of treatment. By using a spray-pyrolysis particles of different morphology (spherical, toroidal, porous, hollow and encapsulated) can be produced which can serve as carriers of drugs. Introduction of new approaches of targeted delivery will improve the quality of life for patients and increase efficiency.





The main advantages of this technology (method of ultrasonic aerosol pyrolysis of solutions of organic salts) are possibility to produce non-aggregated nanopowders in one stage, high efficiency and high quality of nanomaterials. In this work an experimental setup and synthesized nanopowders of oxides of nickel and aluminum oxides were created. These materials were tested by means of X-ray diffraction, electron microscopy, thermogravimetry, and low-temperature nitrogen adsorption. It is possible to regulate properties of produced nano-oxides, and to synthesize complex multicomponent oxide systems. By changing the parameters of the experiment we can adjust the size and thickness of the walls of received capsules. For example, hollow particles can be used for drug delivery. While spherical dense particles, which can be obtained by the same method by changing the number of parameters, serve as an excellent filler, reinforcing materials for implants.

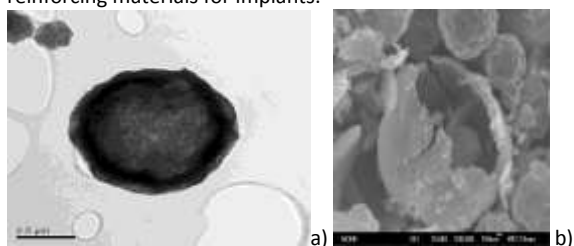


Fig 1. Image of hollow particle NiO TEM (a), SEM (b)

## P7 MOLECULAR DYNAMICS STUDY OF THE INTERACTION OF FULLERENE AND ITS DERIVATIVE WITH BIOLOGICAL MEMBRANES

[Bozdaganyan M.Ye.](#), [Shaitan A.K.](#), [Shaitan K.V.](#)  
Lomonosov Moscow State University,  
Faculty of Biology,  
119991, Moscow, Leninskie Gory 1, building 73,  
[marine@bozdaganyan.com](mailto:marine@bozdaganyan.com)

Nanobiosafety is a new trend in nanotechnology. Studying of the interaction with organisms, identification of safe doses and the prediction of properties of nanoparticles are the problems of nanobiosafety. Fullerenes are widely used now in the production of new materials and drugs, and show high level of the cytotoxicity. However, the mechanisms by which these nanoparticles penetrate cells, are not clear yet.

In this work the classical methods of computer simulation were used to study the interaction between the fullerene and its derivative with biological membranes of pro- and eukaryotic cells.

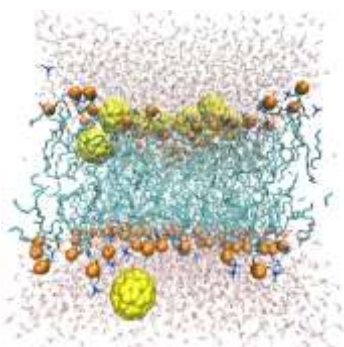


Figure 1. The penetration of the fullerene cluster in the membrane

The equilibrium dynamics of penetration and accumulation of the fullerenes in lipid bilayers were studied. Fullerene has a greater tendency to accumulate in the eukaryotic membrane, rather than in the membrane of prokaryotes. After the penetration of the fullerene in the membrane "micropore", formed by the heads of lipids, has a lifetime of about 20 ps. Inside of the eukaryotic membrane, the fullerene is located at a distance of about 1 nm from the center of the membrane. In an aqueous environment around the threemalonatefullerene hydrate shell of about 40 water molecules is formed, it prevents its penetration into the membrane.

## P18 COVALENT FUNCTIONALIZATION OF THE SURFACE IRON-CARBON NANOPARTICLES

[Byzov I.V.](#)<sup>1</sup>, [Yermakov A.Ye.](#)<sup>1</sup>, [Uimin M.A.](#)<sup>1</sup>, [Mysik A.A.](#)<sup>1</sup>, [Pogiba D.A.](#)<sup>2</sup>, [Minin A.S.](#)<sup>3</sup>, [Filimonov V.D.](#)<sup>4</sup>, [Postnikov P.S.](#)<sup>4</sup>, [Trusova M.E.](#)<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Institute of Metal Physics of Ural Branch of RAS, 620990, Ekaterinburg, 18 S.Kovalevskaya st.,

<sup>2</sup>Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg

<sup>3</sup>Ural State Medical Academy, Ekaterinburg

<sup>4</sup>National Polytechnical University, Tomsk

e-mail: [byzov@imp.uran.ru](mailto:byzov@imp.uran.ru)

Physical and chemical properties of dispersed systems strongly depend from the kind of functional groups are being on the surface, that's why the development of drugs based on nanoparticles takes the effective methods of surface functionalization. The greatest interest is the so-called covalent functionalization providing the strongest bond with the surface functional groups. Typically, in each case the separate methods are adapted or developed taking into account the specific properties of the given nanomaterial.

In our work we have used the iron nanoparticles encapsulated in carbon (Fe@C) obtained by gas-phase method [1]. The most common and affordable method of surface functionalization of nanomaterials is an oxidative etching in nitric acid or in its mixtures with sulfuric acid as a result of this treatment the surface carboxyl group are formed [2]. In the process of research it was shown that such procedure in this case is inadmissible because of the low yield of the final product. Besides one cannot be applied the techniques related to the oxidation in the gas phase due to uncontrolled processes that can lead to spontaneous combustion.

To our opinion the most promising way for further development could be a method based on the functionalization of the surface during the decomposition arildiazonium compounds [3-4].

For functionalization of the surface by the amino and carboxy-groups the p-nitroaniline and p-aminobenzoic acid have been used respectively. In the case of p-nitroaniline the obtained nanocomposite was further subjected to recovering aimed to convert nitro groups into amino groups. Before the functionalization of surface stage, the aromatic amine derivative was subjected to diazotization quantitatively at low temperature (not above 5 °C). After that, the Fe@C nanoparticles put in the system which was subjected to heating and ultrasonic treatment for at least 15 minutes. Further the stage of purification and isolation of functionalized nanocomposite are performed. The results of surface studies by infrared spectroscopy are in good agreement with published data.

Thus, the proposed scheme is much more effective since it excludes, for instance, the stages of allocation arildiazonium salts and allowing controlling the completeness of the diazotization processes.

*We are acknowledged to RFBR for financial support (Grant No 10-02-00323a).*



## References

1. E. Ermakov, M. A. Uimin, et al., The Synthesis, Structure, and Properties of Carbon-Containing Nanocomposites Based on Nickel, Palladium, and Iron. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2009, Vol. 83, No. 7, pp. 1187–1193.
2. Arthur Taylor, et al., Functionalization of carbon encapsulated iron nanoparticles. *J Nanopart Res* (2010) 12:513–519.
3. Robert N. Grass, Evagelos K. Athanassiou, and Wendelin J. Stark, Covalently Functionalized Cobalt Nanoparticles as a Platform for Magnetic Separations in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4909–4912.
4. P. S. Postnikov, M. E. Trusova, T. A. Fedushchak, M. A. Uimin, A. E. Ermakov, V. D. Filimonov. Aryldiazonium Tosylates as New Efficient Agents for Covalent Grafting of Aromatic Groups on Carbon Coatings of Metal Nanoparticles. *Nanotechnologies in Russia*, 2010, Vol. 5, Nos. 7–8, pp. 446–449.

## P9 PEROXIDASE-INDUCED BIODEGRADATION OF SINGLE-WALLED CARBON NANOTUBES: HYPOCHLORITE IS A MAJOR OXIDANT CAPABLE OF IN VIVO DEGRADATION OF NANOTUBES

[Vlasova I.I.](#), [Vakhrusheva T.V.](#), [Gusev A.A.](#), [Sokolov A.V.](#), [Kostevich V.A.](#), [Gusev S.A.](#)

Research Institute for Physico-Chemical Medicine, FMBA, Moscow, ul. M. Pirogovskaya 1a, [irina.vlasova@yahoo.com](mailto:irina.vlasova@yahoo.com)

Single-walled carbon nanotubes (SWNTs) are very promising in medical applications such as targeted delivery of medicines and cancer therapy. Hence, studies on biocompatibility of SWNTs, mechanisms for their biodegradation and elimination from the body are of great importance and must precede medical uses. It was shown previously that myeloperoxidase (MPO), an enzyme that is secreted by activated neutrophils and plays an important role in the non-specific immune response, can efficiently break down SWNTs in the model system containing isolated MPO and in neutrophil suspension [Kagan *et al.* *Nat. Nanotechnol.* 2010]. In the present work, we compared various MPO-derived oxidants in respect of their ability to degrade SWNTs as well as we studied the effect of SWNTs on neutrophils. Two types of SWNTs – carboxylated SWNT and SWNT covalently functionalized with polyethylene glycol – were used. The pattern of their biodegradation and effects on neutrophils appeared to be alike.

To elucidate the potential of each oxidant, we employed different peroxidases, namely, horseradish peroxidase (HRP), MPO, lactoperoxidase (LPO), and hemoglobin, under different experimental conditions. MPO and LPO can, in addition to peroxidase activity, synthesize hypochlorites. Hemoglobin, a heme-containing protein, can exhibit peroxidase activity, but it is easily autooxidized and loses heme in the presence of hydrogen peroxide. Our study showed that peroxidases caused no significant degradation of SWNTs. Thus, neither active intermediate forms of peroxidase nor free radicals formed in the peroxidase cycle can act as efficient oxidizers of SWNTs. On the contrary, hypochlorites, whether enzymatically produced or added as reagents, were high effective in oxidizing SWNTs. Thus, the ability of MPO to synthesize hypochlorite and the ability of LPO to synthesize hypobromite make for higher efficacy of these enzymes in biodegrading SWNTs. Degradation of SWNTs was also shown to proceed in the model system containing isolated hemoglobin, apparently due to reactive oxygen species formed in the reactions with the participation of free heme or free ferrous/ferric ions, which are generated as a result of

hemoglobin autooxidation. However, the presence of antioxidant systems will prevent the appearance of free heme and free iron ions *in vivo* in the amount needed to degrade resistant structures such as SWNTs. In line with this assumption, no degradation of SWNTs was observed in the presence of diluted blood plasma (15 vol %), when hemoglobin and hydrogen peroxide were added repeatedly even at high concentrations.

Neutrophils are blood cells that play a key role in the defense against alien agents and are the major source for MPO and, hence, for hypochlorite at sites of inflammation. SWNTs by themselves caused no significant neutrophil activation as evidenced by a low level of hypochlorite measured in the cell suspension upon incubation with SWNTs. However, neutrophil activation with opsonized zymosan, a phagocytic stimulus, was enhanced in the presence of SWNTs, the effect being dose-dependent. When SWNTs enter the blood, they may interact with proteins and cells. We performed a morphological study of cells in the whole-blood samples supplemented with SWNTs at doses comparable to those used in *in vivo* experiments. The results showed that SWNTs caused morpho-functional modifications of neutrophils and, to a lesser extent, of monocytes in a dose-dependent manner. Red blood cells were not affected. Morphological changes typical of activated neutrophils were already observed after 1 h of incubation of blood with SWNTs. After 3 h, such changes were present in 25–40 % of neutrophils. Based on our results, we suggest that MPO-mediated biodegradation of carbon nanotubes could occur at sites of inflammation and inside phagosomes, i.e. in such places where high levels of MPO (0.5–2 mM), active NADPH-oxidase and acidic pH can give high and stable concentrations of hypochlorite. In our experiments, hypochlorite added at high concentrations to SWNTs was shown to cause a significant decrease of nanotube amount and lengths even in the presence of diluted blood plasma.

Thus, our studies demonstrate that hypochlorite is a main oxidant that is capable to modify and degrade carbon nanotubes *in vivo*.

The work was supported by the grant No. 09-04-01043a from the Russian Foundation for Basic Research.

## P10 SYNTHESIS OF NANOCRYSTALLINE HYDROXYAPATITE USING BIOGENETIC SOURCE OF CALCIUM. COMPARISON WITH BIOLOGICAL STRUCTURES.

[Goloshchapov D.L.](#), [Kashkarov V.M.](#), [Rumyantseva N.A.](#), [Seredin P.V.](#), [Domashevskaya E.P.](#)

Voronezh State University, Voronezh, Universitetskaya sq. 1 [goloshchapovdl@gmail.com](mailto:goloshchapovdl@gmail.com)

Necessity of obtaining materials that could closely resemble by structure and physicochemical properties to human hard tissue are mainly determined by compatibility problems between characteristics of individual bone tissue and synthetic material. The most perspective material for orthopedic tasks solution of implants and cements integration with natural bone tissue are nanocrystalline hydroxyapatite (HAP) ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). In this work HAP was synthesized by precipitation technique with the use of calcium natural source – hen's eggshell. Comparing of synthesized material with human enamel and dentin were carried out as well. Eggshell consists of organic component: several interlaced layers of protein fibers and calcite –  $\text{CaCO}_3$ . For HAP synthesis eggshell were washed and annealed at 950° C for CaO formation and also to remove organic component. HAP



samples were obtained by chemical deposition technique at room temperature: calcium hydroxide  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  was titrated with a solution of orthophosphoric acid  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (0,6 M).

After filtration drying and anneal HAP samples were investigated by X-ray diffraction (XRD) (DRON-4,  $\text{Co K}\alpha 1,2$ ; 1,7903 Å), Fourier-transform infrared (FT-IR) spectroscopy (VERTEX V-70, BRUKER) and SEM techniques (JSM-6380LV JEOL/Inca-250).

X-ray diffraction has shown that synthesized material have the one phase of hydroxyapatite. Comparison between microcrystalline HAP and the material that was synthesized in this work (Figure 1, curve 1, 2) shows significant broadening of synthesized hydroxyapatite diffractions peaks of the latter material. The crystallite size of the obtained HAP powder granules was calculated using Scherer's equation and gives average sizes of about 30 nm.

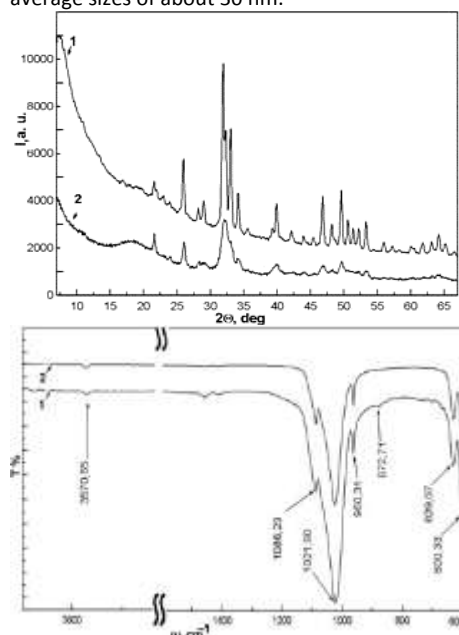


Fig. 1 XRD and IR of microcrystalline (1) and synthesized (2) HAP

Outer and inner side of tooth enamel slice are correspond to hydroxyapatite with different structural organization. Synthetic material HAP has better similarity with inner side of tooth slice, which consist of HAPs nanocrystals with average size  $\sim 15$  nm.

The outer side of the tooth enamel slice has well expressed texture where the structure element of HAP - hexagonal prisms have parallel orientation through [001] crystallographic direction.

In the IR spectra of tooth enamel slice behind the basic vibration mode of HAP there are modes of CO - amide group,  $\text{CH}_2$  and OH in the area 2840, 2910 и 2370  $\text{cm}^{-1}$  respectively of organic component - collagen (Fig 2).

Comparison of synthetic and biogenetic HAP properties is the confirmation for one of the most prospective application of synthetic HAP in medicine, e.g. for adhesion properties improvement of tooth cements.

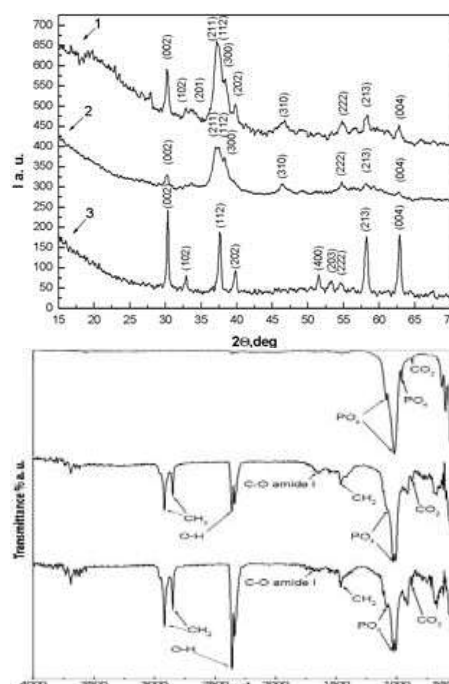


Fig. 2 XRD and IR comparison of outer and inner tooth part - 1,3 and synthesized HAP -2

## P12 THE SIMPLE AND EFFECTIVE METHOD FOR OBTAINING OF NANOPARTICLES OF CONDENSED DNA AND RNA

Danilevich V.N.<sup>1</sup>, Vasilenko E.A.<sup>1</sup>, Pechnikova E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS, 117997,

Miklukho-Maklaya str., 16/10, Moscow, Russia  
E-mail: dan@ibch.ru

<sup>2</sup> Shubnikov Institute of Crystallography, RAS, Moscow, Russia

DNA condensation in vitro is a good model for investigation of the mechanisms of DNA condensation in live systems. Condensation of double-stranded DNA in vitro at room temperature may be induced by various ligands, in particular, polyamines (spermine, spermidine) [1] or cations of three-valent metals, for example, by cobalt-hexamine [2, 3]. We have previously described the phenomenon of condensed DNA (micro- and nanoparticles) formation during polymerase chain reaction (PCR) [4-7]. Micro- and nanoparticles are formed during the latest stages of PCR using gene-specific or incompletely complementary oligonucleotide primers with different templates. The microparticles of condensed DNA formed during PCR possess a number of characteristic features, in particular, unique morphology and ultrastructural organization. Their size varies from 0,5 to 10  $\mu\text{m}$  and depends on the template (genomic DNA or plasmid DNA), as well as on the type of thermostable DNA polymerase (Taq- or KlenTaq-polymerase) used in PCR.

Along with electron-dense microparticles in PCR mixtures, several types of DNA nanoparticles such as filaments (nanowires), compact nanoparticles of different size and ultra thin disks (ellipsoids) several  $\mu\text{m}$  in diameter were revealed by electron microscopy. These nanoparticles potentially may be used in medicine and in nanobiothechlogies. Especially compact spherical nanoparticles up to 100 -200 nm in size are of grate interest for genetic therapy, they can be used as carriers of genetic material in human cells. Unfortunately, nanoscale



particles occur, as a rule, much more seldom than microspheres (usually their share is no greater than 1%).

The goal of the present work was to develop the simple, effective and no expensive method for manufacturing of nanoparticles of pure DNA and RNA which may be used in biotechnologies and in medicine. We showed that simple thermo cycling – numerous cycles of denaturation-renaturation of the DNA/RNA solutions in the presence of some ligands, led to the transition of nucleic acids in the condensed state.

At the first step we studied the properties of the supercoiled plasmid DNA in the course of thermo cycling procedure in the presence of some cations. It was found that after 10 or 20 thermal cycles the plasmid DNA in many cases converts to undissolved condensates. Using electron microscopy it was revealed that condensates obtained consist of aggregated DNA. In the some time in condensates obtained in the presence of special ligand we observed compact electron-dense nanoparticles of spherical or ellipsoidal form, their size was in range from 100 to 200 nm.

At the second stage the possibilities for obtaining of nanoparticles using different fractions of RNA were studied. The water solutions of tRNA (Serva, USA) and total RNA from E.coli were used in these experiments. As a result we found conditions for conversion of RNA samples to condensed state. Using electron microscope technique the morphology and sizes of RNA nanoparticles formed in thermo cycling experiments were determined.

Thus, we developed the simple and rapid method for conversion of circular DNA and linear RNA molecules in compact nanoparticles of high density. At present time we plane to investigate the molecular mechanism of DNA/RNA nanoparticles formation.

#### REFERENCES

1. Chatteraj D K., Gosule L.C., Schellman J.A. J. Mol. Biol. 1978. V. 121. P. 327-337.
2. Widom J., Baldwin R. L. J. Mol. Biol. 1980. V. 144. P. 431-453.
3. Arscott P. G, Li A. Z., Bloomfield V. A. Biopolymers. 1990. V. 30. P. 619-630.
4. Danilevich, V.N., Petrovskaya, L.E., and Grishin, E.V. Dokl. Akad. Nauk. 2008. V. 421. P. 119-122.
5. Danilevich, V.N., Barinova, E.S., and Grishin, E.V. Bioorg. Khim. 2009. V. 35. P. 226-238.
6. Danilevich, V.N., Kadykov, V.A., and Grishin, E.V. Bioorg. Khim. 2010. V. 36. P. 375-386.
7. Danilevich, V.N., Kadykov, V.A., and Grishin, E.V. Bioorg. Khim. 2010. V. 36. P. 535-546

## P13 APPLICATION OF FTIR SPECTROSCOPY TO STUDY COMPLEXES LIPOSOMES-POLYCATHION

[Deygen I.M.](#)<sup>1</sup>, [Sybachin A.V.](#)<sup>2</sup>, [Yaroslavov A.A.](#)<sup>2</sup>, [Koudriachova E.V.](#)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow State University, Faculty of Chemistry, Department of Chemical Enzymology, Moscow, i.m.deygen@gmail.com

<sup>2</sup> Moscow State University, Faculty of Chemistry, Department of Macromolecular Compounds, Moscow

Liposomes are of great interest to biotechnology as biocompatible carriers for targeted delivery of drugs. To analyze the structure of liposomes and their complexes with various ligands in the present study, the method of infrared spectroscopy was applied. This method is highly informative and allows to analyze heterogeneous opaque suspensions, which are liposomes.

Interaction of liposomes with a ligand in this study was investigated in the case of mixed anionic liposomes on the basis of dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) and cardiolipin (CL) with a model polycation - alkylated poly-N-ethyl-4-vinylpyridine bromide (HDPE). Depending on the composition, liposomes can be in liquid crystal display (LCD) or a gel phase. Given two states of aggregation should expect two different types of interactions with the polycation (PC).

In this paper, by infrared spectroscopy was studied by changing the status of the microenvironment and the functional groups of lipid bilayers at the phase transition of gel in the LCD condition. It was found that the melting of liposomes observed increase in mobility in the hydrophobic part of bilayer, as indicated by the high-frequency shifts of the absorption bands of the acyl chains. A low-frequency shift of the absorption band of the carbonyl group of lipids, indicating increased hydration of the group during melting, is due to the formation of less compact packing of the bilayer.

From the analysis of the frequencies of stretching vibrations in IR spectra that the formation of complexes of anionic liposomes with HDPE, a polycation primarily interacts at the surface of the bilayer phosphate groups of cardiolipin, as carriers of negative charge, as well as carbonyl groups, as follows from the high-frequency shifts of stretching vibrations  $\nu(\text{PO}_2^-)$  and  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , observed in the IR spectra of liposomes.

It was found that the interaction with the hydrophobic domain of the PC lipid bilayer of liposomes is different for the LCD and the liposomes in the gel phase. The interaction of HDPE with liposomes in the gel state, polycation influences the state of the hydrocarbon chains in the bilayer, which may be associated with the formation of defects in the bilayer interaction with PE.

The interaction of the polycation with LCD liposomes, HDPE does not affect the microenvironment and mobility of acyl chains in the bilayer, due to the uniform adsorption of polymer molecules on the surface of the bilayer. This is possible due to lateral segregation and the flip-flop effect of cardiolipin molecules: as a result of complex formation involving all groups of negatively charged lipids.

Thus, in this study by infrared spectroscopy has been directly demonstrated the formation of the complex electrostatic nature of the polycation liposomes. Identified major binding sites of the polymer molecules with phospholipid bilayers. Found structural differences between complexes formed with liposomes HDPE in LCD and gel phase.





## P14 DEVELOPMENT OF THE METHOD OF PRODUCTION OF THE FODDER ADDITIVE FOR POULTRY ON THE BASIS OF NANO-IRON

[Drachelovsky<sup>1</sup> O.V.](#), [Folmanis<sup>2</sup> Y. G.](#), [Nikonov<sup>3</sup> I.N.](#),  
[Folmanis<sup>2</sup> G. E.](#), [Lapte<sup>3</sup> G.Y.](#), [Egorov<sup>1</sup> I.A.](#), [Fisinin<sup>1</sup> V.I.](#),

<sup>1</sup>All Russian Poultry Science and Technological Institute, 141300, Sergiev Posad, [ilnikonov@yandex.ru](mailto:ilnikonov@yandex.ru)

<sup>2</sup>A.A.Baikov Institute of Metallurgy and Material Science of RAS, Moscow

<sup>3</sup>BIOTROPH Limited, Saint-Petersburg

Modern poultry farming is based on use of highly productive rases of a bird which demand special conditions of the maintenance and feeding. The expenses for forages and for balancing of diets on nutritiousness and fodder additives are the key factors defining of production efficiency. Now branches of poultry farming and manufacture of forages for a bird show steady growth. The decisions promoting reduction in price of diets for highly productive farming animals without loss of quality are actual. Application of microelements in premixes is one of decisions. Therefore development of new forms of microelements for premixes is actual.

Elements (metals and nonmetals) in nano-form have considerably smaller toxicity and don't collect in an organism. They are acquired as microelements in the process of a metabolism. Active components of biological preparations in a kind nano-metals represent a complex of microelements which owing to the high superficial activity, getting ability in a cage can actively influence an endocellular metabolism, stimulating course of various processes. Nano-objects show other biology. It leads to so-called dimensional effects - to new behavior of substances depending on the size of particles.

The way of reception of nano-materials has been developed. Metals in nano-form produce nonequilibrium self-optimizing method, based on low-temperature hydrogen restoration is artificial the prepared raw materials. Physical and chemical processes of formation of nanostructures and nano-particles are studied. Are as a result received disperse nanoparticles of  $\alpha$ -iron with the average size about 15-18 nanometers. The specific surface area of nanoparticles of iron was not more low 50 m<sup>2</sup>/g.

The vital issue connected with creation of technological forms of preparations on the basis of nanomaterials, is solved by team of BIOTROPH Ltd. The problem consists in loss of activity of nanomaterials at their input in technological processes of preparation of mixed fodders, premixes and fodder additives. There is an infringement of structure of complexes of nanoparticles, their aggregation. Useful properties of microelements which are shown only are thus lost when molecules of microelements are collected in nanocomplexes. The team of BIOTROPH Ltd. has developed the original carrier for metals on the basis of plant materials which allows to keep structure and properties of nanoparticles.

Tests of a fodder additive basis for an nano-iron are spent in the conditions of a vivarium GUP "Zagorskoe" on chickens-broilers of race "Kobb Avian 48". For carrying out of experience in daily age 5 groups of chickens on 35 broilers in everyone have been generated. Cultivation of chickens-broilers spent from a daily allowance to 35-day age in cellular batteries Big Dutchman. Technological parameters of cultivation of broilers corresponded to recommendations about work with "Kobb Avian 48". Feeding of chickens carried out dry mixed fodders in plenty.

The withdrawal of a bird during experience hasn't been connected with fodder factors. All experimental groups of chickens surpassed the control in live weight But authentically

above ( $P \leq 0,05$ ) it was at chickens of 3 and 4 groups ( $P \leq 0,05$ ). In comparison with control in these groups of an expense of a forage on 1 kg of a gain of live weight were more low on 1,2 - 0,6 and 2,4% accordingly. The blood analysis testifies that all indicators were within physiological norm. Indicators of a chemical compound of chest and foot muscles and a liver of broilers and the maintenance of amino acids in chest and foot muscles testify that they were in limits of physiological norm and had no distinctions between skilled groups and control.

It is authentically established that nanomaterials at 10-50 time are less toxic, rather than chemical compounds nowadays applied in agricultural production. The conducted researches give all grounds to believe that application of fodder additives on the basis of nanomicroelements is actual for the fodder industry and poultry farming. As a result of the further researches of the project it is planned to develop the optimized method of reception of fodder additives of new generation on the basis of nanomicroelements. As a part of a complex fodder additive nano-iron, nano-selenium, etc. in various combinations and quantities depending on requirements of the end user will enter.

*This work was supported by RFBR (grant N 09-08-12039-ofi-m).*

## P15 EVALUATION OF NANOPARTICLES EFFECT ON CELL'S MORPHOLOGY BY ATOMIC FORCE MICROSCOPY

[Drozd E.S.<sup>1</sup>](#), [Gleb E.Y.<sup>1</sup>](#), [Zhornik E.V.<sup>2</sup>](#), [Chizik S.A.<sup>1</sup>](#)

<sup>1</sup>Heat and Mass Transfer Institute of National Academy of Sciences of Belarus, 220072, Minsk, Brovki str. 15, E-mail: [drozd.elizaveta@gmail.com](mailto:drozd.elizaveta@gmail.com)

<sup>2</sup>Institute of Biophysics and Cell Engineering of NAS of Belarus, Minsk, Belarus

Nanomaterials are perspective matter for application in biology and medicine due to its unique properties. It is important to understand about the process of their interaction with the cells. The contact of nanoparticles with biological membranes often leads to capture these particles into cells by means of a number of mechanisms - receptor-mediated or non-receptor [1]. If the nanoparticles (NP) have the molecular structures on the surface which can bind to specific antigens or receptors on cells [2], then the receptor-mediated mechanism of interaction will act. Otherwise, the particle penetrates into the cell by endocytosis. The aim of this work was to study the interaction of NP (gold, silver) with the cells. We used the atomic force microscopy (AFM) as a method of this process monitoring as this method allows to visualize the cell surface with high resolution.

**Materials and methods.** The interaction of gold nanoparticles with cell culture line K 562 (human chronic leukemia) was investigated. These tumor cells are often used as targets for NP. To study the effects of silver nanoparticles on suspension of human lymphocytes released from peripheral blood were used. Spherical gold nanoparticles were 30 nm in diameter. In order to study the various processes of binding with NP cells (specific and nonspecific) were incubated 30 minutes with gold NP at 37°C (simulation of physiological binding) and with NP with monoclonal antibodies at 4°C (to prevent the physiological processes). After that cells were washed twice and fixed with the paraformaldehyde solution (10%).

The study of morphology of biological cells was performed using a specialized experimental complex, combining the functions of scanning probe (AFM NT-206, «Microtestmachines» Co, Belarus) and optical microscopy in contact mode with the tip CSC38 («MikroMasch» Co., Estonia, 0.03 N / m).





**Results and discussion.** It was determined that when we used NP with monoclonal antibodies the formations on the surface of the membrane comparable with NP size were emerged (Fig. 1. a, b). This is possible in the case of an immunological binding. AFM can not only establish the fact of interaction, but also to determine the number of particles fit to the cell area, and also the presence of aggregates of NP. When NP without antibodies were used the heterogeneity of the membrane surface took place. It can be assumed that these changes are due to the process of particle interaction with the cell (the penetration of gold into the cell) (Fig. 1. c).

Thus, atomic force microscopy allows to visualize the interaction of nanoparticles with cells, and also to monitor the changes in the structure of cell membranes caused by this interaction. In addition, this method makes it possible to obtain the information about the distribution of nanoparticles on the cell surface and about the degree of NP aggregation. However, in the case of particles penetration into the cell we should use the other research methods.



Figure 1 - AFM image of the surface of the tumor cell membrane (line K 562):

a - control, b - after incubation at 4<sup>0</sup> C with gold NP; c - after incubation at 37<sup>0</sup> C with gold NP

#### References

1. Auffan M. Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective / M. Auffan, J. Rose, J.-Y. Bottero, G.V. Lowry, J.-P. Jolivet, M.R. Wiesner // *Nature Nanotechnology*. – 2009. – Vol.4. – P. 634–641.
2. Klausner R. D. Receptor-mediated endocytosis of transferrin in K562 cells / R.D. Klausner, J. Van Renswoude, G. Ashwell // *J. Biol. Chem.* – 1983. – Vol.258, №8. –P. 4715–4724.

## P16 TARGETED POLYPLEX NANOPARTICLES FOR GENE DELIVERY INTO MELANOMA CELLS

Durymanov M.O.<sup>1</sup>, Ulasov A.V.<sup>2</sup>, Beletskaya E.A.<sup>1</sup>, Rodichenko N.S.<sup>1</sup>, Khramtsov Y.V.<sup>2</sup>, Trusov G.A.<sup>1</sup>, Rosenkranz A.A.<sup>1,2</sup>, Sverdlov E.D.<sup>3</sup>, Sobolev A.S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, 19991, Moscow, 1-12 Leninskie Gory.

E-mail: mdurymanov@gmail.com.

<sup>2</sup>Institute of Gene Biology of the RAS, Moscow

<sup>3</sup>Shemyakin and Ovchinnikov Institute of bioorganic chemistry of the RAS, Moscow

Therapeutic gene delivery with non-viral vectors, including polymer-based particles is one of the most perspective gene therapy approaches. Specificity and high transfection efficacy of nano-sized polycation/DNA complexes (or “polyplexes”) are very important for DNA delivery into target cells. Modification of polyplexes with specific ligand to receptors on the target cell surface may be effective approach for gene delivery improvement.

In this study we investigated influence of the ligand attachment to polyplexes based on polyethylenimine (PEI) block-copolymer with polyethyleneglycol (PEG) on specificity and transfection efficacy of target cells *in vitro* and *in vivo* conditions. Synthetic peptide MK1C was chosen as a ligand to melanocortin-1 receptors (MC1Rs) over-expressed on the melanoma cell surface, including the Cloudman S91 clone M3 melanoma cells.

Comparison of transfection efficacy of the melanoma cells in culture by MK1C-targeted polyplexes (PEI-PEG-MK1C/DNA, or “liganded”) and untargeted polyplexes (PEI-PEG/DNA, or “non-liganded”) showed that liganded polyplexes were more effective in gene delivery than non-liganded ones under certain polymer/DNA ratios.

In an experimental melanoma mouse model using RT PCR we found that at 6 h after intratumoral injection of liganded polyplexes carrying the luciferase gene mRNA expression in tumor cells was significantly greater in comparison with non-liganded ones. mRNA expression in surrounding tissues wasn't detected. These data shows high selectivity of MK1C-targeted polyplexes to the melanoma cells *in vivo*.

We investigated the effects of inhibitors of clathrin-mediated endocytosis (chlorpromazine) and of lipid raft-dependent uptake (filipin III and nystatin) on internalization of liganded and non-liganded polyplexes by melanoma cells and on the transfection efficiencies of these complexes. We found that chlorpromazine significantly inhibited both cell entry and overall transfection efficacy by MK1C-targeted polyplexes. In this way, clathrin-mediated endocytosis favors efficient transfection by involving in cellular polyplex uptake. Cell entry of non-liganded polyplexes was mediated by both clathrin-dependent and lipid raft-dependent pathways, but nystatin and filipin III more efficiently inhibited transfection efficacy than chlorpromazine. Therefore, gene transfer by non-liganded polyplexes succeeded mainly via the lipid raft-dependent route. Simultaneous presence of both types of inhibitors led to almost total absence of transfection. With the help of confocal laser scanning microscopy and Foerster Resonance Energy Transfer (FRET) approach [1] we investigated subcellular trafficking kinetics and unpacking of the polyplex nanoparticles until 8-10 h after transfection. We found that packed liganded polyplexes accumulated in the melanoma cells faster than unpacked. For non-liganded polyplexes we observed delay in uptake by the cells. This fact led to primary unpacking of untargeted polyplexes on the cell surface and internalization in unpacked state that probably had an adverse effect on transfection efficacy. In addition liganded polyplexes entered into the nuclei of the melanoma cells more rapidly than non-liganded ones.

#### Reference

1. A.V.Ulasov et al. Properties of PEI-based polyplex nanoparticles that correlate with their transfection efficacy. // *Mol. Ther.*, 19: 103-112.



## P17 ANTIOXIDANT NANOZYMES: PRODUCTION, PROPERTIES AND APPLICATION

Uglanova S.V.<sup>1</sup>, Zaitseva E.A.<sup>1</sup>, Lopukhov A.V.<sup>1</sup>, Kabanov A.V.<sup>1,2</sup>, Klyachko N.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Department of Enzymology, Vorobjovy Gory, 119991, Moscow, Russia

<sup>2</sup>University of Nebraska Medical Center, Nebraska, Omaha, USA

Method of enzyme encapsulation with block ionomers was developed for drug target delivery for post apoplectic period therapy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, neurosis, vascular dementia, inflammation etc. Bionzyme systems generation considered to be perspective. In one particle, there are antioxidant enzymes (catalase, SOD, glutathione peroxidase) catalyzing sequential reactions of reactive oxygen species ROS elimination.

A wide range of enzyme or bionzyme containing systems with block-ionomer was obtained: polymer shell composition, charge varied. Bionanosystems based on complexes of an enzyme (catalase, SOD, glutathione peroxidase) and a block ionomer with different length and branching of the charged chain termed "nanozymes". [Brynskikh A., Zhao Y., Mosley R., Li S., Boska M., Klyachko N., Kabanov A., Gendelman H., Batrakova E. Macrophage delivery of therapeutic nanozymes in a murine model of Parkinson's disease. // *Nanomedicine (Lond)*. 2010. 5(3). P. 379–396].

Polymer shell formation with protein core is based on the electrostatic interactions of oppositely charged groups of the components. For crosslinking, one can use well known crosslinking agents, the developed technique preserve system stability and enzyme activity after encapsulation. We demonstrate that enzyme-ionomer nanoparticles display better protease stability.

Use of block ionomer opens possibilities for surface modification and supposed to be perspective for drug delivery through the BBB.

*Investigations were financially supported by Russian Ministry of Science and Education (grant №02.740.11.5231, grant №11.G34.31.0004).*

### Publications

Brynskikh A., Zhao Y., Mosley R., Li S., Boska M., Klyachko N., Kabanov A., Gendelman H., Batrakova E. Macrophage delivery of therapeutic nanozymes in a murine model of Parkinson's disease. // *Nanomedicine (Lond)*. 2010. 5(3). P. 379–396.

Uglanova S.V., Popov M.V., Kurova V.S., Batrakova E.V., Manickam D., Kabanov A.V., Klyachko N.L. Stabilization of Enzymes–Antioxidants by Complex and Conjugate Formation with Block Copolymers: Prospects for CNS Treatment. // *Moscow University Chemistry Bulletin*, 2010, Vol. 65, No. 3, P. 190–196.

Klyachko N.L., Manickam D.S., Brynskikh A.M., Uglanova S.V., Li S., Higginbotham S.M., Bronich T.K., Batrakova E.V., Kabanov A.V. Cross-Linked Antioxidant Nanozymes for Improved Delivery to CNS. // *Nanomedicine (Elsevier, Netherlands)*. 2011. June 22.

## P18 STUDY OF NATURAL SYSTEMS BY DYNAMIC INTERFACIAL TENSIONOMETRY

Zarudnaya E.N., Dovzhenko N.A., Zaitsev S.Yu., Maximov V.I.

FSEE HPE "Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K.I. Skryabin" Moscow

Biological liquids of animals (serum of blood, milk, urine and other) comprise various surfactants, which are adsorbed at liquid interfaces and lead to a variation in dynamic surface tension (DST). The adsorption processes involving low molecular weight surfactants, proteins and phospholipids play a significant role in vital functions of the animal organism.

The studies of human biological liquids were first made in Donetsk Medical University (Ukraine) and in Max Plank Institute of Colloids and Interfaces (Germany). Now we study DST of different biological liquids of animals in Moscow state academy of veterinary medicine and biotechnology named K.I. Skryabin.

The parameters of DST were obtained, using BPA-1P tensiometer. The principle of the device is based on the measurement of the maximum capillary pressure which is attained during the growth of a gas bubble at the tip of a capillary immersed in the studied liquid. The parameters of DST have been obtained from dependences of a surface tension ( $\sigma$ ) vs. time ( $t$ ). Surface tension values measured at  $t \rightarrow 0$  ( $\sigma_0$ ), at  $t=0,02$  s ( $\sigma_1$ ),  $t=1$  s ( $\sigma_2$ ) and  $t \rightarrow \infty$  ( $\sigma_3$ ).

For our investigations we used the serum of blood taken from black-and-white cattle of different ages. We also obtained biochemical parameters of blood for studied groups of animals. All biochemical parameters are normal. We also compare biochemical parameters with values of DST. The results of correlation analysis between the data of DST and biochemical parameters show the following: the  $\sigma_0$  values have very strong positive correlation with urea and sodium in the serum. The  $\sigma_1$  values have positive correlation with sodium, calcium and phosphorus content. The  $\sigma_2$  and  $\sigma_3$  values have strong negative correlation with total protein, albumins, triglycerides and urea content. The  $\sigma_1$  and  $\sigma_3$  values have strong negative correlation with total cholesterol and chlorine.

We also have begun to investigate DST of milk and whey of milk. We have shown that the DST of milk is lower than DST of milk whey, because milk whey doesn't have casein, fatty acids and other surfactants of milk.

These studies along with our other investigations give us promising results and let us suggest this methodology as a new integrated test to assess the status of animals.

### References

1. V.N. Kazakov, O.V. Sinyachenko, V.B. Fainerman, U. Pison and R. Miller - Dynamic Surface Tension of Biological Liquids in Medicine, in "Studies in Interface Science", Vol. 8, D. Möbius and R. Miller (Editors), Elsevier, Amsterdam, 2000

2. R. Miller, V.B. Fainerman, A.V. Proteins at Liquid Interfaces, in "Studies in Interface Science", D. Möbius and R. Miller (Eds.), Vol. 7, Elsevier, Amsterdam, Elsevier, 1998

3. Zarudnaya E.N., Zaitsev S.Yu., Maximov V.I. (2009) "Dynamic surface tension of sow's serum" *Russian Veterinary Journal of Agriculture Animals* - 2009, N.2., P 23-24 (Russian).



## P19 FORMULATION AND CHARACTERISTICS OF MICRO- AND NANOSIZED PECTIN-CONTAINING MATERIALS

Zakharova N.G.<sup>1</sup>, Khudaibergenova E.M.<sup>2</sup>, Kydraliev K.A.<sup>1,2</sup>, Jorobekova Sh.J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Aviation Institute (State Technical University), Moscow, Russia, [zah006@mail.ru](mailto:zah006@mail.ru)

<sup>2</sup> Institute of Chemistry and Chemical Technology, NAS, Kyrgyzstan

Pectin polysaccharides due to polyfunctionality have the anticarcinogenic and/or antimetastatic potential. It is assumed that on the surface of cancer cells, pectin polysaccharides bind proteins responsible for the adhesion of tumor cells by healthy tissues. This research is aimed to the design of micro- and nanosized pectin-containing for formulation compotional bionanomaterials and nanobiomaterials that are to be used as substances for biological and pharmaceutical preparations, and also as magnet liquids stabilizers. Namely, incorporation of natural (biological) materials into nanocomposites (bionanomaterials) and the application of nonbiological nanomaterials in medicine (nanobiomaterials).

The basis of the development pectin-based nanocompositional materials is previous studies concerning methods of synthesis and testing of the metal-polymer nano-composites [1] and the metalocomplexes based on pectin substances [2, 3]. It has been demonstrated that the pectin metalocomplexes were capable of enhancing the antitumor effect of certain cytostatic agents in relation to sarcoma 45, Pliss lymphosarcoma, and Ehrlich's tumor while decreasing their toxic and side effects. Our previous studies suggest that for the production of biomaterials with enhanced effect the most promising seems to be the production of nanoscale derivatives of pectin biopolymers with multifunctional pharmaceutical properties.

Results of analysis of sugar-beet pulp is following, %: uronic content -80; COO-est - 5.6; COO-free - 7.7; esterification degree - 27.5; ash - 10.0; moisture - 14.0; mater-insoluble substances - 9.4. Various micro- and nanosized fractions of native and modified pectin were prepared. Results of physical and chemical characteristics of pectin are given on the Table 1.

According to US spectroscopy analysis of particle size distribution the mean sizes of particles are varied in dependence of dispersion time and made in the range of 3  $\mu\text{m}$  - 600 nm for native (Fig. 1) and 200 nm for modified pectins. FTIR- spectroscopic and electron-microscopic study have been performed for various fractions of pectin.

Table 1. Physical and chemical characteristics of pectins

Sample	Elemental analysis, %			Functional analysis, %		Yield, g/%
	C	H	Ash	COOH	OCH3	
Native pectin	40.27	6.31	2.04	11.39	3.96	-
Pectic acid	38.32	5.51	0.9	17.74	0.21	11.50/80
Sodium pectate	32.32	4.87	10.11	0.17	0.42	51.83/83

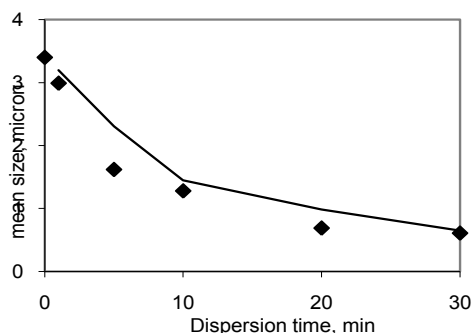


Fig. 1. Time-dependence of dispersion for mean size for native pectins

This research is supported by International Science and Technology Center (ISTC Project KR-1880).

Reference:

- Pomogailo A.D., Kydraliev K. и др. Magnet-active humic-based nanocomposites. *Macromolecular Symposia*, 2011: 304, 18-23.
- Aymukhamedova et al. Chemisensitizing properties of cobalt polygalacturonate. *Kyrgyz Patient*, 2004: No 734.
- Aymukhamedova et al. Chemisensitizing properties of nickel polygalacturonate. *Kyrgyz Patient*, 2004: No 712.

## P20 DEVELOPMENT OF DOXORUBICIN DELIVERY SYSTEM BASED ON MODIFIED CHITOSANS

Zubareva A.A.<sup>1</sup>, Ovchinnikova E.V.<sup>1</sup>, Ilyina A.V.<sup>1</sup>, Generalov A.A.<sup>2</sup>, Zaitsev S.U.<sup>2</sup>, Svirshchevskaya E.V.<sup>3</sup>, Varlamov V.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre «Bioengineering», RAS, Moscow, Russia, Prospect 60-Letia Oktyabrya 7/1, e-mail: [ZuN\\_88@mail.ru](mailto:ZuN_88@mail.ru)

<sup>2</sup> Skryabin's Moscow State Academy of veterinary medicine and biotechnology, Moscow, Russia, ul. Akademika Skkryabina, 23/10

<sup>3</sup> Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS, Moscow, Russia, Ul. Miklukho-Maklaya, 16/10

Chitosan is a natural biodegradable, biocompatible and nontoxic polysaccharide which is widely used as a delivery system for biologically active molecules. Chitosan is an easy material for the modification due to the presence of reactive groups. Synthesis of different chitosan derivatives allows the formation of nanosystem with different charge and hydrophobicity

Hexanoyl-chitosan (substitution degree 10%) and succinoylchitosan (substitution degree 80%) were used to produce nanoparticles (NP). Structures of derivatives and N-degree of substitution were determined by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy.

NPs from hexanoyl-chitosan (HCNPs) were formed by ionotropic gelation and while coacervation method was used to prepare NPs from succinoylchitosan (SCNPs). The diameter of HCNPs was about 250-300 nm and zeta-potential was +25- +40 mV. They were stable during a month. SCNPs were negatively charged (-20 to -25 mV) and had size approximately 150-200 nm. Both HCNPs and SHNPs were loaded with doxorubicin (DOX). Probably because DOX is positively charged high loading efficacy was achieved only for SCNPs.



To follow intracellular traffic we conjugated chitosan with newly synthesized caged rhodamine derivative FFK-813. Incubation of HaCaT cells for 15-30 min with chitosan-FFK-813, but not with FFK-813 alone, demonstrated lysosomal localization of chitosan as was verified by LysoTracker using confocal microscopy. After 2 hrs of incubation cytoplasm was also stained with FFK-813 showing intracellular chitosan release.

Knowing that chitosan is quickly hydrolyzed inside cells we incubated HaCaT cells with DOX loaded SCNPs. After 60 min of incubation DOX was found in the nuclei of cells showing that SCNPs delivered the drug. Using FITC labeled chitosan for SCNPs production we also found that DOX colocalized with chitosan in nuclei, the fact which demonstrates that DOX is still conjugated to chitosan. MTT cytotoxic test had demonstrated full activity of DOX in SCNPs.

Pilot in vivo experiments showed that DOX in SCNPs effectively inhibited Wnt-1 mouse breast tumor growth in C57BL/6 mice, however the efficacy of DOX and SCNPs-DOX was

Thus, we have shown that negatively charged SCNPs is an effective and biodegradable delivery system for DOX.

## P21 SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF BIOACTIVE ANTIBACTERIAL COATING FOR DENTAL IMPLANTS

Ivanova A. A.<sup>1</sup>, Surmenev R. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Theoretical and Experimental Physics, The Centre of Technology, Tomsk Polytechnic University, 634050 Tomsk, Russia, [metallurg\\_annot@mail.ru](mailto:metallurg_annot@mail.ru)

Hydroxyapatite is widely used in dental and orthopedic surgery due to a great chemical similarity with the biological calcified tissues [1].

Calcium phosphate coated implants are adopted actively in orthopedic and dental surgery because of their biocompatibility and high osteoinductivity [2], but infection associated with these implants is the main threat that lead to possible complications such as prolonged hospitalization, complex revision procedures, implant failure etc. In order to prevent such infections, one approach is forming the antibacterial ability of the materials. Inorganic antimicrobial agents such as Ag, Zn, Cu are very attractive alternatives from the perspective of doping of biomaterials [3].

Silver, known as a disinfectant for many years, has a broad spectrum of antibacterial activity and satisfactory stability [4].

Radio frequency magnetron sputtering is the most effective method of modifying a metal implant surface. It allows making coatings with specified properties.

A synthetic stoichiometric hydroxyapatite powder,  $\text{Ca}_{10-x}\text{Ag}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{(2-x)}$ ,  $x=0,3$  (Ag-HA, Ca/P=1,616), was used as precursor for the target preparation. The powder was pressed and then sintered in air at 1100 °C for 6 h to form the target.

A modified commercially available installation O8PKHO-100T-005 for plasma etching with an rf-magnetron source (5.28 MHz) was used to deposit the calcium phosphate coatings. The substrates to study the properties of coatings are used crystals KBr and titanium.

The surface morphology was studied by scanning electron microscopy (SEM) with an ESEM Quanta 400 FEG instrument from FEI, equipped with energy-dispersive X-ray analysis (EDX; EDS analysis system Genesis 4000, SUTW-Si(Li) detector). The phase composition was evaluated by a Siemens D 500 diffractometer operating with Cu K $\alpha$  radiation ( $\lambda=1.5406$  E) at 40 kV and 30 mA in Bragg-Brentano mode. The hydroxyapatite pattern (#9- 0432) from the ICDD database was used as

reference. Infrared spectroscopy (IR) was carried out with a Bruker Vertex 70 FTIR instrument.

The investigation results showed that coatings were homogeneous, dense, without cracks (Fig.1). It was established that the addition of silver to HA did not affect the morphology of the coatings. EDX showed that the elemental composition of the coatings corresponded to the target composition and did not depend on the chosen deposition procedure. Thus, the analysis of phase composition of the coatings by X-ray diffraction and IR spectroscopy showed that a coating was X-ray amorphous and had some peaks of HA (Fig.2).

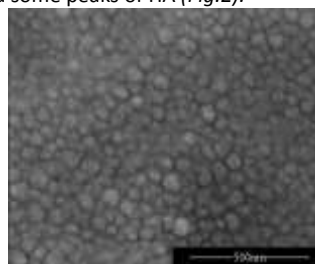


Fig.1. SEM-patterns of hydroxyapatite coating morphology. Substrate - titanium.

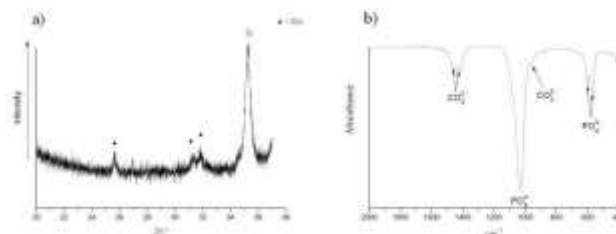


Fig.2. XRD patterns of the hydroxyapatite coating (a) and IR-spectrometry (b).

### References:

- [1] Эппле М // Биоматериалы и биоминерализация. Томск: Изд-во Ветер. 2007. С.165.
- [2] Лясникова А. В., Лепилин А. В., Лясников В. Н // Биоактивные материалы и покрытия в дентальной имплантологии. Саратов: Саратов. гос. техн. ун-т. 2004. С.94.
- [3] Lingzhou Zhao, Paul K. Chu, Yumei Zhang, Zhifeng Wu Appl. Biomater., 91B, 470-480 (2009)
- [4] Yikai Chen, Xuebin Zheng, Youtao Xie, Heng Ji, Chuanxian Ding, Antibacterial properties of vacuum plasma sprayed titanium coatings after chemical treatment. ELSEVIER, China, 2009.

## P22 STUDYING OF FULLERENOL C60(OH)25 BIOLOGICALLY ACTIVE CHARACTERISTICS

Kedrov A.V.<sup>1</sup>, Turovetsky V.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> IHNA&NPh RAS, 5A Butlerova St., Moscow 117485, Russia, [dr.kedrov@mail.ru](mailto:dr.kedrov@mail.ru)

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow

Since 1985 when fullerene C<sub>60</sub> and its derivatives were discovered, interest in them continuously increases. Studying of fullerenes biological properties is complicated because they practically are indissoluble in the polar solvents, which is used in biological experiments. However, in the water fullerenes are able to form molecular-colloidal solutions, in which molecules of fullerenes unite in negatively-charged hydration units. Unit size depends on the preparation way. Fullerenes modified with different substituents, for example hydroxyl or carboxyl groups,





are also studied intensively [1]. These nanoparticles have special biological properties such as neuroprotection [2], antiviral activity against HIV [3], antiapoptotic activity [4], antimicrobial activity [8]. Besides, in some researches [9] were noticed that such derivatives of fullerenes like  $C_{60}(C(COOH)_2)_2$  and  $C_{60}(OH)_{22}$  can show antioxidant characteristics protecting cells from  $H_2O_2$ -inducible oxidative stress.

This work is dedicated to study the biological action the fullerene  $C_{60}$  hydroxyl derivative, especially  $C_{60}(OH)_{25}$ , estimations of its own cytotoxicity, its influence on membrane damage in  $H_2O_2$ -inducible oxidative stress conditions and  $C_{60}(OH)_{25}$  influence on mitochondrial membrane potential. Object of the study is peritoneal macrophages of the outbred white mice-male. The most important features of the fullerenols, referring to their biological activity mechanism, are photosensitivity and active interaction with radical, including reactive oxygen species [5,6,7]. In conditions of visible and UV-light irradiation fullerenols can form singlet oxygen and superoxide anion-radical, which promotes plasmatic membrane peroxidation [7]. In our research temporary and concentration dependency in development of plasmatic membrane damage effect in presence of fullerenols  $C_{60}(OH)_{25}$  in the darkness was evaluated. Also fullereneol influence on the plasmatic membrane macrophages wholeness and antioxidant characteristics in  $H_2O_2$ -inducible oxidative stress conditions was founded. Our results point that in concentrations up to 0,5 mg/ml fullereneol does not show antioxidant properties in presence of 10 mM hydrogen peroxide. Important to note that incubation macrophages with fullereneol leads to fullereneol accumulation in intracellular vesicular structures; activation the macrophages was observed, which in ambience with fullereneol sit on integumentary glasses quicker, flat better and absorb fullereneol probably in way of pinocytosis. Generalising the results of this work possible to do the preliminary conclusion about absence of the fullereneol  $C_{60}(OH)_{25}$  expressed toxicity in given condition, at least for plasmatic membrane; antioxidant characteristics in presence of peroxide absence. Also was discovered that fullereneol itself at concentrations 0,05 mg/ml does not cause depolarisation of mitochondrial membrane, as well as does not protect it from  $H_2O_2$ -inducible depolarization.

1. Dordević A. and Bogdanović G. Fullereneol — a new nanopharmaceutical?. // Arch. Oncol. 16 (3-4) (2008), pp. 42–45.
2. Dugan L.L., Turetsky D.M., Du C., Lobner D., Wheeler M., Almlı C.R., Shen C.K., Luh T.Y., Choi D.W., Lin T.S. 1997. Carboxyfullerenes as neuroprotective agents. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 94:9434–9439.
3. Friedman S.H., DeCamp D.L., Sijbesma R.P., Srdanov G., Wudl F., Kenyon G.L. 1993. Inhibition of the HIV-1 protease by fullerene derivatives: model building studies and experimental verification // J. Am. Chem. Soc. 115:6506–6509.
4. Huang Y.L., Shen C.K., Luh T.Y., Yang H.C., Hwang K.C., Chou C.K. 1998. Blockage of apoptotic signaling of transforming growth factor beta in human hepatoma cells by carboxyfullerene. // Eur. J. Biochem. 254:38–43.
5. Jin H., Chen W.Q., Tang X.W., Chiang L.Y., Yang C.Y., Schloss J.V., et al. Polyhydroxylated  $C_{60}$ , fullerenols, as glutamate receptor antagonists and neuroprotective agents. // Neurosci. Res. 2000; 62:600-7
6. Kamat J.P., Devasagayama T.P.A., Priyadarshi K.I., Monah H. Reactive oxygen species mediated membrane damage induced by fullerene derivatives and its possible biological implications. // Toxicology. 2000; 30:55-6.
7. Pickering K.D., Wiesner M.R. Fullereneol-sensitized production of reactive oxygen species in aqueous solution. // Environ. Sci. Technol. 2005. 39:1359-65.
8. Tang Y.J., Ashcroft J.M., Chen D., Min G., Kim C.H., Murkhejee B., Larabell C., Keasling J.D., Chen F.F. 2007. Charge-

associated effects of fullerene derivatives on microbial structural integrity and central metabolism. Nano Lett 7:754–760.

9. Yin J.J., Lao F., Meng J., Fu P.P., Zhao Y., Xing G., Gao X., Sun B., Wang P.C., and Chen C. Inhibition of tumor growth by endohedral metallofullerene nanoparticles optimized as reactive oxygen species scavenger // Mol. Pharmacol. 2008. 74:1132-40.

## P23 A COMPARATIVE STUDY OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF SUPEROXIDE DISMUTASE AND ITS NANOZYME

[Kirzhanova E.A.](#)<sup>1</sup>, [Morozova A.Y.](#)<sup>2</sup>, [Balabushevich N.G.](#)<sup>1</sup>, [Mustafina T.B.](#)<sup>2</sup>, [Nasyrov M.R.](#)<sup>2</sup>, [Pechenko M.A.](#)<sup>1</sup>, [Klyachko N.L.](#)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, 1/3 Lenin hills, 119991, Moscow, Russia, E-mail: kirzhanova@gmail.com

<sup>2</sup> The Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia, 23 Kropotkinsky side street, 119992, Moscow, Russia

A comparative study of pharmacokinetic parameters of recombinant superoxide dismutase (rec-SOD) and its nanozyme formulation (nano-SOD) have been performed *in vivo*. The last is prepared by complexation of enzyme molecule and block copolymer poly(L-lysine)-poly(ethylene glycol) with diameter of the produced nanoparticles of 30 nm [1].

Pharmacokinetics of a single intravenous administration was studied in healthy rats. Serum samples were taken before and after intravenous administration of SOD formulations to rats; SOD activity was measured by inhibition of quercetin autoxidation [2].

Activity of endogenous SOD in serum and its kinetics was measured after 5 min, 30 min, 1 hour, 6 hours, 24 hours and 72 hours after intravenous administration of rec-SOD and nano-SOD in the dose of 10 000 U/kg. An intravenous injection of equal volume of phosphate buffer solution was used as a control. A comparative analysis of the rec-SOD and nano-SOD pharmacokinetic characteristics was carried out. Conditions for SOD quantitative analysis in rat serum were clarified. The SOD activity in experimental animals reduced to base level during 1 day. Data of pharmacokinetics study revealed the need for multiple SOD administration in the case of neurological deficits in experimental animals with contusion spinal cord injury. Nano-SOD may be submitted for further preclinical studies to verify its biological effects and investigate the effectiveness of this drug on recovery of neurological deficits in experimental animals with contusion spinal cord injury.

1. N. L. Klyachko, D.S. Manickam, A.M. Brynsikh et al. Cross-Linked Antioxidant Nanozymes for Improved Delivery to CNS. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine (Article in press).
2. Kostyuk, V. A., Potapovich, A. I., Kovaleva, Z. V.: A simple sensitive assay for determination of superoxide dismutase activity based on reaction of quercetin oxidation. (in Russian) Vopr. Med. Khim., 1990, 2, 88–91





## P24 LOW TEMPERATURE CONSOLIDATION OF CARBONATE SUBSTITUTED HYDROXYAPATITE NANOPOWDER

[Klimashina E.S.](#), [Filippov Ya.Yu.](#), [Putlayev V.I.](#)

M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Leninskie Gory, GSP-3, [klimashina@inorg.chem.msu.ru](mailto:klimashina@inorg.chem.msu.ru)

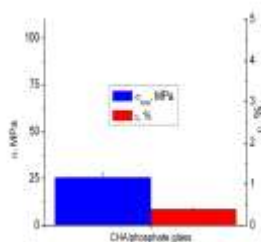
Hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  (HA) is widely used as clinically approved material for bone tissue replacement since its chemical composition is quite close to inorganic part of a human bone. HA implants are biocompatible, although the rate of their remodeling *in vivo* is too low to induce a massive formation of a new bone, and, thus, the HA implant serves as a substituent of the lost part of a bone.<sup>1</sup> Materials based on carbonate-substituted hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10-x}\text{Na}_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{CO}_3)_x(\text{OH})_2$  (CHA) are more prospective since their chemical composition approximates that one of inorganic part of a bone tissue more accurately, and its rate of bioresorption is high enough due to structural distortions occurring under carbonate anion incorporation into the crystal lattice.<sup>2</sup>

Choosing CHA as a material for bone implants immediately requires special technique for its consolidation into bulk bodies.<sup>2</sup> Conventional method of solid state sintering cannot be applied for the case of CHA since it starts to decompose at temperatures higher than 700 °C into pure (stoichiometric) HA and CaO with  $\text{CO}_2$  release. This problem can be overcome by selection of an appropriate binder with low melting point.

The goal of this work is to create compact, resorbable biomaterials of new generation, which designated to replace human bone tissue.

To achieve this goal were solved the problems of obtaining bioresorbable materials based on CHA powders and preparation them for *in vitro* and *in vivo* tests.

Thereby, the process of consolidation can be described in terms of liquid-state sintering running essentially in liquid-state environment. Quasi-binary section  $\text{Na}_4\text{CaP}_6\text{O}_{18} - \text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$  of  $\text{CaO} - \text{Na}_2\text{O} - \text{P}_2\text{O}_5$  ternary system looks very attractive as one can find there eutectics (54 wt. %  $\text{Na}_4\text{CaP}_6\text{O}_{18}$  and 46 wt. %  $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ ) melted at 473 °C.



**Fig. 1.** Compressive strength of CHA/glass composite (450 °C).

It was demonstrated that it is feasible to obtain CHA/glass composite with a compressive strength of 25 MPa at above 500 °C temperatures (fig. 1), retaining starting carbonate ions level. Thus there's possibility to consolidate CHA powder without noticeable changing of its carbonate content using low-melting Na-Ca phosphate glass with the above composition and as an alternative biocompatible, biodegradable polymer poly-3-oxybutyrate as a binder.

### References

1. LeGeros R.Z. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2002, 395, 81-98.

2. Kovaleva E.S., Shabanov M.P., Putlayev V.I., Filippov Ya.Yu., Tretyakov Yu.D., Ivanov V.K. Mat. wiss. u. Werkstofftech, 2008, 39, 1-8.

The work was supported by RFBR grant № 09-03-01078-a, № 11-03-12179-офu-м-2011; FTP Russian Ministry of Education - П-403.

## P25 MAGNETIC ALGINATE PARTICLES FILLED WITH OIL DROPLETS FOR DRUG DELIVERY

[Komarova G.A.](#)<sup>1,2</sup>, [Starodubtsev S.G.](#)<sup>1</sup>, [Khokhlov A.R.](#)<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Physics, M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Leninskie Gory, [komarova@polly.phys.msu.ru](mailto:komarova@polly.phys.msu.ru)

<sup>2</sup>Institute of Polymer Science, University of Ulm, Ulm, Albert-Einstein-Allee 47

A method of preparation of a magnetic alginate particles filled with oil droplets and hydrophobic substances was developed. The oil and dissolved substance in it release from such particles placed in an inhomogeneous magnetic field. Magnetic alginate particles are destroyed under the action of magnetic field and the oil droplets release in an external water solution. A size of alginate particles was ~1.5 mm, as magnetic particles were taken  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -particles having mean dimension of 1.4 μm, as oil – Vaseline, and hydrophobic substance – water-insoluble dye Sudan 3. The magnetic particles begin to destroy at a field value of 0.2 Tesla and an efficiency of destruction strongly depends on magnetic field. Quantitative investigations of the release of Sudan 3 were conducted in depending on the concentration of components of the alginate particles. The release of hydrophobic dye Sudan 3 may reach to 86%. Therefore, magnetic alginate particles may efficiently use not only for delivering of hydrophobic medicines but also hydrophobic.

## P20 NEW MUTANT D-AMINO ACID OXIDASES WITH IMPROVED PROPERTIES

[Komarova N.V.](#)<sup>1,3</sup>, [Golubev I.V.](#)<sup>2,3</sup>, [Khoronenkova S.V.](#)<sup>1,3</sup> and [Tishkov V.I.](#)<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>A.N. Bach Institute of Biochemistry, Russian Academy of Sciences, 119071 Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Department of Chemical Enzymology, Faculty of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Innovations and High Technologies MSU Ltd., 109559 Moscow, Russian Federation

E-mail: [nat.v.kom@gmail.com](mailto:nat.v.kom@gmail.com)

D-amino acid oxidase (DAAO, EC 1.4.3.3) is FAD-containing enzyme and catalyses oxidative deamination of D-amino acids to corresponding α-ketoacids. The enzyme play important role in regulation of many processes and it is widely used in practice. All native DAAO have some critical drawbacks like insufficient temperature stability, non-optimal profile of substrate specificity etc. These factors limit practical application of DAAO. Different mutagenesis approach are used to improve properties of enzymes.

D-amino acid oxidase form yeast *Trigonopsis variabilis* (TvDAAO) is one of the most popular enzyme, used in some practical processes including oxidation of cephalosporin C. Gene of TvDAAO was cloned and expressed in E.coli cells in our



laboratory. The enzyme was expressed at high level in soluble and active form. Solution of 3D structure of mutant TvDAAO provided powerful background for rational design of the enzyme properties.

To locate promising positions in protein globule for site directed mutagenesis analysis of 3D structure was combined with alignment of DAAO amino acid sequences from different sources. Mutant forms of TvDAAO were prepared and expressed in *E. coli* cells. The mutants were characterized for substrate specificity and thermal stability. Majority of mutations resulted in change of substrate specificity profile and improvement of the enzyme catalytic efficiency was observed with certain substrates. Study of the mutant TvDAAO thermal stability showed that thermal inactivation of mutant enzyme proceeds through the same mechanism as in the case wild-type inactivation.

This work was supported by Ministry of Education and Science of Russian Federation, (contract 16.512.11.2253) and Russian Foundation for Basic Research (grant 11-04-00959 и 11-04-00962).

## P27 CHARACTERIZATION OF BIOLOGICAL OBJECTS USING SCANNING PROBE MICROSCOPY AND NANOINDENTATION

[Kravchuk K.S.](#)<sup>1,2</sup>, [Naumenko YU.N.](#)<sup>3</sup>, [Useinov A.S.](#)<sup>1</sup>, [Useinov S.S.](#)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Technological Institute for Superhard and Novel Carbon Materials, 142190, Moscow region, Troitsk, Centralnaya street, 7a, e-mail: kskrav@gmail.com

<sup>2</sup>National University of Science and Technology "MISIS", Moscow

<sup>3</sup>Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny

The review of techniques for measuring physical and mechanical properties at the nanometer length scale of materials used in medicine and biology is presented.

Surface topography, tribological and mechanical properties are among the main quality parameters for many types of modern functional materials applied in medicine. The goal of the presented research is to extend techniques for surface topological and mechanical characterization which are widely used in materials science and mechanical engineering towards the medical and biological objects. The miniaturization of medical devices and the need for reducing the damage after measurements completion require the transition to the nanometer length scale of the surface area involved in the testing procedure.

All the presented measurements were carried out using the scanning nano-hardness tester NanoScan-3D. The sensor of the device consists of piezoresonant cantilever having extremely high bending stiffness (about 20 kN/m) with mounted diamond indenter at its free end. The original design of the sensor allows implementing in one and the same device several techniques: surface topography imaging in semicontact scanning probe microscopy (SPM) mode, measuring mechanical properties (hardness, elastic Young modulus, etc.) using instrumented nanoindentation, scratch and force spectroscopy methods.

### Thin films

The roughness and mechanical properties of thin film of poly-n-isopropylacrylamide were measured (Fig. 1). Films were deposited on glass substrate. Films thickness varied from 100 nm to 5 microns. Spin coating technique has been used for the nanoscaled film fabrication, while thicker micron scaled films

were prepared using solvent casting technique. This polymer exhibits the properties of superabsorbent and is used in pharmaceutical industry during remedies extraction.

### Teeth enamel

The mechanical properties of intact (group I) and carious affected (group II) anterior teeth were investigated at the maximum indentation depth up to 1100 nm and 800 nm, correspondingly. The 2D and 3D images of surface topography and elastic modulus maps were obtained demonstrating the complicated architectonics of the enamel and its damage during the pathology. It has been shown that hardness and elastic modulus of carious enamel is reduced by 3-5 times as compared to the healthy teeth.

### Bio-coating of metallic implants

Calcium phosphate coatings of hydroxyapatite ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), which is the main mineral component of bone tissue, are traditionally used as a bio-coatings of metallic dental and orthopedics implants. Vacuum ion-plasma methods are currently the most promising techniques for such coatings deposition. The main directions in ion-plasma deposition research deal with finding the optimal modes of films precipitation and improving the mechanical and bio-medical properties of these coatings. Hardness, elastic Young modulus and surface morphology of thin coatings obtained by vacuum ion-plasma deposition were investigated in present work.

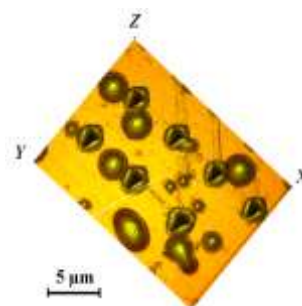


Fig.1. Surface topography image after indentation testing of poly-n-isopropylacrylamide film having thickness of 5 microns.

## P28 ELECTRONIC SPECTRA OF NANOSTRUCTURAL COMPLEXES OF COBALT WITH UNITHIOLS

[Kudaibergenova R.](#), [Darmenbaeva A.](#), [Mateeva S.](#), [Sugurbekova G.](#)

Taraz state university named after M. Kh. Dulaty, Kazakhstan, [gulnar-sugur@yandex.ru](mailto:gulnar-sugur@yandex.ru)

Spectrophotometric investigation of Co(III) – 2,3-dimercaptopropanesulphonate sodium (unithiol) complexes has shown, that different quantities of complex compounds with different spectral characteristics, differing from initial components, are being formed in the solution in dependence from concentration ratio of reagents and pH value of media. However complexity of spectra observed does not allow synonymous correlation of spectra bands.

All complexes synthesized were of deep brown color. Two intensive bands in the visible spectral interval of electronic spectra of their water solutions, interpreted in the terms of octahedron symmetry are of main interest. It is caused by impossibility to evaluate the disintegration of bands into isolated components because of insufficient spectra solvability. The results of quantum chemical calculations have shown that the



sizes of valence angles between Co(III) and ligands are close to 90°. It must be marked that interpretation of electronic spectra of [Co(en)]<sup>3+</sup> complex with D<sub>3</sub> symmetry is also carried out from octahedron (Oh) symmetry position.

The ion of Co(III) has [Ar]3d<sup>6</sup> electronic configuration. Except fluorides, all six coordinated complexes are low spin and diamagnetic with the main term <sup>1</sup>A<sub>g</sub>. In the visible area one can observe two transfers into <sup>1</sup>T<sub>1g</sub> and <sup>1</sup>T<sub>2g</sub> states, often with weak low lying transfers into triples <sup>3</sup>T<sub>1g</sub> and <sup>3</sup>T<sub>2g</sub>. The difference of energies of first two states does not depend on the force of ligand field and is evaluated as 12V. The energy of <sup>1</sup>A<sub>1g</sub> → <sup>1</sup>T<sub>1g</sub> transfer is equal to 10Dq-C. Usually B≈4C, then the total energy of transfer makes it possible to determine the energy of crystal field 10Dq and the parameter of electronic repulsion B. B<sub>0</sub>=1050 cm<sup>-1</sup> for the free cobalt (III) ion.

Two intensive bands in the area of 370-440 nm and 490-550 nm, corresponding to the sited transfers, are being observed in electronic spectra of all compounds synthesized (table1,2). According to the location of these transfers some parameters of crystal field have been estimated. The β (or β<sup>0</sup>) value reflects the decrease of repulsion of d-electrons in the complex, their delocalization and to some extent the covalence degree of M-L link. In the case of the complexes with different ligands the parameters obtained characterize the average ligand field.

Table 1. Absorption spectra and parameters of chemical links (cm<sup>-1</sup>) of the uniform complex compounds of cobalt (III)

Compound	[Co(NH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> ] <sup>3+</sup>	[Co(en) <sub>3</sub> ] <sup>3+</sup>	[Co(HUn) <sub>3</sub> ] <sup>3+</sup>
Parameters			
<sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> T <sub>1g</sub>	21280 (470)	21890 (457)	18180 (550)
<sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> T <sub>2g</sub>	29140 (340)	29510 (338)	22730 (440)
B	678	635	380
10Dg	23990	24430	19700
β=B/B <sub>0</sub>	0,65	0,60	0,36
β <sup>0</sup> =B <sub>0</sub> - B/B <sub>0</sub> *100%	35%	39%	63%

The same calculations for initial complex salts [Co(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]Cl<sub>3</sub> and [Co(en)<sub>3</sub>]Cl<sub>3</sub>, that are well correlating with literature data [1,2], have been also carried out.

Table 2. Absorption spectra and parameters of chemical links of complex compounds of cobalt with different ligands

Compound	[Co(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (HUn)] <sup>+</sup>	[Co(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (HUn) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	[Co(en) <sub>2</sub> (HUn)] <sup>+</sup>	[Co(en)(HUn) <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>
Parameters				
<sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> T <sub>1g</sub>	20408 (490)	19230 (500)	20726 (482)	19680 (508)
<sup>1</sup> A <sub>1g</sub> → <sup>1</sup> T <sub>2g</sub>	27027 (370)	25000 (400)	27038 (370)	25020 (400)
B	551	480	526	445
10Dg	22610	21150	22830	21460
β=B/B <sub>0</sub>	0,53	0,46	0,50	0,42
β <sup>0</sup> =B <sub>0</sub> - B/B <sub>0</sub> *100%	47%	54%	50%	58%

It is seen that as ammonium and ethylene diamine are substituted by unithiol molecules monotonous shift of maximum of absorption bands to the long wave area is observed. Unithiol initiates weaker ligand field. The 10Dq value of unithiol complex is lesser than of initial components. At the same time significant decrease of B parameter is observed that testifies the growth of M-S link covalence compared with M-N link. Multiligand compounds hold the intermediate position between monoligand complexes. The results obtained are in good correlation with the data of quantum-chemical calculations given earlier, according to which the substitution of ammonia and

ethylene diamine initiates the decrease of charge on central atom and the growth of covalence of coordination link.

So, the analysis of electronic absorption spectra of complex compounds of Co(III) synthesized has been carried out, and parameters of crystal field have been calculated as well. It had been stated that unithiol initiates weaker field than amines do. Spectral data confirm, that unithiol-cobalt (III) link is characterized by greater covalence degree than Co-N link.

## P29 MICROENCAPSULATED MULTICELLULAR TUMOR SPHEROIDS AS A PROMISING TOOL TO TEST NOVEL ANTICANCER LIPOSOMES LOADED WITH A LIPOPHILIC PRODRUG OF METHOTREXATE

[Natalia Kuznetsova\\*](#), [Anna Privalova\\*](#), [Elena Vodovozova](#), and [Elena Markvicheva](#)

Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, ul. Miklukho-Maklaya, 16/10, 117997, Moscow, Russia, [natalia@lipids.ibch.ru](mailto:natalia@lipids.ibch.ru)

\* - Both authors contributed equally to the work

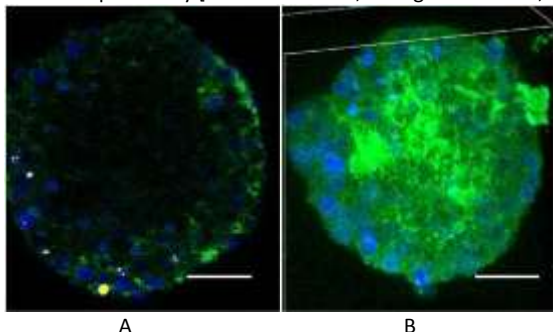
Today, multicellular tumor spheroids (MTS) are an established three-dimensional (3D) in vitro cell culture system and a promising tool for evaluation of candidate drugs and therapeutic approaches. The main advantages of microencapsulation as a 3D cell growth technique are chemically and spatially defined 3D networks of extracellular matrix components and cell-to-cell, and cell-to-matrix interactions which govern differentiation, proliferation, and cell function in vivo. These, in fact, are lost under the simplified 2-dimensional (2D) conditions. Notably, the approach allows to reduce the number of experiments with animals (mice, rats etc) used extensively in drug development.

Recently, the authors reported an MTS-based in vitro model to study the effects of photodynamic therapy [Zaytseva-Zotova et al, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2011]. MTS were generated by cultivation of tumor cells within alginate-chitosan microcapsules. The technique is rather simple to perform, easy to scale up, and allows for precise spheroid size control as well as different cell type co-culture. We suggest that 3D in vitro models based on microencapsulated MTS are of immediate interest for exploration of drug delivery properties of nanotherapeutics. In the current study, MTS were used as 3D in vitro model for preclinical cytotoxicity study of liposomes loaded with a lipophilic conjugate of methotrexate (MTX), an antifolate drug widely used as an anticancer therapeutic agent.

Liposomes on the basis of natural phospholipids, i.e. phosphatidylcholine (PC)—phosphatidyl inositol (PI)—1,2-dioleoylglyceride ester of methotrexate (MTX-DOG), 8 : 1 : 1, ~100 nm in diameter, were used in cytotoxicity studies. Human breast adenocarcinoma MCF-7 cells in the form of monolayer culture or MTS were incubated in RPMI-1640 culture medium supplemented with 10% FBS in the presence of MTX-DOG liposomes and cell viability was determined by Trypan Blue exclusion. Fluorescently labeled liposomes 50, 100, 200, 400, and 800 nm in diameter prepared from dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC)—BODIPY-PC\*\*, 9.99 : 0.01 (1 mg/mL total lipid), were used to study liposome penetration through the microcapsule polyelectrolyte envelope and into the depth of cellular aggregate. Upon incubation with liposomes, MTS were washed with buffer, homogenized, and BODIPY-PC fluorescence was monitored in chloroform-methanol extracts (mirror cuvette, λ<sub>ex</sub> 480 nm, λ<sub>em max</sub> 505 nm). Liposome



consumption by MTS was also visualized by confocal laser scanning microscopy (CLSM; see figure) on a Nikon TE2000 multi-mode imaging inverted microscope (Japan). All liposomal samples were prepared by standard extrusion technique as described previously [Kuznetsova et al, J Drug Del Sci Tech, 2009].



CLSM images of MTS incubated with BODIPY-labeled liposomes (green) after (A) 15 min and (B) 2 h. Cell nuclei are stained with DAPI (blue). Scale bar is 50  $\mu$ m.

As expected, MTS were found to be more resistant to the liposomal formulation than the monolayer culture. At 1000 nM MTX in the liposomal form, cell viability in MTS was 1.4-fold higher. Interestingly, permeability of the MTS envelope for the rigid DPPC liposomes did not depend on their size: as much as 8–14% of the initially added fluorescent probe was recovered in MTS extracts. The data suggest that a mechanism of active transport of the lipidic molecules inside the spheroid should exist, e.g. in a complex with some protein component of the medium.

Therefore, the proposed 3D in vitro model based on multicellular tumor spheroids is a promising tool to study the effects of novel anticancer drug delivery nanosystems which contributes to the more accurate toxicity assessment and better insight into the delivery process.

\*\*BODIPY-PC, 1-palmitoyl-2-[( $\omega$ -(4,4-difluoro-1,3,5,7-tetramethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-8-yl)-heptanoyl)]-sn-glycero-3-phosphocholine [Boldyrev and Molotkovsky, *Rus J Bioorg Chem*, 2006]

### P30 RESEARCH OF THE CYP450 ACTIVITY: NEW OPPORTUNITIES FOR EFFICIENT, SAFE AND ECONOMICALLY SIGNIFICANT DRUG THERAPY.

[Kukes I.V.<sup>1</sup>](#)

<sup>1</sup>The Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Trubetskaya str. 8/2, [ilyakukes@gmail.com](mailto:ilyakukes@gmail.com)

**INTRODUCTION.** When doctor appointment medical treatment, he has three serious problems today: efficacy of a treatment (efficacy of a treatment at average 60%<sup>1</sup>), safety of a treatment (106 000 patients in the U.S. have died from side effects from drugs in 1998<sup>2</sup>) and an economical component of a treatment (costs of side effects from drugs in the U.S. are about 12\$ billion in a year<sup>3</sup>). An a critical roles in solving these problems belongs to research of the cytochrome P450 (CYP450) activity, that involved in a metabolism of more than 50% of all medicines. **MATERIALS AND METHODS.** Currently, the most promising methods for assessing the activity of CYP450 are electrochemical approaches for researching enzyme-substrate interactions due to

high sensitivity. Electrochemical systems based on the cytochrome P450 doesn't require expensive cofactors - electron donors such as NADH or NADPH. Electroanalysis does not require the presence of proteins - partners: cytochrome P450 reductase, cytochrome B5. The peculiarity of electrochemical sensors based on cytochromes P450, is using nanoelectrodes (nanostructured electrodes) to increase the sensitivity analysis.

Electrochemical biosensor based on CYP2B4 had been proposed for the determination of phenobarbital (made the data domain = 0.289  $\mu$ M) - first-generation of anti-epilepsy drugs, which is a substrate of cytochrome P450. To develop an algorithm of researching cytochrome P450 substrates and inhibitors potential, we had investigated various of electrochemical methods. Nanostructured with gold, nanoparticle electrodes with immobilized cytochrome P450 2B4, 1A2, 3A4, 11A1 (P450sc), P450 51b1 (CYP51) were examined in the presence of substrates and (or) inhibitors of these forms. To study the electroanalytical characteristics of current-voltage response of these electrodes, we used registration method, based on cyclovoltamperometry and voltammetry analysis (square-wave voltammetry and differential pulse). Substrates of the cytochrome P450 forms, caused a significant increase in catalytic current at a controlled tension, and inhibitors do not alter or reduce the maximum amplitude amperage<sup>4</sup>.

**RESULTS.** Using of electrochemical methods in combination with nanotechnologies, can miniaturize electrodes and measuring devices for potential use as a "lab on a chip" (laboratory-on-a-chip type devices), and preventive biosensors (point-of-care biosensors).

**CONCLUSIONS.** Further development of these methods for high level potential substrates and inhibitors of cytochrome P450, due to the miniaturization and automation of processes, reduce reagent consumption, analysis time, stages of analysis, which in turn - reduces the cost of the study. Carrying out the electrochemical analysis of clinical samples of patient's blood plasma with cytochrome P450-electrodes as a measuring instruments, will provide information about the level of drugs during treatment, the selection of products and researches in personalized medicine way.

#### REFERENCES:

1. WHO, 2006; National Institute on Drug Abuse (US Department of Health and Human Services), July 2006.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998 Apr 15; 279 (15) :1200-5.
3. Drug giant accused of false claims. *MSNBC News*. July 11, 2003. Accessed December 17, 2003
4. Shumyantseva VV, Suprun EV Bulko TV, Dobrynin, OV, Al Archakov (2010) *Biomedical Chemistry*, 56, 55-71]





### P31 BIOACTIVE CALCIUM PHOSPHATES FOR MEDICINE

[Lazebnaya M.A.](#), [Kolobov Yu.R.](#), [Kuzmina E.A.](#),  
[Volkovnyak N.N.](#), [Kolobova E.G.](#),  
[Grebcova E.A.](#)

Research-Education and Innovative Center  
“Nanostructured Materials and Nanotechnologies” of  
Belgorod State University  
[lazebnaya@bsu.edu.ru](mailto:lazebnaya@bsu.edu.ru)

Materials based on calcium phosphates occupy a leading place among the materials for medical prosthesis, bone regeneration, as well as components of dental products. Currently, the focus is on increasing the bioactivity of these materials, which is possible in the result of complex implementation of three interrelated approaches:

1. Increase of their surface area and penetration with a decrease in the crystallite size;
2. Change of the crystal structure of calcium phosphates as a result of modification of biocompatible ions;
3. Creation of composite materials with different ratios of bioresorbable / bioresistive phase.

Putting into practice these prerequisites increase of the biological activity of calcium phosphates can lead to a reduction in time of rehabilitation of patients in the postoperative period. All three considered approaches are reflected in our research.

A pilot plant technology and synthesis installation for obtaining a product with a high degree of dispersion based on a previously developed method of obtaining nanosized hydroxyapatite were developed. This method allows to obtain the product of the synthesis in an aqueous or alcoholic suspensions, colloids, pastes, powders, granules, agglomerates of hydroxyapatite crystals which retain the nanoscale (70-150 nm in length, width 5-30 nm). Specific surface area of hydroxyapatite powder prepared in accordance with this technology is at least 120 m<sup>2</sup> / g.

The method of synthesis of nanosized silicon substituted hydroxyapatite, Ca<sub>10</sub> (PO<sub>4</sub>)<sub>6-x</sub> (SiO<sub>4</sub>)<sub>x</sub> (OH)<sub>2-x</sub> (Six-HAP) was developed to obtain the modified product, where x = 0.1-1.5, the size of the crystallites in aqueous suspension is also not exceed 100 nm in length and 20 nm in width. Specific surface area of such materials is 210 m<sup>2</sup> / g.

The creation of biphasic composite HAP + β-TCP of various fractional composition can be used for sandblasting implants, prophylactic treatment of the surface of the tooth enamel by the method of Air Flow.

An important application of suspensions of nanosized hydroxyapatite is their use as electrolyte components for the formation of porous calcium-phosphate coatings on titanium and its alloys by micro-arc oxidation. Such composites provide a necessary level of mechanical properties of the implant, and increased bioactivity due to the chemical composition of the coating (calcium phosphates, mixed oxides of calcium, titanium, etc.) and porosity (the diameters of the open pores from 2 to 50 microns depending on the composition of the electrolyte).

Thus, all three approaches for improving the bioactive properties of materials based on calcium phosphates for medical application are realized in our studies.

### P32 INVESTIGATION OF SHELL FORMATION AROUND PLASMA INCUBATED GOLD NANOPARTICLES AND INFLUENCE ON THE FUNCTION OF BLOOD CELLS

[Aseychev A.V.](#)<sup>2</sup>, [Beckman E.M.](#)<sup>2</sup>, [Skotnikova O.I.](#)<sup>2</sup>,  
[Azizova O.A.](#)<sup>2</sup>, [Tvorogova S.A.](#)<sup>1</sup>, [Levin A.D.](#)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>All-Russian Scientific and Research Institute for Optical and Physical Measurements, Moscow, 119361, Ozernaya street, 46, [ad\\_levin@mail.ru](mailto:ad_levin@mail.ru)

<sup>2</sup>Institute of physical-chemical medicine, Moscow

Gold nanoparticles are considered as prospective carriers for drug delivery and agents of photodynamic therapy. That's why study of different effects, connected with influence of these particles on organism is an actual problem. Biological activity of nanoparticles (NP) in connection on cells and tissues strongly depends by their shell, particularly from plasma proteins and ligands formed in blood around NP.

The following problems were studied in this work: 1) Dynamic of particle size changing on their incubation in diluted (3 and 6 %) plasma and determination of stabilization time. 2) Influence on platelet ADF-induced aggregation with and without pre-incubation in blood plasma. 3) Influence of gold NP on erythrocytes hemolysis and aggregation. 3) biological of gold NP on erythrocytes function *in vitro*.

**Methods and materials.** Gold colloids (British Biocell International) with 30 and 60 nm NP diameters, citrated blood of healthful donors, membrane filters 0,2 μm (Millipore) for plasma and Sigma Aldrich reagents were used. NP sizing was made by dynamic light scattering technique using Zetasizer Nano ZS analyzer (Malvern) over 173° scattering angle. Platelet and erythrocytes aggregation was measured using dual-channel aggregometer Biola LA-230 (Biola, Russia)/ Aggregation was measured 5 and 10 minutes later after NP adding to platelet, under 2 and 5 μM ADF concentration.

**Results and discussion.** 1) Dependence of 30 nm gold nanoparticles hydrodynamic diameter  $D_H$  from incubation time in 3% plasma presented at fig.1. It's obviously 1,5<sup>x</sup> increasing of  $D_H$  (from 40 to 60 nm) during first 15-20 minutes after NP adding to plasma. Shell formation around gold NP is the most probable reason of such increasing.

2) Pre-incubated in 3% plasma during 20 minutes NP, as well as native (without preliminary incubation) NP were used for investigation of platelet aggregation. The effect of decrease of ADF-induced aggregation, dependent on NP dose and incubation time of NP with platelet was detected for 30 and 60 nm NP pre-incubated in plasma. This effect is more expressed at 2 μM ADF concentration. It is shown that adding of 60 nm NP to platelet giving gold 5 μM and 40 μM concentration and 30 minutes incubation cause correspondingly 10% and 2,5<sup>x</sup> decrease of ADF-induced aggregation, compared with control sample.

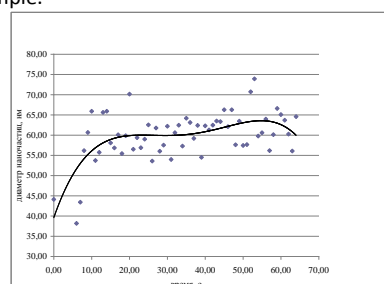


Fig.1





For comparison: similar decrease is 3% and 30% for NP – platelet 5 minutes incubation time. For 30 nm NP decrease of platelet aggregation also was shown, but in a less degree. At the same time investigation ADF-induced aggregation over adding of native 30 nm NP detected dose-dependent platelet activation.

It is noteworthy, that most expressed effect of ADF-induced aggregation was detected at 5  $\mu$ M ADF concentration and 30 minutes NP-platelet incubation time.

3) Investigation of lactic acid induced erythrocytes aggregation in presence of NP shown, that 30 nm NP does not effect this process, and 30 nm NP exhibit tendency to decrease the aggregation.

4) Study of NP influence on erythrocytes hemolysis shown , that degree of osmotic and free-radical hemolysis does not depend from NP presence in incubation media.

**Conclusion:** 1). Time dependent size increase of 30 nm gold NP takes place over incubation with 3% plasma, probably due to shell formation from plasma components around NP. Optimal incubation time for experiments with shells is 20 minutes. 2). NP pre-incubated with plasma does not effect on hemolysis and does not increase erythrocytes aggregation. 3) Adding to platelet of pre-incubated in plasma gold NP, in contrast to native, decrease ADF-induced aggregation.

Thus, our observation shows relative bio-safety of application of pre-processed with plasma gold NP as carriers of drugs, diagnostic and photodynamic therapy agents.

### P33 CHITOSAN-G-POLY(VINYL ALCOHOL) COPOLYMERS PREPARED BY SOLID-STATE AND NANOFIBROUS MATERIAL ON ITS BASIS [Lesnyakova L.V.](#)<sup>1</sup>, [Sonina A.N.](#)<sup>1</sup>, [Chernyshenko A.O.](#)<sup>1</sup>, [Akopova T.A.](#)<sup>2</sup>, [Vikhoreva G.A.](#)<sup>1</sup> and [Zelenetsky A.N.](#)<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kosygin Moscow State Textile University, Moscow, Russia 117091, Malaya Kaluzhskaya str.,1

<sup>2</sup>Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia 117393, Profsoyuznaya str., 70

Keywords: nanofibers, chitosan, poly(vinyl alcohol), solid-state synthesis

Innovative way of development of world economy in many respects correlates with achievements and prospects of the nanotechnologies providing design of materials and systems with record quantitative or essentially new qualitative characteristics. One of such technologies is process of electrospinning (ES) that occupies a special place among all technological processes of fiber manufacturing employed in industry due to possibility to obtain superfine (nano) fibers. Now nanofibers of poly(vinylchloride), poly(vinyl alcohol) (PVA), polyethylene oxide, polycaprolactone, etc. are described [1-3]. In spite of the fact that throughout last several years the number of articles devoted to electroforming doubles every year, process yet hasn't found a sufficient theoretical and experimental justification for commercial development. It is necessary to conduct intense investigations, including chitosan-based materials promising for biomedical application.

Attempts to obtain by ES pure chitosan fibers using acetic acid polymer solutions have shown that only concentrated (80-90%) acid solutions possess the required values of electrical conductivity and surface tension to provide a success of molding. Of great interest to study the possibility of processing nanofibers of water-soluble chitosan derivatives having surface activity, in particular, its graft copolymers with poly(vinyl alcohol) (PVA), described in [4]. These products are obtained through innovation promising solid-state technology, which advantages are

improved environmental and economic performance and high efficiency, especially for modification of natural polymers cellulose and chitin which is not soluble in common solvents. PVA is a hydrolysis product of poly-(vinyl acetate) (PVAc) and is a biocompatible water-soluble synthetic polymer. Besides, it is recognized as one of the few synthetic polymers particularly biodegradable under both aerobic and anaerobic conditions [5, 6].

The purpose of this work is to obtain water-soluble graft copolymers of chitosan and PVA using solid-state technique and to study their fiber forming ability by ES process.

Fraction of the obtained products enriched with chitosan is dissolved in acidic aqueous media whereas a high content of grafted PVA-chains leads to solubility of the copolymers in water at neutral pH values (at 80-90 °C or 20-25 °C depending on length of grafted PVA fragments). Both water-soluble fractions were collected after dissolving (about 30% of entire blend) and used to prepare nanofibers. IR-spectroscopy was employed as the main method to analyze the copolymer structure. FTIR spectra of the samples after copolymer purification and precipitation from aqueous solutions contained characteristic absorption PVA and chitosan bands. The data showed that deacetylation degree of both polymers was almost complete (up to 95 – 98%).

Glucosamine contents for chitosan and copolymers were also calculated from the results of elemental analysis using C/N ratio (5.29 in the case of initial chitosan). Elemental analysis data for both chitosan-g-PVA samples are (found/calculated, %): C, 52.96/53.05; N, 1.40/1.32; O, 36.91/36.87; H, 8.73/8.74. So, degree of PVA grafting onto chitosan was found about 450%.

The values of Mw of the copolymers determined by GPC method were 190 kDa for soluble at room temperature sample and 230 kDa for soluble at elevated temperature sample.

Conditions for successful electroforming nanofibers from the samples obtained graft copolymer are: concentration of polymer 9,5-14%, applied voltage 25-35 Kv. It should be noted that if solution concentration was less then 9.5% the ES process has either defects or is not implemented.

Figure 1 show SEM image of chitosan-g-PVA fibers of chitosan-g-PVA sample soluble in water at RT. It can be seen that an average diameter of fibers is ~ 50-100 nm.

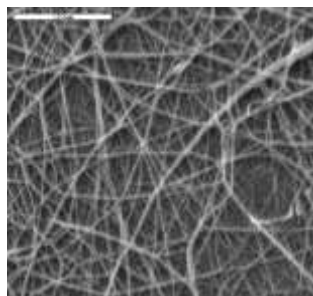


Figure 1 – Micrographs of nanofibers of chitosan-g-PVA sample

#### References

1. Ignatova, M.; Starbova, K.; Markova, N.; et al. (2006). *Carbohydrate Research.*, 12, 2098-2107.
2. Ojha, S.; Stevens, D.; Hoffman, T.; Stano, K.; et al. (2008). *Biomacromolecules.*, 9, 2523-2529.
3. Hana, J.; Zhanga, J.; Yina, R.; Maa, G.; et al. (2011). *Carbohydrate Polymers*, 83, 270–276.
4. Akopova, T.; Zelenetskii, A.; Ozerin, A. (2011). In: *Chitosan: Manufacture, Properties, and Usage* (Ed. S.P. Davis); Ch. 16. Nova Science Publishers, Inc.
5. Matsumura, S.; Tomizawa, N.; Toki, A.; et al. (1999). *Macromolecules*, 32, 7753–7761.
6. Corti, A.; Solaro, R.; Chiellini, E. (2002). *Polym. Degrad. Stab.*, 75 (3), 447–458.



## P34 ENZYME-CATALYZED DISASSEMBLY OF MULTICOMPARTMENT PARTICLES WITH POLYELECTROLYTE SHELL FORMED OF POLYPEPTIDES

I.V. Marchenko<sup>1,2</sup>, A.M. Yashchenok<sup>3,4</sup>, T.N. Borodina<sup>1</sup>, T.V. Bukreeva<sup>1,2</sup>, G.S. Plotnikov<sup>5</sup>, A.G. Skirtach<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institute Of Crystallography, Russian Academy Of Sciences, Moscow, 119333, Leninskiy Pr. 59,

[iramarchenko85@mail.ru](mailto:iramarchenko85@mail.ru),

<sup>2</sup> National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow,

<sup>3</sup> Saratov State University, Saratov,

<sup>4</sup> Max-Planck Institute Of Colloids And Interfaces, Golm, Germany,

<sup>5</sup> Moscow State University, Moscow

Polyelectrolyte microcapsules formed by stepwise adsorption of oppositely charged polyelectrolytes onto the surface of colloidal particles can be used as microcontainers, microreactors and sensors [1]. Multicompartment capsules which are several capsules attached to each other, are promising objects for simultaneous delivery of several compounds and as intracellular sensors, when capsules with sensors to different substances are combined in one carrier [2]. To use such capsules as intracellular sensors it is important to study detaching of parts of multicompartment capsule. To perform such detaching we proposed to decompose the biodegradable shell by enzyme action.

Multicompartment microparticles were formed on the base of silica particles with diameters 4.8 and 0.58  $\mu\text{m}$  covered by polyelectrolyte shell. The shell was obtained by layer-by-layer method [3]. Inner part of the shell was formed of synthetic polyelectrolytes and the outer part comprised biodegradable polypeptides (Fig. 1a). The outer particles were terminated to the surface of the inner ones due to electrostatic interaction of their outer layers.

To perform detaching of the particles they were subjected to action of Pronase. Complete detaching of the outer particles from the surface of the inner ones was observed after 30 minutes of incubation in enzyme solution (Fig. 1b).

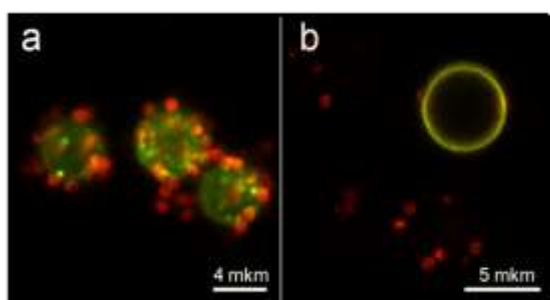


Fig. 1. Images of multicompartment capsules before (a) and after (b) enzyme action (confocal scanning fluorescent microscopy).

For investigation of enzyme degradation of biodegradable polyelectrolyte shell capsules consisting of polypeptides were formed. They were incubated in Pronase solution. It was shown that the rate of degradation of the capsules shell can be adjusted by the number of polyelectrolyte layers and enzyme concentration.

References.

1. De Geest B.G., De Koker S., Sukhorukov G.B. et al. Polyelectrolyte microcapsules for biomedical applications. //Soft Matter, 2009, 5, 2, 282.

2. Delcea M., Yashchenok A., Videnova K., Kreft O., Mohwald H., Skirtach A.G. Multicompartmental Micro- and Nanocapsules: Hierarchy and Applications in Biosciences //Macromol. Biosci., 2010, 10, 465.

3. Sukhorukov, G.B., Donath, E., Davis, S. et al. Stepwise polyelectrolyte assembly on particle surfaces: a novel approach to colloid design. //Polym. Adv. Technol., 1998, 9, 759.

## P35 ADDRESS DELIVERY NANOMEDICINE AND PROBLEMS OF INTRODUCTION

Matchenko E.A.

State University of Management, Moscow, Ryazanskiy prospect, 99, elens2001@mail

Nanomedicine is not that other, as application nanodesign in medical sphere to influence on the person. Address delivery of medicines to the affect sites of the body of the patient is not till the end studied, but rather perspective working out for its further development and introduction in public health.

It is necessary to notice, that just application of nanotechnologies in medical sector is the reason of much resistance comes from outside both from the scientific area, and state structures. The reasons for that are: researchers regard safety of the person as a the key condition in the situation of absence enough money for carrying out of valid clinical tests which in their turn do not hasten to financed of state structures through the fear of reduce of level of the state budget and a finding checked up although outdated places of the capital investment, also businessmen, are afraid [subsidize](#) their capital in so hazardous enterprise.

Problem of underfunding of clinical tests on nanolevel isn't unique. We should also note unwillingness to enter innovation because of doom the previous designs which are giving you enormous profits.

Following stopper of the progress in medicine is the position of many developed countries from the point of view of strategy of dynamic making up. That is the countries don't go on the realized risk on purpose to adopt only positive experience at the countries-pioneers.

Concerning the Russian Federation it is possible to state a fact that on the assumption of scientific reserves which are available in the country, would be possible to select strategy of scientific and technical leadership in this segment on conditions that integration efforts of various interested institutes, such as the State, venture funds, manufacture, science, education in one innovative system. In this period of time, unfortunately, the process of development of nanotechnologies in Russia occurs slow rates.



### P36 AGGREGATE STABILITY OF FE@C NANOCOMPOSITES

Minin A.S.<sup>1</sup>, Byzov I.V.<sup>2</sup>, Yermakov A.Ye.<sup>2</sup>, Uimin M.A.<sup>2</sup>, Mysik A.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> USMA, c. Yekaterinburg, 620028, st. Repina 3,  
<sup>2</sup> Institute of Metal Physics, Ural Branch of RAS, c. Yekaterinburg  
E-mail: calamatica@gmail.com

Nanocomposites Fe@C obtained by gas-phase method [1] is a perspective nanomaterial for biomedical applications [2]. Nanoparticles represent a core (iron) / shell (carbon) structure. This nanomaterial is ferromagnetic and it has simultaneously enhanced corrosion resistance as compared with pure iron and their oxides. Among the numerous applications for this nanocomposite the development of drug as a targeted diagnostic multi-modal agent, which is supposed to be entered into a living organism systematically seems to us the most attractive. According to electron microscopy data, the diameter of the particles found to be in the range of 10-20 nm, this size is sufficient for the particles to circulate in the bloodstream, but it was revealed that aqueous solutions of the particles are unstable forming the large visible by-eye aggregates, that are unacceptable according to Ministry of Health [3]. Thus, while dealing with Fe@C nanocomposites much attention should be paid to investigate the aggregate stability during the time. The most common methods of stabilization of nanoparticles are the use of surface-active agents (surfactants), or the creation on its surface of strong (positive or negative) zeta potential. In our research both variants of stabilization have been considered.

As a stabilizing surfactant DSPE-PEG2000 (Lipoid GmbH, Germany) was chosen, as being biocompatible and providing a high stability of disperse systems [4]. After surfactant treatment the average size of aggregates recorded in the dispersion was in the range of 100-150 nm (measured by DLS using the Zetasaizer Nano-ZS device). The aggregates average size of order ~ 50 nm was achieved after further centrifugation and prolonged ultrasonic processing.

In order to provide the specific charge state of surface the functionalization was applied using aryl diazonium chemistry. As a result we obtained the nanocomposites containing surface carboxyl groups or amino groups having the zeta potentials equal to - 40 mV and +35 mV respectively. The average size of aggregates stabilized by covalent modification was less than 150 nm.

Thus, during the work a various methods to improve the aggregate stability of nanoparticles Fe@C, which could be used to prepare dispersions suitable for systemic administration in a living organism, were developed.

We are acknowledged to RFBR for financial support (Grant # 10-02-00323a).

#### References:

E. Ermakov, M. A. Uimin, et al., The Synthesis, Structure, and Properties of Carbon-Containing Nanocomposites Based on Nickel, Palladium, and Iron. Russian Journal of Physical Chemistry A, 2009, Vol. 83, No. 7, pp. 1187–1193.

Q. A. Pankhurst et al. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. 2003 J. Phys. D: Appl. Phys. 30

Order from 12.10.2007 № Rospotrebnadzor 280 "Safety Evaluation of Nanomaterials"

V. Budker, V. Gurevich, J.E. Hagstrom, F. Bortzov & J.A. Wolff, Nature Biotechnology 14, 760 – 764, 1996

### P37 POSSIBLE MISTAKES IN ECOTOXICOLOGICAL EVALUATION OF NANOMATERIALS

Morgalev Yu.N.<sup>1,2</sup>, Morgaleva T.G.<sup>1,2</sup>, Gosteva I.A.<sup>1</sup>, Morgalev S.Yu.<sup>1</sup>, Kapitonova E.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «Nano-Biotest» Center of Tomsk State University, morgalev@tsu.ru  
<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

The center "Nano-Biotest" (Accreditation ROSS RU.0001.22HH07 of 16/02/2010) investigated the sensitivity of the 33 species of test organisms from different taxonomic groups in 740 test systems for various kinds of man-made nanoparticles (platinum, nickel, metal oxides, carbide and silicon nitride, nanotubes, nanostructured and polycomponent nanomaterials) in a wide range of concentrations and sizes. It was analyzed the biological effects of water dispersed systems of nanoparticles (DS NP). The most pronounced toxic effects were manifested in DS NP range of concentrations similar to those in the natural environment (1.0 - 0.00001 mg / l). One of the criteria for the selection of test organisms was their presence in food chains of agro-food production and akvatechnology.

The introduction of nanoparticles into the cultivating medium in most cases did not lead to the death of test organisms, but caused a serious breach of their physiological functions and behavior: opposite changes the rate of growth and metabolism of soil bacteria (the genus *Pseudomonas* and the genus *Bacillus*), the change of the kinetic parameters of growth and suppression of sporulation of soil fungi (the genus *Trichoderma*, several species), change in the rate of mass increase *Chlorella vulgaris* B., violation of the biosynthesis of chlorophyll a, b and carotenoids in various species of higher plants (*Lemna minor*, *Phaseolus vulgaris* and *Triticum aestivum*), increase content of Amaranthine in the tissues *Amaranthus cruentus*, changes in seed vigor of crops (*Avena sativa*, *Triticum aestivum*, *Lycopersicon esculentum*, *Hordeum vulgare*, *Phaseolus vulgaris* and *Raphanus sativus*), negative chemotaxis *Paramecium caudatum*, drop the food activity and fecundity of *Daphnia magna* and *Ceriodaphnia affinis*, changes in *Danio Rerio* and *Cyprinus carpio* development.

The analysis of results revealed several features of the biological effects of nanoparticles.

1) Lack of manifestations of the monotonic dependence of the toxic properties of nanomaterials and their concentration in the environment surrounding the test organisms (maximum severity of biological effects in the concentration range 1.0-10.0 mg / l and 0,001-0,00001 mg / l). This pattern may be associated with different distances between the nanoparticles in DS NP and their different bioavailability in connection with the processes of aggregation and elimination due to sedimentation.

2) The nonlinear relationship of expression of the biological effects of the degree of dispersion, which causes the activation of different mechanisms of nanoparticles penetration in biological object.

3) The relative preservation of the chemical specificity of the substances in the nanostate associated with increased formation of ionic forms in dispersions.

4) The dependence of test responses from the method of forming the test systems.

5) Species- and organ- specificity of the biological effects of DS NP.

The absence of a unified methodology leads to ambiguous results bioassay environmental hazard / safety of nanomaterials:

1. Differences in sample preparation technology

a) The concentration of NP in the test systems without taking into account the possible existence in nature;



b) The intensity and length of dispersion;  
c) Stabilization of the DS NP and evaluation of effective concentration for the analysis.

2. Differences in the bioassay technique

a) Members of the ensemble of test organisms;

b) Used test reactions;

c) Procedures for bioassay.

3. Differences in the evaluation of the results

a) Differences of toxicological and ecotoxicological significance of the recorded test reactions

b) Different systems and biosafety evaluation scale (Disease surveillance, Ministry of Environment, OECD, etc.)

It is established that to assess the environmental safety of nano does not apply the principle of safety assessment by the multiplicity of dilution of disperse systems of nanoparticles to a safe level. In addition, shows the need for a scheme of analysis based on the simultaneous study of the test reactions set of test organisms from different taxonomic groups, depending on the scope of possible deployment, use and disposal of nano.

## P23 IR-SPECTRAL STUDY OF MULTILIGAND COMPLEX OF COBALT

<sup>1</sup>Musabaeva A., <sup>2</sup>Sugurbekov E., <sup>1</sup>Mateeva S.

<sup>1</sup>Kudaybergenova R., <sup>1</sup>Sugurbekova G.

<sup>1</sup>TarGU them. MHDulaty, Taraz, gulnar-sugur@mail.ru

<sup>2</sup>Kazakh-British Technical University, Almaty

IR spectral investigation make it possible to obtain important information about structure of compounds, ligand coordination and their mutual influence. It is interesting to consider the infrared spectra of multiligand complex compounds in the inner sphere of sodium 2,3-dimercaptopropansulfonat (unithiol) and ammonia or ethylenediamine. In order to investigate oscillation spectra of multiligand complex compounds of cobalt IR-spectral methods have been applied. IR-spectra of solid specimen have been registered by "Specord M80" in the diapason of 200-4000  $\text{cm}^{-1}$  in the tablets with KBr or in the suspension in vaseline oil.

The initial salts of cobalt (III) used for synthesis represent complex compounds as well. The spectral picture obtained for the sited compounds has rather complex character, that is due to the overlapping of absorption bands of different ligands. One can see that when unithiol molecule penetrates into the inner sphere of the complex with the formation of multi ligand compounds, the valence fluctuation band of Co-N link displaces to the lower frequency area compared to the mono ligand ammin complexes. On the contrary, according to IR spectra (table 1) the Co-S link in the amine or ethylenediamine compounds is slightly stronger than in monoligand complex. The valence fluctuation band of C-N link of  $[\text{Co}(\text{en})_3]\text{Cl}_3$  complex located near  $1045 \text{ cm}^{-1}$  is one of the characteristic bands of ethylenediamine. In the unithiol complexes this fluctuation is overlapped by very intensive band  $\nu\text{SO}_3$ , therefore the  $\nu_{\text{C-N}}$  frequency cannot be evaluated. The frequency of absorption bands of multi ligand complexes related to unithiol do not differ from the frequency of mono ligand complexes. We can mark only slight displacement ( $5\text{-}10 \text{ cm}^{-1}$ ) of valence fluctuation bands of C-S links to the low frequency area. This may be explained by very strong relation of unithiol with central atom, so the C-S link strength is slightly decreased. This conclusion also coordinates with the results of quantum-chemical calculations of C-S link length in the compounds studied. Thus, the results of IR spectroscopic investigation confirm that the interaction of unithiol with complex salts of Co(III) results in the formation of complex compounds, containing different ligands in the inner sphere. Multi ligand complexes are characterized by high stability of Co(III)-unithiol

link, as the interaction  $\text{Co(III)-NH}_3(\text{en})$  is weakened compared to the mono ligand compounds.

Table 1 - Some vibrational frequencies ( $\text{cm}^{-1}$ ) in the IR spectra of original and synthesized complex compounds of cobalt (III)

Compound	$[\text{Co}(\text{en})_3]\text{Cl}_3$	$[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$	$[\text{Co}(\text{NH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_3$	$[\text{Co}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_3$	$[\text{Co}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_3$	$[\text{Co}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_3$	$[\text{Co}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_3$	$[\text{Co}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_3$	$[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]\text{Cl}_3$
$\nu(\text{OH})$	-	3420 3395	3480 3415	3445 3420	3470 3400	-	-	-	-
$\nu_{\text{as}}(\text{NH})$	3295 3230	3280 3255	3280 3260	3310 3250	3320 3255	-	-	-	-
$\nu_{\text{as}}(\text{NH})$	3100	3180	3190	3130	3145	-	-	-	-
$\nu_{\text{as}}\text{CH}$	2977	2960	2972	2970	2970	-	-	-	-
$\nu_{\text{as}}(\text{CH})$	2890	2910	2915	2900	2905	-	-	-	-
$\delta(\text{NH}_2)$ $\delta(\text{HOH})$	1625	1610 1635 1650	1608 1620	1615 1636 1650	1620 1630 1640	-	-	-	-
$\delta \text{ CH}_2$	1485 1447	1470 1435	1465 1440	1475 1420	1460 1430	-	-	-	-
$\nu_{\text{as}}\text{SO}_3$	-	1260 1180	1270 1195	1270 1190	1265 1208	-	-	-	-
$\nu_{\text{as}}\text{SO}_3$	-	1032	1030	1028	1030	-	-	-	-
$\nu_{\text{as}}\text{CS}$	-	770	775	775	788	-	-	-	-
$\nu_{\text{as}}\text{CS}$	-	657	660	663	660	-	-	-	-
$\delta \text{ SO}_3$	-	580 560	535 560	590 550	590 558	-	-	-	-
$\nu_{\text{Co-N}}$	475	480	485	470	468	-	-	-	-
$\nu_{\text{Co-S}}$	-	335	345	330	345	-	-	-	-





**P39** DETERMINATION OF AFFINITY CONSTANT FOR ANTIGEN-ANTIBODY SYSTEM AND DEVELOPMENT OF FLUORESCENCE POLARIZATION IMMUNOASSAY OF FLUOROQUINOLONE OFLOXACIN

**Nechaeva N.L.<sup>1,2</sup>, Eremin S.A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskie Goru 1, 119991 Moscow, Nechaeva.N.L.@yandex.ru

<sup>2</sup>A.N.Bakh Institute of Biochemistry of Russian Academy of Science, Leninskii pr. 33-2, 119071 Moscow

Fluoroquinolones (FQs) are the class of antibiotics, which are widely distributed in veterinary medicine to treatment and protection from different infectious diseases. In particular ofloxacin, used in this work, can be applied in medicine and in veterinary medicine. These compounds can accumulate in the human organism and become reason of very harmful consequences like rash, itch, dietary allergy et cetera. On the other hand the contamination of food products by fluoroquinolones may cause occurrence of strains of pathogenic microorganisms which are resistant to these antibiotics. And that makes them ineffective in treating people. That's why it is necessary to develop sensitive, specific and express methods of control the content of FQs. In the European Union maximum permissible level (MPL) for FQs content in meat is 100-300 mg/kg, and in milk it's 100 mg/kg/l.

One of the most perspective methods of FQs determination is fluorescence polarization immunoassay (FPIA). As any immunoassay, FPIA is based on the reaction of a specific antigen-antibody interaction. And in the design and optimization analysis one of the most important steps is characteristic of immunochemical systems from physical and chemical points of view, and in particular the determination of binding constants of antigen-antibody complex. Knowledge of physical and chemical parameters of the system allows us to make the best selection of immunoreagents. The main parameters that allow to choose the best pair of tracer-antibody binding constants are thermodynamic. The aim of this study was to calculate binding constants in the antigen - antibody system for ofloxacin by Scatchard method based on data obtained by the polarization fluorescent immunoassay.

Using the Scatchard method, we adopted a concentration of tracer as constant and determined the complexation constant in the tracer-antibody complex. Then using this value we determined the constant of complex formation in antigen-antibody system. It was shown that the binding constant of unlabeled antigen  $(1,6 \pm 0,4) \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$  is lower than the binding constant of tracer  $(1,2 \pm 0,2) \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$  one level degree. Optimized method FPIA allows to determine 100 ng/ml ofloxacin in 50  $\mu\text{l}$  of the sample for several minutes.

Research sponsored by the Federal Target Program "Scientific and scientific-pedagogical personnel of innovative Russia in 2009-2013" (State Contract № 16.740.11.0158, September 2, 2010) and Russian Foundation for Basic Research grant 11-04-91189\_NSF\_a «Mechanism of the enantio-selective molecular recognition between chiral haptens and antibody: ofloxacin as model».

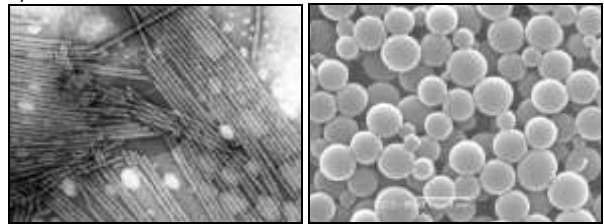
**P40** IN VITRO ASSEMBLY OF ANTIGENIC COMPOSITIONS BASED ON ARTIFICIAL PLANT VIRUS PARTICLES

**Nikitin N.A.<sup>1</sup>, Trifonova E.A.<sup>1</sup>, KARPOVA O.V.<sup>1</sup>, Atabekov J.G.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Virology

<sup>2</sup>A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology of Moscow State University, Moscow 119991, Russia  
nik.nikitin@gmail.com

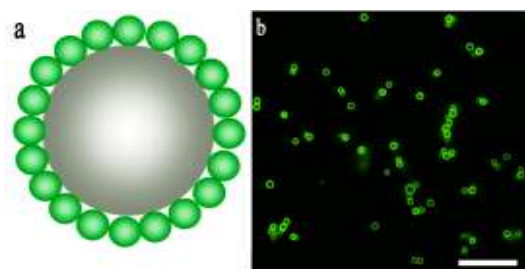
In this work is represented the new type of antigenic compositions based on artificial spherical virus particles (SPs). SPs are generated by thermal denaturation and structural remodelling of coat protein (CP) of tobacco mosaic virus (TMV). TMV virion is rod-shaped with a diameter of 18 nm and a modal length of 300 nm. TMV is readily available, cheap and useful object for the developing of novel approaches in nanotechnology. It has been found that upon thermal denaturation of TMV viral RNA is released and viral CP assembles into spherical particles. It is possible to obtain SPs of the certain size. It was provided the evidence that SPs are stable, highly immunogenic and have negative total charge on the surface (fig. 1).



**Figure 1.** Transmission electron microscopy of tobacco mosaic virus, bar is 100 nm (a); scanning electron microscopy of spherical nanoparticles (b).

The aim of the present work was the *in vitro* assembly of compositions consisting of SPs and several foreign antigens potentially attractive for vaccines development. The following recombinant proteins were used for binding to the SPs surface: a) the N-terminal M2e epitope of influenza virus A protein M2, b) the recombinant antigen consisting of three neutralizing epitopes of influenza virus A hemagglutinin, c) tetrapeptide of antigenic determinant A of rubella virus glycoprotein E1. Apparently, the assembly of the complexes between SPs and antigens occurred due to electrostatic or/and hydrophobic interactions (fig. 2).

The formation of antigenic compositions was revealed by method of indirect immunofluorescence staining. The results of immunostaining were analysed using fluorescent microscopy.



**Figure 2.** Antigen compositions consisting of SPs and molecules of antigen. a) schematic image of SP-antigen complex (grey sphere is SP, green spheres are molecules of antigen), b) fluorescent microscopy. Bar, 5  $\mu\text{m}$ .





It has been found that different foreign proteins linked to the surface of SPs retained their antigenic activity and possessed ability to react with corresponding primary antibodies. This fact indicates that the specificity of linked antigens was not changed after their binding to the SPs surface.

Such antigenic compositions could be regarded as a promising tool for the development of absolutely new approaches for the production of cheap diagnostic antibodies permitting the revealing of human, animal and plant pathogens.

The data of fluorescent microscopy indicated the possibility of concurrent binding to the SPs surface more than one antigen. It was found that the specificity of all antigens was not changed after binding to the SPs surface.

The developed approach is original and could permit the obtaining of new generation of vaccine, including polyvalent vaccines. Such vaccines will be safe for humans, because plants and animals have no common pathogens.

## P41 THE USE OF CALCIUM PHOSPHATE NANOPARTICLES FOR THE DELIVERY OF DRUGS INTO THE EYE

[Nikolskaya I.I.](#)<sup>1</sup>, [Shimanovskaya E.V.](#)<sup>1</sup>, [Beznos O.V.](#)<sup>2</sup>, [Pavlenko T.A.](#)<sup>2</sup>, [Kabanov A.V.](#)<sup>3</sup>, [Chesnokova N.B.](#)<sup>2</sup>, [Klyachko N.L.](#)<sup>1</sup>, [Kost O.A.](#)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chemistry Faculty, Moscow State University, Moscow 119991, [ace@enzyme.chem.msu.ru](mailto:ace@enzyme.chem.msu.ru)

<sup>2</sup> Helmholtz Institute for Eye Disease, Moscow

<sup>3</sup> Center for Drug Delivery and Nanomedicine University of Nebraska Medical Center, Nebraska

The delivery of drugs into the inner structures of the eye is considered as a rather complicated task. Usually, only around 5-10% of the active compound can penetrate into the eye, while the increase of drug concentration leads to the risk of side-effects, both local and general. The effectiveness of ocular drugs can be enhanced by the use of nanostructures as drug carriers. Recently, calcium phosphate nanoparticles (CaPh-nanoparticles) – non-toxic, biocompatible and biodegradable – were suggested for ophthalmology [1, 2].

**The aim** of this work was to obtain and characterize CaPh-nanoparticles, containing drugs, capable to decrease intraocular pressure (IOP) – anti-glaucoma agent timolol and the inhibitors of angiotensin-converting enzyme (iACE), as well as comparative experiments *in vivo* by the influence of these drugs in water solutions and encapsulated in nanoparticles on IOP of healthy rabbits.

**Methods.** CaPh-nanoparticles were obtained by modified by us method [1, 2]. Distribution of CaPh-nanoparticles by size was determined by the method of dynamic light scattering before and after filtration through filters with 0.22 and 0.44  $\mu\text{m}$  pores. The surface of nanoparticles was characterized by atomic force microscopy. The effectiveness of encapsulation and retention of the drugs within nanoparticles was estimated spectrophotometrically. In each series of the experiment *in vivo*, 10 healthy rabbits (20 eyes) were divided to two groups: experimental group got single instillations of the drugs encapsulated in CaPh-nanoparticles, whereas control group got single instillations of the drugs in water solution.

**Results.** It was shown that both timolol and iACE were capable to be held by CaPh-nanoparticles. It was demonstrated that timolol and iACE encapsulated in nanoparticles exhibited more pronounced and prolonged effect on IOP compared with the effect of these drugs in solution. Maximum decrease in IOP values was observed at 2-3 hours after instillations both in

control and experimental groups, however, the values of IOP decrease were almost twice higher in experimental groups. Moreover, whereas IOP in control groups returned to initial values after 4 hours after instillations, the values of IOP in experimental groups (both with timolol and iACE) remained decreased even after 4-6 hours after instillations.

Thus, calcium phosphate nanoparticles can be used as carriers for the drugs decreasing intraocular pressure. It is worth noting that the encapsulation of the drugs in nanoparticles both enhanced and prolonged the effect of these drugs.

### Literature:

1. Bell S., He Q., Chu T. et al. Intraocular Delivery Compositions and Methods Cross-Reference to Related Application // US Patent №WO 2004050065 (A1), prior. 17.06.2004.

2. Bell S., He Q., Morco T. Therapeutic Calcium Phosphate Particles and Methods of Manufacture and Use // US Patent № 6.355.271 B1, prior .12.03.2002.

## P42 TOXICOLOGY OF NANOMATERIALS: ASSESSMENT OF THE TOXICITY OF NANOPARTICLES OF COPPER OXIDES AND IRON ON CELL CULTURE

[Suetina I. A.](#)<sup>1</sup>, [Podchernyaeva R. Ya.](#)<sup>1</sup>, [Lopatina O.A.](#)<sup>1</sup>, [Ostroumov S.A.](#)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> D.I. Ivanovsky Institute of Virology of

Minsotzdravrazvitiya of the Russian Federation, Moscow;

<sup>2</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty, Moscow; [ar55 \[at\] yandex.ru](mailto:ar55@yandex.ru)

**Introduction.** The aim of this work is to evaluate the possible toxicity of nanoparticles (NP) of metal oxides (nanoparticles of CuO and two types of iron oxides) to the human cells HeLa. These cells are often used to assess the toxicity of chemicals.

**Methods.** To study the toxicity of nanoparticles and their effects on the proliferative activity of HeLa cells, we used the MTT method (Methylthiazol Tetrazolium Assay). For the sterilization of samples of nanoparticles, autoclaving of the tubes with samples was performed at a pressure of 1 atmosphere is 120 ° C for 30 min. After autoclaving, the samples were diluted in 50 ml of the appropriate aqueous medium. Dilutions were made in 50 ml of sterile triple distilled water and 50 ml of 199 medium made in the Moscow Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis. Then the samples were put into the 96-well cell culture plates from Wink. 24 - hour monolayers of the cells HeLa were in the wells. The HeLa cells were in the 96 - well plates at a concentration of 200,000 cells / ml. Into each well, 100 ml of medium 199 with 10% fetal calf serum (FCS) was added. Then, the incubation was carried out for 24 hours in an incubator with CO<sub>2</sub> at 37 ° C. Before addition of the samples to the wells, the incubation medium was changed by adding 100 ml of 199 medium with 1% FBS to the wells.

The study samples of NP were titrated in a dilution of 1 / 2, 1 / 4, 1 / 8, 1 / 16, 1 / 32, 1 / 64, 1 / 128, 1 / 256, 1 / 512, 1 / 1024. The samples (100 ml) were added into the wells, in duplicates. Incubation of cells with samples was carried out for 24 hours in medium 199 with FBS. As a control, water was added to the wells with the cells, and the incubation was carried out simultaneously with the samples.

Cells were incubated with the samples of NP for 24 hours in an incubator with CO<sub>2</sub> at 37 ° C in 199 medium with 1% FBS. After that, the medium was removed from the wells. Then added to 100 ml of medium 199 with 20 ml of MTT (from Sigma, at the initial concentration of 5 mg / ml) was added. After that the cells were incubated with MTT for 4 hours. Then the medium with



MTT was removed. Then 100 ml of dimethyl sulfoxide (DMSO) was added to dissolve the formazan which was reduced by the HeLa cells. The cell pellet was resuspended 5 minutes using a pipette. The optical density (OD) at a wavelength of 492 nm was measured using the photometer "Stat Fax 3200".

To assess the proliferative activity of HeLa cells, a special coefficient of proliferation rate K was used. The K coefficient was calculated by the formula (1):

$$K = \text{OD}_{492 \text{ nm}} (\text{experiment}) / \text{OD}_{492 \text{ nm}} (\text{control}) \quad (1)$$

We studied 3 types of metal oxide nanoparticles: the samples of nanoparticles No. 1, 3, and 5. The sample No. 1 – CuO, Sigma-Aldrich Co. (St.Louis, MO, USA), size <50 nm. Sample No. 3 - Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (alpha), Nanostructured & Amorphous Materials Inc. (Los Alamos, NM, USA), size 20-50 nm, 50 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>. Sample No. 5 - Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Nanostructured & Amorphous Materials Inc. (Los Alamos, NM, USA), size 20-50 nm, 30 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>.

**Results and discussion.** Based on the results of testing using the MTT test, rates of proliferation were calculated.

To control the initial titration of H<sub>2</sub>O on the HeLa cells was carried out in parallel with the preparations.

All three samples caused a decrease in proliferation rate at dilutions of 1/2 and 1/4. Samples 1 and 3 reduced the rate of proliferation also at high dilutions, including the dilution 1/256. With all these sample dilutions, sample 1 reduced rate of proliferation more than the sample 3. Thus, sample 1 (CuO) showed the highest toxicity.

For comparison, we tested also the samples of nanoparticles which after autoclaving were diluted in medium 199. Under these conditions, all three samples inhibited the proliferative activity. Medium 199 reduced the inhibitory effects of nanoparticles on the proliferative activity.

**Conclusions.** The tests on the HeLa cells revealed the following. Among the three sample of nanoparticles which were tested, sample No. 1 (copper oxide nanoparticles) demonstrated the most potent inhibitory effect on the cell proliferation. Sample No. 5. - Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, - was found to be the least toxic of the three samples. Sample 3 - Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (alpha), - occupied an intermediate position.

## P43 ASSESSING THE TOXICITY OF NANOPARTICLES OF COPPER OXIDE AND IRON OXIDE ON CELL CULTURES: ANALYSIS OF HISTOGRAMS GENERATED BY THE AUTOMATED CELL COUNTER SCEPTEER

Podchernyaeva R. Ya.<sup>1</sup>, Suetina I. A.<sup>1</sup>, Lopatina O. A.<sup>1</sup>, Ostroumov S.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> D.I. Ivanovsky Institute of Virology of Minsotzdravrazvitia of the Russian Federation, Moscow;

<sup>2</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty, Moscow; ar55 [at] yandex.ru

The global distribution and various applications of nanotechnologies make it important to assess the potential toxicity of nanoparticles, especially to human cells. In the studies of cytotoxicity of chemicals to human and mammalian cells, the HeLa cells are often used in bioassays. The assessing of toxicity of nanoparticles is more difficult than working with solutions of water-soluble chemicals. Therefore the development of proper methods for bioassaying nanoparticles is a serious challenge.

The goal of this study was to discover the potential toxicity of the nanoparticles (NP) of metal oxides to the HeLa cells, using analysis of histograms generated by the automated cell counter SCEPTEER (Millipore). We studied the following samples of nanoparticles: Sample No. 1 – CuO, Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, USA), size <50 nm; sample No. 3 - Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (alpha);

Nanostructured & Amorphous Materials Inc. (Los Alamos, NM, USA), size 20-50 nm, 50 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>; sample No. 5 - Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Nanostructured & Amorphous Materials Inc. (Los Alamos, NM, USA), size 20-50 nm, 30 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>. The nanoparticles were sterilized by autoclaving. The cells, the nanoparticles and the medium 199, as well as the fetal calf serum (FCS) were put into the wells of the cell culture plates (Wink). The concentration of FCS in the well was 5%. Then the plates were incubated in an incubator (48 h, 37 ° C, CO<sub>2</sub>). After incubation, the adherent cells were removed from the walls and suspended with a spatula made of plastic. Then the cells were counted using an automated cell counter Scepter (Millipore). When testing the dilutions 1/2, the following data were obtained (see Table 1).

Table 1. Influence of nanoparticles in 199 medium on HeLa cells after 2-day incubation at a dilution of 1/2. Prior to dilution the concentration of the original samples of drugs were: No.1 and No. 5 - 2 mg / ml, No. 3 - 1 mg / ml.

Characteristics of state of the cells after exposure to nanoparticles	Control	Sample 1	Sample 3	Sample 5
The number of cells in 1 ml	7.86 ×10 <sup>4</sup>	2.03 ×10 <sup>4</sup>	1.04 ×10 <sup>5</sup>	7.36 ×10 <sup>4</sup>
The average cell volume	0.86	0.47	0.98	0.72
The average diameter of cells, μm (micrometers)	11.79	8.96	12.29	10.03
Comment on the histogram of the number of cells of different size	the maximum number of cells is at about 13 μm (micrometers)	The maximum at 13 μm (micrometers) is completely absent	There is a maximum at 13 μm (micrometers)	There is a maximum at 13 μm (micrometers)
The conclusion on the state of the cells	the state of the cells is normal	noticeable toxicity to the cells	no noticeable toxicity	A slight decrease in the number and average size of cells

The next experiment on testing of the nanoparticles was conducted using a dilution of 1/8. The results of bioassay are given below in the Table 2 (see below).

Table 2. Influence of samples of NP in 199 medium on the HeLa cells after a 2-day incubation at a dilution of 1/8. The initial concentrations of all samples of NP were 2 mg / ml.

Characteristics of state of the cells after exposure to nanoparticles	Control	Sample 1	Sample 3	Sample 5
The number of cells in 1 ml	7.86 ×10 <sup>4</sup>	4.5 ×10 <sup>4</sup>	8.24 ×10 <sup>4</sup>	9.65 ×10 <sup>4</sup>
The average cell volume	0.86	0.47	0.98	0.72
The average diameter of cells, microns (μm, micrometers)	11.79	9.68	12.33	11.12
Comment on the histogram of the number of cells	The maximum number of occurred cells is about 13 μm (micrometers)	The maximum at about 13 μm (micrometers) is completely absent	There is a maximum at about 13 μm (micrometers)	There is a maximum at about 13 μm (micrometers)
The conclusion on the state of the cells	normal state	noticeable toxicity	Toxicity is not observed	Toxicity is not observed

Testing has shown that when diluted at a dilution 1/8 the sample 1 (CuO NP) retained a toxic effect. In wells samples 1 and 5 the number of the cells was larger than in the wells with these samples at a dilution of 1/2.



**Conclusions.** Using the auto-counter, it was showed that among the nanoparticles tested, nanoparticles of CuO demonstrated the most pronounced toxicity to human cells as represented by the HeLa cells, at both tested dilutions. This result is consistent with the evaluation of cytotoxicity of the nanoparticles by another method (Methylthiazol Tetrazolium Assay, MTT). These results demonstrated the potential usefulness of the both methods for assessing toxicity of nanoparticles to human cells.

## P44 HIGHLY SENSITIVE PRION DETECTION BY MEANS OF SERS

[Pestovsky Y.S.<sup>1</sup>](#), [Budashov I.A.<sup>2</sup>](#)

<sup>1</sup> Moscow State University, Chemistry Department, 119991, Moscow, Russia, e-mail: organics@mail.ru

<sup>2</sup> Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences, Moscow

Surface-enhanced Raman (combinational) spectroscopy offers a number of unique possibilities making it a promising method of investigation of a wide range of biomolecules. The main advantage of SERS is the high sensitivity. At present SERS is widely used as an immunoassay detection method. The highest sensitivity can be reached when gold or silver nanoparticles with immobilized dye are being used.

This approach seems to be promising particularly for detection of prions that present an absolutely new type of pathogenic proteins causing a number of incurable human and animal central nervous system diseases. Pathogenic isoform of prion is rich in  $\beta$ -sheets and can spontaneously polymerize forming highly ordered fibrils that damage neurons. At present an analytical method with detection limit of dozens to hundreds of prion molecules per ml is needed.

We have developed a method of immobilization 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid) (DTNB) onto gold nanoparticles with average diameter of 45 nm. This dye forms covalent bonds with gold surface. It exhibits a strong Raman scattering signal assigned as the symmetric stretch of the nitro group. The technique of its immobilization onto nanoparticles dissolved in ethanol is already known [1]. According to our data ethanol causes precipitation of nanoparticles because of aggregation. We have proposed the method to conduct this reaction in buffer solutions or in water. Such a possibility enlarges the field of application of this reaction. The signal intensity grows with DTNB concentration increase; however, its error sometimes increases too.

To develop a method of dye immobilization onto nanoparticles one must have a method for control the resulting SERS signal intensity. Drying of colloidal gold sol drop is not applicable because in that case signal intensities measured at different places on sample surface do not agree with each other. It is also known that the gold surface can further enhance signal intensity of dye adsorbed onto nanostructures [2]. However, gold layer sputtered onto glass surface cannot be used as a support because of its high background.

Electrostatic adsorption of modified nanoparticles onto aluminum surface treated with poly(dimethyldiallylammonium chloride) and KI satisfies the necessary requirements consisting of high signal intensity and its low error. Absorption of nanoparticles to nitrocellulose can be used as another technique of control of nanoparticles. In that case preliminary surface treatment and washing are not needed, the sample preparation requires less time and the signal intensity is higher.

After DTNB immobilization antibodies against prion and then polyethyleneglycol were noncovalently adsorbed onto

nanoparticles. Each immobilization stage was accompanied by adsorption maximum shift to longer wavelengths by 2 – 3 nm.

The stages of prion determination were as follows. Recombinant bovine prion and BSA were successively adsorbed onto polyvinylidene difluoride membrane treated with methanol. The prion concentration was 70 ng/ml. After that the membrane was incubated with the conjugates. The intensity of the main peak in SERS spectrum of the sample containing prion was 5 times higher than that of control one. The results obtained demonstrate the possibility to detect prion at low concentrations by means of SERS.

### LITERATURE:

1. Temur E., Boyaci Ĭ.H., Tamer U., Unsal H., Aydogan N. // Anal. Bioanal. Chem. 2010. V. 397. P. 1595.
2. Lee M., Lee S., Lee J., Lim H., Seong G.H., Lee E.K., Chang S.-I., Oh C.H., Choo J. // Biosensors and Bioelectronics. 2011. V. 26. P. 2135.

## P45 ARTIFICIAL VIRAL PARTICLES CONTAINED FOREIGN GENETIC MATERIAL

[Petrova E.K.<sup>1\\*</sup>](#), [Nikitin N.A.<sup>1</sup>](#), [Protopopova A.D.<sup>2</sup>](#), [Dubrovin E.V.<sup>3</sup>](#)

<sup>1</sup>Department of Virology M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory 1-12, Moscow 119991, Russian Federation

<sup>2</sup>Advanced Technologies Center, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Physical Department M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

\*E-mail: katerina519@mail.ru

The common artificial systems for targeted delivery of genes into cells are small complexes of genetic material and positive charged molecules. Unlike such synthetic systems, viruses are adapted to the host cell and have mechanisms allowing them to survive without cell acquired during evolution. These features are the very promising basis for the development of delivery systems.

Potato virus X (PVX) and some other phytoviruses can be assembled *in vitro* from viral coat protein (CP) and RNA producing viral ribonucleoprotein complexes (vRNP).

PVX CP is able of forming vRNP *in vitro* not only with homologous (PVX) RNA but also with foreign RNAs: potexviruses (NMV - Narcissus mosaic virus, PAMV - Potato aucuba mosaic virus, AltMV - Alternanthera mosaic virus), tobamovirus (TMV - Tobacco mosaic virus), bromovirus (BMV - Brome mosaic virus) and picornavirus Mengo (animal virus).

Artificial viral particles (vRNP) structure was examined by electron and atomic force microscopy. It was shown that artificial viral particles containing the foreign RNA have identical morphology to the homological vRNP (PVX RNA – PVX CP) and native PVX (Fig. 1).

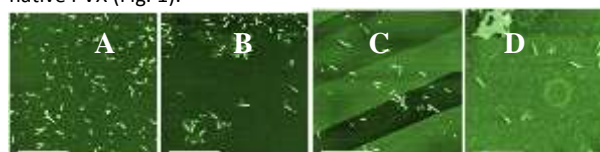


Figure 1. Artificial vRNP assembled *in vitro* during incubation of CP PVX and RNA.

A) PVX RNA on mica, B) TMV RNA on mica, C) AltMV RNA on graphite; D) Mengo virus RNA on mica. Atomic force microscopy. Bars, 1  $\mu$ m.



Viral RNA in the form of transport moving from cell to cell over the infected plant should be excluded from translation and replication.

It was shown that foreign RNA in vRNP was nontranslatable *in vitro*. Incubation of formed vRNP and PVX-coded movement protein (termed TGBp1 MP) leads to its destabilization, disassembly of particles into protein subunits and RNA and initiation of translation. It being known that protein-protein interaction of PVX CP and TGBp1 MP acts the main role in this process.

It seems that formation of heterologous vRNP with PVX CP *in vitro* doesn't require a specific 5' end RNA nucleotide sequence. Since PVX CP couldn't form virus-like aggregates in the absence of RNA we conclude

We examined the possibility of formation of that PVX CP can be assembled with foreign genetic material of various size and sequence in virus-like particles. vRNP *in vitro* from PVX CP and uncapped transcripts of different length and sequence obtained from full genome cDNA of PVX RNA. By atomic force microscopy was shown that vRNP formation with uncapped transcripts didn't occur. However after capping of these transcripts and incubation with PVX CP *in vitro* we detected particles morphologically identical to the homologous vRNP and artificial viral particles, described earlier.

We suggest that capping leads to change in 5' end RNA secondary structure and initiate assembly with PVX CP.

Creation of "mixed" artificial virus-like particles gives an opportunity to use them as nanocontainers for targeted delivery of foreign nucleic acids into damaged cells. Usage of plant viruses for of artificial vRNP has several advantages such as high formation stability, absolutely biologically safety (plants and animals have no common pathogens) and low cost price.

## P46 ELASTIC MODULUS OF COATINGS OF LATEX PARTICLES ON THE INTRAOCULAR LENS AND THE SILICON SUBSTRATE

[Pogotskaya I.V.](#)<sup>1,3</sup>, [TA Kuznetsova T.A.](#)<sup>2,3</sup>, [Chizhik S.A.](#)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State University, Minsk, Belarus, Nezavisimosti ave.,4, irochka23@gmail.com

<sup>2</sup>Institute of Powder Metallurgy of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

<sup>3</sup>A.V. Luikov Heat and Mass Transfer Institute of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Nanostructured polymer coatings are used as bioimplantantnyh materials, and materials themselves have a qualitatively new properties that are unattainable for conventional materials. The development of adequate means of investigation of film coatings to determine their physical and mechanical properties at the nanoscale is important. In the world research practice atomic force microscopy (AFM) is used for this purpose (AFM) [1, 2].

The object of the study were polymeric coatings of latex particles with thickness of 20–25 nm, formed by Langmuir-Blodgett technology (LB) on the surfaces of intraocular lenses ("IOL + latex") and polished silicon ("Si + latex") under the surface tension force 45 mN/m [3].

Investigation of the surfaces of LB films and carrying static force spectroscopy, allowing a load curves of the tip-sample distance (Fig. 1) was performed using an atomic force microscope, "NT-206" (ODO "Microtestmashines", Belarus) and standard silicon NSC-11 probe (Micromash Co, Estonia) with a

radius of curvature of 50 nm. Stiffness of the console was 50 N/m. The elastic modulus of silicon is 179 GPa, IOL – 3 GPa.

Traditionally, the interpretation of force spectroscopy to determine the elastic modulus is performed using the Hertz theory of elastic deformation of spherical bodies [1, 2]. However, the study of elastic properties of thin coatings requires taking into account the influence of the substrate having a pattern different from the modulus of elasticity. This approach is implemented using the theory of deformation of the contact of layered systems [4–7]. For samples of "Si + latex" and "IOL + latex" elastic modulus was defined in the depth range of 10 - 25 nm (Fig. 2). Poisson's ratios of the layers were set equal to 0.3.

The coincidence of the elastic properties of the coating of latex particles deposited on the silicon surface and the IOL is illustrated (Fig. 2). Hertz theory is inconsistent with the characterization of nanostructured coatings, is overstating the values of the elastic characteristics in 2 – 4 times.

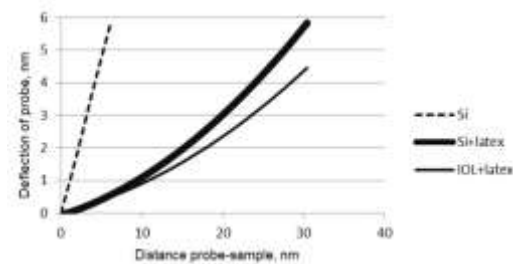


Fig. 1. The dependence of the deflection of the AFM probe console from tip-sample distance

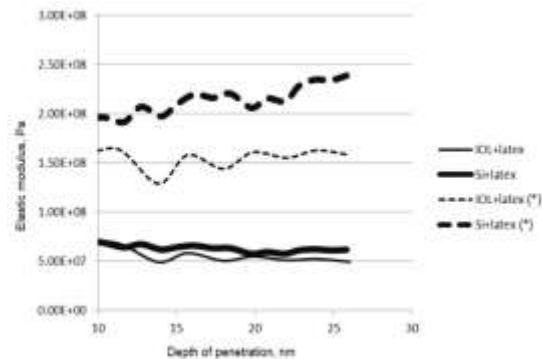


Fig. 2. Local elastic modulus of covering of the latex particles on the surfaces of IOL and silicon, with an asterisk the values of the modulus of elasticity, determined using the Hertz theory, are marked

The combination of the experimental method under correctly selected AFM tip radius of the indenter and the theoretical model of contact deformation of layered systems, taking into account the thickness of the coating and the substrate effect, is effective in determining the elastic properties of nanostructured materials. Thus, consideration of the effect of both rigid and deformable substrate makes possible to calculate the elastic modulus covering of latex particles, which amounted to  $59,7 \pm 2,59$  MPa.

1. Suslov, A.A. Scanning probe microscopes / A.A. Suslov, S.A. Chizhik // Materials, Technologies, Tools. - 1997. - Volume 2, № 3. - P. 73-89.

2. Mironov, V.L. Basics of scanning probe microscopy / V.L. Mironov. - Nizhny Novgorod: Institute of Physics of Microstructures RAS, 2004. - 110.

3. Blinov, L.M. Langmuir films / L.M. Blinov // Successes of physical sciences. - 1988. - V. 155, № 3. - P. 443-480.





4. Aizikovich, S.M. Contact problems of elasticity theory for inhomogeneous media / S.M. Aizikovich [and others]. - Fizmatlit, 2006. - 240.

5. Makushkin, A.P. The stress-deformed state of elastic layer in the implementation of a spherical indenter. 1. Determination of the contact pressure / AP Makushkin // Friction and wear. - 1990. - V.11, № 3. - P. 423-434.

6. Chizhik, S.A. Micromechanical properties of elastic polymeric materials as probed by scanning probe microscopy / SA Chizhik, Z. Huang, V.V. Gorbunov, N.K. Myshkin, V.V. Tsukruk // Langmuir. - 1998. - Vol.14, № 9. - P. 3012-3015.

7. Pogotskaya I.V., Aizikovich S.M., Chizhik, S.A. Evaluation of elastic properties of the coating nanometer thickness using a static force spectroscopy // Friction and Wear, 2010. V. 31, № 3. - P. 254-258.

## P47 INVESTIGATION OF TOXIC PROPERTIES OF CARBON NANOTUBES ON REPRODUCTIVE SYSTEM OF MAMMALS

Polyakova I. A.<sup>1</sup>, Gusev A. A.<sup>1</sup>, Emelyanov A. V.<sup>1</sup>, Tkachev A.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tambov State University of the name of G.R.

Derzhavin, Tambov

<sup>2</sup>«NanoTehTsentr», Tambov

Over the past 20 years has sharply increased risk of exposure to man-made nanoparticles on the population. According to the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare of nanomaterials that are registered in the world from 2008 to October of 2010 increased from 1180 to 2610. It is noted that 30% of all registered nanomaterials - Carbon nanotubes (CNTs) and fullerenes. At the same nanotube is difficult to investigate the toxicity: harmful effects on living organisms may differ on the size and structure of the tube. .

To date, a large number of toxicological studies of carbon nanotubes on the mammals and the results were very inconsistent. Scientists National Institute for Occupational Safety and Health in the field of professional activities (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH, USA), as well as several other organizations have shown that carbon nanotubes in contact with the lungs of mice causes the development of the inflammatory process.

Researchers from the University of Dayton (USA) L. Zhu, D. Chang, L. Dai, and Y. Hong found that CNTs are able to accumulate within the mouse embryonic stem cells, causing DNA damage.

At the same time, scientists at Stanford University working under Professor Hongjie Dai came to the conclusion that accumulates in the mice, carbon nanotubes have no toxic effect.

In the available literature found very few studies of the possible negative impact of carbon nanotubes on the reproductive system of mammals.

The investigation of the toxicity of carbon nanostructured materials (CNM) "Town" (multiwall carbon nanotubes, manufacturer - company "NanoTehTsentr, Tambov") on the reproductive function of male laboratory mice. The experimental part is made in accordance with guidelines of the nanomaterials to detect, posing a potential danger to human health. Distinguishing two coeval group of animals (experimental and control groups) consisting of 10 adult male non-linear laboratory mice each. For an introduction to the body was selected nutritional path, as this method proceeds of nanomaterials in the body is most likely. Within 30 days of the experimental group was injected CNM "Town" by replacing the drinking water in

colloidal aqueous solution. The average daily dose of the material for each male in the experimental group was 30 mg / kg. To assess the overall condition of the animals. The control group consisted of mice injected with distilled water in similar quantities. Upon expiration of the exposure to each male would sit down to 3 Virginy unexposed females. Noted the presence of sexual behavior. Replanting of females to males produced guinea weekly for three weeks. Otsazhennyh females dissected after 15-17 days. Estimated number of pregnant females, females with living fruits from the dead fetus, the number of live and dead fetuses per litter.

As a result, both groups recorded the presence of normal sexual behavior. External lesions in the experimental group were observed. However, follow-up of females revealed that the carbon nanomaterial administered orally at a dose of the study, causes complete sterility of male laboratory mice. Study of histological sections of testes of experimental animals showed significant structural changes compared with the control group. These studies should be continued to ensure the safe implementation of carbon nanotubes as a structural material of new generation.

## P48 ANTIOXIDANT THERAPY OF ADJUVANT ARTHRITIS

Sabirova A.Ya., Zalyalyutdinova L.N., Nasybullina D.A., Petrova A.A.

Kazan state medical university, Kazan, Butlerov str, 49, sabirovy@yahoo.com

**Introduction.** Antirheumatoid activity is characteristic of a number of antioxidants, such as vitamins A, C, selenium and fullerenes<sup>1</sup>. Alpha-lipoic acid (LA) is a unique antioxidant which is soluble in both aqueous and lipid media. This amphiphility and nano-size of the molecule lets her circulate in blood as well as get into the cells. LA is a popular research target for researchers all around the world<sup>2</sup>. We designated this study to reveal anti-inflammatory activity of LA at oral administration in comparison with sodium diclofenac (DF) on a model of rheumatoid arthritis (RA) - adjuvant arthritis (AA) in rats.

This type of experimental arthritis was chosen, because subplantar injection of complete Freund's adjuvant produces contralateral arthritis, repeating basic human RA peculiarities: synovitis and formation of pannus, synovial hyperplasia, infiltration of inflammatory cells into the synovial tissue, synovial hyperalgesia and erosion of the articular cartilage and bone. Moreover, adjuvant arthritis modeling represents major cytokines and biological factors in the synovium and cartilage at human RA.

**Materials and methods.** AA was modeled in 65 white non-linear rats of 220±20g of both sexes by subplantar injection of 0,1ml of complete Freund's adjuvant into the rats' right posterior paw. Animals were treated with vehicle, mean therapeutic dose of DF and LA dosed 1/10, 1/100 and 1/200 of DL50 respectively, and locally with compositions of LA and DF. The treatment started on the 12<sup>th</sup> day after adjuvant injection and lasted for 14 days. The efficacy of treatment was evaluated by the following parameters: paw edema oncometrically, paw temperature by means of IR thermography and general AA activity level by blood count. Student's t-test was used for statistical evaluation. P<0,05 was considered statistically significant.

**Results.** Primary inflammatory reaction was formed on the third day (mean increase in right paw volume was 66±5%). By the end of the experiment (at day 25) it reached 76±5% in negative control and vehicle group. LA dosed 1/10 and 1/200 of DL50 almost deleted adjuvant-induced primary inflammation. LA





dosed 1/100 of DL50 was not that efficacious, but still significantly exceeded efficacy of mean therapeutic dose of DF. Local treatment with LA also exceeded efficacy of DF application.

Secondary immunologic reaction started to form on the sixth day (mean left paw volume increase was  $17 \pm 2\%$ ). On the 25<sup>th</sup> day it reached  $42 \pm 5\%$  in control and vehicle group. Treatment with LA dosed 1/10 and 1/200 DL50 almost deleted adjuvant-induced secondary immunologic reaction. LA dosed 1/100 DL50 was not that effective, but exceeded DF efficacy again. DF at local administration caused moderate anti-inflammatory effect. LA was significantly more effective

LA administration down-regulated the increased paw temperature at both left and right sides, which was registered by IR-thermography. It indicates local temperature normalization and moreover it significantly shows decrease in activity of autoimmune inflammation.

Injection of adjuvant caused the following shifts in blood: leukocytosis, monocytosis and increase in erythrocyte sedimentation speed. Oral administration of lipoic acid showed normalization of white blood cells, erythrocyte sedimentation speed and increased monocytes were brought to norm as well. Oral administration of DF almost eradicated the leukocytosis, but decreased erythrocyte sedimentation speed moderately and did not affect the leucoformula. Local treatment did not cause any significant alterations in blood test.

**Conclusion.** Thus, we showed for the first time, that oral administration of LA dramatically diminishes primary inflammatory and secondary immune reaction and exceeds efficacy of DF on the model of adjuvant-induced arthritis.

#### References:

1. Kazuo Yudoh, Rie Karasawa, Kayo Masuko, Tomohiro Kato. Water-soluble fullerene (c60) inhibits the development of arthritis in the rat model of arthritis. *Int J Nanomedicine*. 2009;4:217-25. Epub 2009 Oct 19.
2. Kate Petersen Shay, Régis F. Moreau, Eric J. Smith, Anthony R. Smith, and Tory M. Hagen. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*. 2009 October ; 1790(10): 1149–1160. doi:10.1016/j.bbagen.2009.07.026.
3. Sanchez BM, Lesch M, Brammer D, Bove SE, Thiel M, Kilgore KS Use of a portable thermal imaging unit as a rapid, quantitative method of evaluating inflammation and experimental arthritis. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2008 May-Jun;57(3):169-75. Epub 2008 Feb 9.
4. Sanchez BM, Lesch M, Brammer D, Bove SE, Thiel M, Kilgore KS Use of a portable thermal imaging unit as a rapid, quantitative method of evaluating inflammation and experimental arthritis. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2008 May-Jun;57(3):169-75. Epub 2008 Feb 9

## P49 HOMOGENEOUS NUCLEATION FROM SUPERSATURATED VAPOR AS A NOVEL WAY OF IBUPROFEN NANOPARTICLES FORMATION FOR MEDICAL ISSUES

Samodurov A.V., Onischuk A.A., Vosel S.V., Baklanov A.M.

Institute of Chemical Kinetics and Combustion,  
Novosibirsk, 630090, st. Ac. Rzhanov, 3,  
[samodurovav@gmail.com](mailto:samodurovav@gmail.com)

The development of the modern science of nanomaterials stimulates the research of their applications in various fields of human activity and, in particular, medicine. Here, nanomaterials are used in an alternative way of drug delivery into the human body. Among these methods the delivery by inhalation of aerosols and lungs into is the most promising [1]. It has been shown [2] that the

nanoparticles from the size range of 5-100 nm is most efficiently deposited in the alveoli and, therefore, the more rapidly penetrate into the blood. However, current techniques can not provide aerosols, consisting solely of nanoparticles [3, 4]. In [5] a method for generating nanoparticles of indomethacin by homogeneous nucleation of supersaturated vapor in a diffusion flow chamber has been proposed. Homogeneous nucleation allows also not to use solvents or surfactants so it can reduce side effects caused by them. Using the flow system provides the best opportunity to control the size and concentration of nanoparticles, and also simplifies the analysis and produces a steady stream of aerosol for clinical trials.

In this work we applied this system to generate ibuprofen nanoparticles. Ibuprofen (R, S-2-(4-isobutylphenyl)-propanoic acid) as a non-steroidal anti-inflammatory drug is very popular nowadays. It is a potential candidate for application in the form of aerosol nanoparticles because of the side effects caused by taking a pill.

The general principle of the diffusion flow chamber consisted of cooling gas mixture as it moves to a cooled zone of the chamber. Substance vapor, as it cools, reaches saturation, then the supersaturation and homogeneous nucleation takes place then. Using two different designs of the chambers, we have been able to find conditions to generate an aerosol with a size range from 10 to 800 nm and number concentrations from  $10^4$  to  $10^7$  cm<sup>-3</sup>.

The size and number concentration of aerosol particles was measured using a diffusion aerosol spectrometer developed in ICKC RAS [6]. It consists of diffusion battery, which produces sorting of particles by means of selective diffusion, and optical counter. This instrument can measure the size and concentration of aerosol particles in the range of 3-200 nm and  $10 \cdot 10^7$  cm<sup>-3</sup>, respectively.

#### References:

1. Rabinowitz, J.D., Wensley, M., Lloyd, P., Myers, D., Shen, W., Lu, A., Hodges, C., Hale, R., Mufson, D., Zaffaroni, A. Fast onset medications through thermally generated aerosols // *J. Pharm. Exp. Theor.* – 2004. – V. 309. – N 2. – P. 769-775.
2. Heyder, J., Gebhart, J., Rudolf, G., Schiller, C.F., Stahlhofen, W. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005-15  $\mu$ m // *J. Aer. Sci.* – 1986. – V. 17. – N 5. – P. 811-825.
3. Smith, E.C., Denyer, J., Kendrick, A.H. Comparison of twenty three nebulizer/compressor combinations for domiciliary use // *Eur. Respir. J.* – 1995. – V. 8. – P. 1214-1221.
4. Fink, J.B. Metered-dose inhalers, dry powder inhalers, and transitions // *Resp. Care.* – 2000. – V. 45. – N 6. – P. 623-635.
5. Onischuk, A.A., Tolstikova, T.G., Baklanov, A.M. Anti-inflammatory effect from indomethacin nanoparticles inhaled by male mice // *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery.* – 2008. – V. 21. – N 3. – P. 231-244.
6. Ankilov, A., Baklanov, A., Mavliev, R., Ereminko, S. Comparison of the Novosibirsk diffusion battery with the Vienna electromobility spectrometer // *J. Aer. Sci.* – 1991. – V. 22. – P. S325.



## P50 OPTICAL METHOD FOR DETERMINING AND MONITORING THE CONCENTRATION AND OTHER CHARACTERISTICS OF TRANSPARENT SOLUTIONS

Kurashev S. M., M. S. Sannikova

Moscow, Russia, The National Science and Technology University "MISIS"

E - mail: sku@starnet.ru

On the basis of a standard laboratory equipment of the manufacturer PHYWE (Germany), an experimental setup to measure the speed of sound in liquid solutions at room temperature. A distinctive feature of the installation is compact, allowing it to use in the mini labs.

Generation of stable standing acoustic wave in transparent liquids, transparent cross-divergent optical beam to determine the length of the standing wave using the optical projection with a point center of symmetry. Based on the result calculated the speed of sound in each of the studied liquids.

In the vicinity of sites that significantly changes the index of refraction  $\left(\frac{dn}{dz} \neq 0\right)$ , flux propagating in the fluid in the transverse to the direction of differentiation (axis "OZ") standing wave, significantly deviates from the original direction (refracted) [2]. At the same time, in the vicinity of the antinodes of the light flux does not change direction because of the practical constancy

of the spatial refractive index  $\left(\frac{dn}{dz} = 0\right)$ . Consequently, the oscillating neighborhood node appears on the screen as dark stripes, and the neighborhood of the antinodes as bright bands in the optical cross-irradiation of a standing acoustic wave. If a light beam use of the coming from a single point (the center of symmetry), the light beam, then watching the result on a remote screen, we enlarged the image, suitable for measurement purposes (see Figure1).

Scheme of the experiment reminds the classic setup Mandelstam - Brillouin scattering. The principal difference from the latter: the effect of diffraction of optical wave by a standing ultrasonic wave is replaced by the effect of refraction in the vicinity of the nodal points. The latter effect can be attributed to geometrical optics. Optical scheme of arrangement is shown in Figure 1.

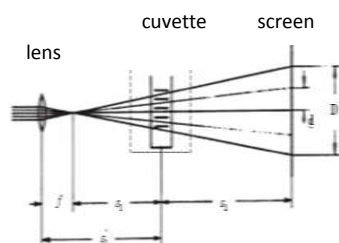


Figure 1. Traces of light rays in the installation

Figure 2. shows the image of the experimental setup. Glass filled cuvette on the volume of test liquid. Sound head is submerged to a depth of several millimeters into the liquid. The plane of the head should be parallel to the plane of the bottom of the cuvette.

The parallel beam produced by a helium-neon laser, after passing through a converging lens is focused to a point (center of symmetry). Center of the beam, diverging from the focus of the lens is approximately 0 - 20 cm from the cell, the projection screen is approximately 50 cm from the cuvette on the other

side. Laser and a lens set so that the light shines through the liquid flow in the gap between the sound head and the bottom of the cuvette.



Figure. 2 View of the experimental setup screen Figure.3 The image on the screen

The distance between the stripes on the screen in the projection is  $d$  (see Figure 1). Using elementary geometric considerations, on the basis of similarity found:

$$\frac{\lambda}{2} = d \frac{s_1}{s_1 + s_2}. \quad (1)$$

Distance by measuring the size designed image on the screen (see Figure 3). And counting the number of bands in this picture.

Finally we get the speed of sound, following the well-known relation:

$$v = \frac{\lambda}{T} = \lambda \cdot f, \quad (2)$$

where  $f$  - the frequency of oscillation, in which there is a stable standing wave wavelength  $\lambda$ .

Performing independent measurements of the speed (wavelength) in the audio wave in solution, we have the opportunity to experimentally obtained dependence to determine the concentration of the solution. Obviously speed in the audio wave correlates with other characteristics of the solution, which allows us to extend the method to measure the important practical characteristics of solutions.

1. L.D. Landau, E.M. Lifshitz. Electrodynamics of continuous media. Fizmatlit. 1982. - 624.

2. M. Born and E. Wolf. Principles of Optics. Fizmatlit. 1973. - 721 sec.3. Tables of physical quantities. Reference ed. Acad. I.K. Kikoin. M.:

Atomizdat. 1976. - 1008 sec.

4. Physical Values: Handbook / A.P. Babichev, N.A. Grandma, A.M.

5. Bratkovsky etc.; Under. Ed. I.S. Grigorieva, E.Z. Meylihoval. - M., Energoatomizdat, 1991. - 1232 sec.



## P51 COMPARATIVE STUDY OF DOPANT LUMINESCENCE IN COPPER-DOPED COLLOIDAL QUANTUM DOTS A2B6

[Tatiana Yu. Sachkova](#)<sup>1</sup> [Sergey G. Dorofeev](#)<sup>2</sup>

Lomonosov Moscow state university

<sup>1</sup>department of materials science

<sup>2</sup>department of chemistry

tatiana.sachkova@gmail.com

Colloidal quantum dots (CQDs, semiconductor nanoparticles) present considerable advantages over bulk single-crystal semiconductors [1]. They have unique optical and electronic properties as a result of quantum confinement [2], and are currently under intensive studies for potential use in many fields, especially in biosensing and biolabeling. In order to register luminescence of biomarker QDs, incorporated in living tissues it is reasonable to use QDs having characteristic emission energies different from those of living tissues. Core-shell and copper-doped structures show intensive luminescence in IR-diapason when living tissues don't.

Authors synthesised cadmium chalcogenide CQDs (sulfide, selenide and telluride) and core-shell CQDs CdSe@CdS using oleate method [3]. For intrinsic CdS nanocrystals two types of defects were reproducibly registered: supposedly shallow acceptors and shallow donors.

In this work two approaches of copper-doped CQDs (cadmium chalcogenides, including core-shell structures) preparation were studied. The first (etching) is a two-stage method when Cu ions are incorporated in ready-made CQDs. The second is a one-stage method when Cd and Cu precursors are mixed and used together for CQDs preparation. Both methods have been studied for a number of degrees of doping.

According to published data the emission energy of incorporated Cu ion depends on particle size, because the emission from Cu ions is assigned to recombination of a delocalized electron (in the conduction band or a shallow trap) with Cu ion [4]. In this work authors studied the dependence of dopant emission energy on particle size for the Cu doped CQDs CdS. A CdS shell has been grown on Cu doped CdS core, the molar ratio of Cd in the core and in the shell has been varied.

Prepared samples were characterized using methods of photoluminescent spectroscopy, spectrometry of absorption and transmission electron microscopy.

### References

1) W.C.W. Chan, Ph.D. Thesis, Department of Chemistry, Indiana University,

2001.

2) W.C.W. Chan, D.J. Maxwell, X. Gao, R.E. Bailey, M. Han, S. Nie, *Curr. Opin. Biotechnol.* 13 (2002) 40.

3) Тананаев П. Н., диссертация на соискание ученой степени канд. хим. наук «Квантовые точки селенида кадмия, легированные медью», химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова.

4) Luminescence of nanocrystalline ZnSe:Cu, J. F. Suyver, a) T. van der Beek, S. F. Wuister, J. J. Kelly, and A. Meijerink, Debye Institute, Physics and Chemistry of Condensed Matter, Utrecht University, P.O. Box 80.000, 3508 TA Utrecht, The Netherlands.

## P52 SILVER NANOPARTICLES FOR SERS OF BIOMOLECULES

[A.A.Semenova](#)<sup>1\*</sup>, [E.A.Goodilin](#)<sup>1,2</sup>, [V.V.Khabatova](#)<sup>3</sup>, [N.A.Brazhe](#)<sup>3</sup>, [G.V.Maximov](#)<sup>3</sup>, [Yu.D.tretyakov](#)<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Materials Science, Moscow State University, 119991, Moscow, Lenin Hills, 1, Russia.

<sup>2</sup>Chemistry Faculty, Moscow State University, 119991, Moscow, Lenin Hills, 1, Russia.

<sup>3</sup>Biology Faculty, Moscow State University, 119991, Moscow, Lenin Hills, 1, Russia.

\*a.semenova@fmlab.ru

SERS becomes extraordinary useful for monitoring structural features of biological molecules in living systems owing to its noninvasive origin. Among the advantages of this method, it should be noted that SERS is highly sensitive and is able to detect even a single molecule while a preparation route of analyzing samples is quite simple. SERS amplification of the scattering signal originates of plasmonic resonance, typical of silver and gold nanoparticles and thus is dependent on their preparation history predetermining size, morphology and capping groups. In turn, "tuning" silver nanoparticles for SERS is considered as an important task.

In the present work, silver nanoparticles prepared by chemical reduction of silver nitrate with hydroxylamine hydrochloride (Leopold – Lendl method) were applied for SERS diagnostics of intact red blood cells or isolated hemoglobin. In order to tune the silver nanoparticle size distribution function, either preparation temperature was varied in the range of 25 – 60 °C or as-prepared sol ageing time was prolonged up to 2 months. As a result, different series of samples demonstrated a shift of the peak of plasmon resonance within 400 – 450 nm. TEM and DLS data revealed that the size distribution function is typically bimodal thus making impossible its standard characterization simply by a mean size. It was then suggested for the first time to consider central statistical moments of all the curves including variance, skewness and kurtosis. The correlation observed between parameters of silver nanoparticle distribution functions, absorption spectra and SERS amplification allows to optimize preparation routes of the nanoparticles and earn more advantages from SERS biomedical diagnostics.

*This work is supported by RFBR (project 11-03-00761-a).*



## P53 INFLUENCE OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN GENE THERAPY OF PERIPHERAL INNERVATION

[Semina EV](#), [Karagayur MN](#), [Sysoev V.](#), [Rubin KA](#), [Stambolsky DV](#), [Suzdaltseva JG](#), [Kalinina NI](#), [Tkachuk VA](#).

Faculty of Basic Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, 119192, e-semina@yandex.ru

Violations of the peripheral innervations caused by trauma, ischemia and neurodegenerative diseases are the major cause of temporary or permanent patient's disability. Restoration of nerve axons requires prolonged and stable expression of neurotrophins, which ensures the survival and regeneration of neurons. From this perspective, the most promising way is the stimulation of nerve regeneration by using plasmid constructs that encode key regulators of nerves repair and growth, such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which ensures the survival and regeneration of neurons and growth processes.

For the high-level plasmid transfection and stable gene expression we used local electroporation of BDNF encoding plasmids into the muscles. CDNA of human BDNF was obtained by direct chemical synthesis of fragments, according to the published sequence in NCBI database (NCBI ACC#DQ893966), and cloned into pVax1 (Invitrogen) vector. To increase BDNF expression efficiency, rare triplets were replaced by ones that encode the same amino acid, but found in human genes most frequently (BDNF<sup>opt</sup>). As a result of the degeneracy of the genetic code, all natural amino acids of BDNF remained intact. The identity of the obtained sequences of BDNF and BDNF<sup>opt</sup> determined by commercial sequencing technique. As a control, empty plasmid pVax1 vector (CONT) were used. In vitro secretion of BDNF in the culture medium of transfected HEK293 cells were determined by ELISA. According to these measurements, the production of BDNF in the culture medium of HEK293 cells, transfected with CONT, was 13 pg/10<sup>5</sup> cells, cells transfected with BDNF - 243 pg/10<sup>5</sup> cells, with transfection BDNF<sup>opt</sup> - 325 pg/10<sup>6</sup> cells. For evaluation the nerve recovery potency, anterior tibial muscle was electroporated at 60 ug CONT and BDNF<sup>opt</sup> plasmid vectors immediately after damaging of common peroneal nerve in C57/Black mice.

Recovery of nerve fibers was evaluated by immunofluorescence staining of cryosections with antibodies specific to mature nerve axons on the 4<sup>th</sup> day after injury as well as using electrophysiological parameters on the superficial branch of common peroneal nerve on 7<sup>th</sup> day after injury.

There was shown that the injection of an optimized sequence of plasmid BDNF<sup>opt</sup> promotes most efficient regeneration of peripheral nerve mice compared to the CONT plasmid resulting in a 1) significant increasing the number of damaged nerve axons (up to 1.7 fold, p<0.05 according to the immunostaining technique), 2) statistically decreasing the length of latency period (1.4 fold, p<0.05) and 3) significant increasing the amplitude of total nerve action potential (1.5 fold, p<0.05) in animals electroporated with BDNF<sup>opt</sup> compared to CONT group.

Thus, the results of this work can be further used in regenerative medicine, traumatology, transplantation and neuroscience to stimulate growth and regeneration of peripheral nerves and restore the innervation of the tissues, as well as to study the mechanisms for influence of neurotrophic factors in the regeneration of peripheral nerves. The proposed method will accelerate the restoration of the structure and conduction of peripheral nerves after injury by increasing the local production of BDNF<sup>opt</sup> by transfection of the muscles which innervate damaged nerve.

## P54 ARTIFICIAL MOLECULAR SYSTEMS FOR RECOGNITION – NEUTRALIZATION OF VIRAL NANO OBJECTS

[Serbin A.V.](#)<sup>1,2</sup>, [Tsvetkov V.B.](#)<sup>1,2</sup>, [Karaseva E.N.](#)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Health Research & Development Foundation, Moscow, 117042 boulevard adm. Ushakova 14-209, heal@aha.ru

<sup>2</sup> A.V. Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis RAS, Moscow

The genetic parasites, viruses, imply a crucial threat both for individual human health - life and for total survival of human civilization. Moreover the modern irrational anthropogenic activity amplifies these risks [1]. Under conditions of multifold more intensive reproduction and mutation of viruses the human immunity is quite limited by natural resources for effective opposition against viral parasites evolution. In this connection a development of artificial molecular "tools" for selective recognition and neutralization of viruses becomes a key problem [2].

In contrast with cells (micro-objects) the viral particles (virions) and virus-specific components of viral life cycle, especially within entry into cells or viral posterity self-assembly, possessing the nano-scale organization, and these objects molecular basis constructed on the bio-polymeric forms of compounds (of protein and nucleic acids nature predominantly) [3]. However the current market of antiviral preparations involves the "small molecules" as a main molecular source. While this molecular level is suitable for short-time commercial interests of pharmaceutical firms, it is incapable to provide a full-adequate strategy for antiviral protection, firstly, because of size scale inadequacy of the "small molecules" to biopolymers building the viral nano-targets. This inadequacy is objective condition for a drift of viruses from under control of common antiviral drug toward drug resistance. This most rapidly occurs in case of viruses with high mutative variability, for example, of influenza viruses, or essentially more of HIV (AIDS causative agent) [3].

In this report we represent the consolidated results of research works for development of new antiviral agent generation [4], purposively constructed by us on principles of molecular size-adequacy «agent – nano-target», mimicry, and complementarity [3,5]. A design and synthesis of the applicable molecules have been performed on the level of polymeric compounds commensurable with bio-polymeric prototypes, which forming the viral nano-objects. As an experimental example, the generation of artificial polymers based on graft-regulated alternating copolymers of maleic acid will be considered here. An imitation of the principle of alteration of furan-derived and acid-anionic units in linear chain of nucleic acids backbone (but no genetic code) leads to genetically safe mimickers of viral DNA/RNA immunopotentiating capacity. The obtained polymeric compounds possessed high interferon inducing potency and ability for preventive protection of experimental animals (in vivo) against lethal doses of neuroviruses [2,3]. However no any significant effect of direct recognition - neutralization of the viruses in cellular cultures (in vitro) has been recorded.

On the next step of the research development, the considered platform of the obtained immune stimulating macromolecular compounds was involved in combinatorial modifications within side group positions (similarly proteins having the uniform polymeric backbone, but variable side radicals of amino acids residues). As opposed to the natural prototypes we used the synthetic (but bio compatible) polymeric



backbone. And combinations of side groups were formed no on principle of a natural genetic coding, but on the principle of searching an artificial “code” oriented toward viral nano-targets. For this purposes the 5 types of potentially virus-responsible ligands were evaluated experimentally: 1) vectors of electrostatic selectivity to the predominantly positive charged surface of virions and of its entry into cells mediators, 2) alicyclic sensors to hydrophobic sites of viral nano-targets, 3) cholesterol-related anchors to “raft” micro/nano domains of cell membranes (epicenters of the virus intervention risks), 4) polypeptide motifs of cellular chemokine receptors sensitive to HIV, and 5) viral polypeptide components possessing a self-recognition functionality [6].

On base of hundreds of the polymeric compounds with various combinations of the backbone structure, composition and ratios of the noted types of side groups as well as linking “bridges”, the high active inhibitors of reproduction of influenza-, herpes- viruses, and HIV were created. Their efficiency for direct blockage of earliest steps of viral entry into cells were confirmed via experimental evaluation *in vitro* [6,7]. Recently performed computational modeling of interactions of the synthetic polymers with viral nano targets in frame of docking and molecular dynamic technique allowed to clarify the observed *in vitro* blockage mechanisms and parameters for the “chemical programming” the macromolecules to viral nano-targets recognition - neutralization. Particularly, the alternating copolymers of maleic acids structure parameters, required for artificial (non-genetic) programming for neutralization of tri-helices mediators (2 x 7 nm) of the HIV with human cells were investigated first [8].

#### References:

- [1] Serbin A.V. Ecol Congress Int J - 1997, 1(2):31-4.
- [2] Serbin A.V. Diss D.Sc. 2005.
- [3] Macromol Symp - 2010, 296 (1):466-477.
- [4] US Pat 5880154A, Пат РФ 2281297.
- [5] Antivir Res – 2006, 70(1):85-86; 2011, 90(2):46.
- [6] Antivir Res – 1999, 41(3):135-144; 2002, 53(3):50; 2004, 62(2):35; 2006, 70(1):42, 45; 2007, 74(3):49, 51; 2009, 82(2):50-51,59; Biotechnol in Russia – 2002, (4):11-23; 2003 (5):25-35; Virology Problems (Russ.) – 2003, 48(5):19-26; 2009, 54(2):27-31.
- [7] Antibiot Chemother (Russ.) – 2003, 48(2):29-41; (5):7-15; 2007, 52(11):8-13; 2008, 53(7):8-4; (11):3-10; Mol Genet Epid Virol (Russ.) – 2005, (2):33-36.
- [8] Antivir Res – 2011, 90(2):46

## P55 PREPARATION AND TESTING OF SERS SUBSTRATES BASED ON CORE-SHELL STRUCTURES CONTAINING ASTROLENANANOPARTICLES

Stetsyura I.Y.<sup>1</sup>, Markin A.V.<sup>1</sup>, A.N. Ponomarev<sup>3</sup>, Yakimansky A.V.<sup>2</sup>, Gorin D.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saratov State University named after N.G. Chernyshevsky,

Saratov ul. Astrakhanskaya 83, Russia inna\_st@mail.ru

<sup>2</sup>Institute of Macromolecular Compounds RAS, 199004, St-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Science & Technical Center of Applied Researches, 190020, St-Petersburg, Russia

The carbon structures are actively investigated currently and many varieties of carbon structure applications are suggested, including those in medicine [1, 2]. One of the perspective and highly sensitive methods of the carbon structure determination is the Raman scattering (RS). The implementation of RS-based techniques for life science applications is becoming very popular

as they can extract a significant amount of information directly (with no need for prior sample preparation) from complex environments such as biological fluids, living tissues and cells. Surface-enhanced Raman scattering (SERS) spectroscopy is currently a well-established analytical technique. In this case the Raman cross section and, in turn, the signal intensity are extraordinarily increased so that levels of detection down to the single molecule can be reached. [4] Progress in the application of SERS to analytical problems in medicine and biology associated with the preparation with optimized properties and optical characterization of new materials for using as SERS substrates. Thus, the purpose of our work is preparation of SERS substrates on the basis of core-shell structures containing astrolene nanoparticles (ASN) [5].

The choice of ASN was caused by its unique properties: biocompatibility, the presence of an intense peak in the Raman spectrum, a wide range of optical radiation, including a range of biological tissue transparency, which is absorbed by ASN, high thermal conductivity ensures the effective implementation, as in hyperthermia, and for creating composites on the basis of temperature-sensitive polymers, composites based on ASN have a specific morphology, the presence of sharp edges, which are promising to preparation a SERS platform.

The shells composed of poly(allylamine hydrochloride) and ASN, which have Zeta-potential -22.5 mV, were obtained by self-assembly. CaCO<sub>3</sub> cores were prepared by mixing calcium chloride and sodium carbonate solutions by the reaction [7]: CaCl<sub>2</sub> + Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = CaCO<sub>3</sub> + 2NaCl, was used as cores. It has diameter equaled 2,5-3 μm, and Zeta-potential – 20mV. Nanodimensional coating with the following composition PAH/ASN; (PAH/ASN)<sub>2</sub>; (PAH/ASN)<sub>3</sub> on the core surface by Layer by Layer assembly method were formed.

The medical application of these structures has a good perspective, for example as a basis for creating sensors that characterized the implant/tissue interface. The analysis of SEM images of obtained core-shell structures allows to make up following conclusion: the formation of a ASN layer significantly modifies the morphology of calcium carbonate core. A large number of sides, caused by adsorption of ASN, is characteristically. For observing the SERS effect it was necessary to form the silver coating on the surface of structures. Raman spectra was obtained by microscope Ntegra Spectra (NT-MDT, Russia), laser was used with wavelength at 473 nm. The intensity of the Raman spectrum at 35 mW laser power for (PAH/ASN)<sub>3</sub> with Ag in comparison with the Raman spectra of the structure without Ag increased by more than 10 times. Clear peaks were obtained of the structure with Ag (G-mode - 1588 cm<sup>-1</sup>, D-mode - 1367 cm<sup>-1</sup>) at 0.35 mW laser power. It should be noted that the laser radiation with power less than 1 mW can be applied for investigation of the tissue/implant interface and biological objects *in vivo*.

This work was supported by RFBR grant 09-03-0245-a.

#### References

1. J.W. Kim, E.I. Galanzha, E.V. Shashkov et al // Nat. Nanotech., 2009, 4, p. 688 – 694.
2. W. Hu, C. Peng, W. Luo et al // ACS Nano, 2010, 4 (7), p. 4317–4323.
3. M.S. Dresselhaus, A. Jorio, M. Hofmann et al // Nano Letters, 2010, 10, p. 751-758.
4. S. Abalde-Cela, P. Aldeanueva-Potel, C. Mateo-Mateo et al // J. R. Soc. Interface, 2010, 7, p. 435–450.
5. A.N. Ponomarev, O.L. Figovsky // Scientific Israel- Technological Advantages, 2010, 12,3.
6. O.A. Inozemtseva, S.A. Portnov, T.A. Kolesnikova, D.A. Gorin // Nanotechnology in Russian, 2007, 2, 9-10, p.68-80.
7. Volodkin D.V., Petrov A. I., Prevot M. et al // Langmuir, 2004, 20, p. 3398-3406.





## P56 MICROSTRUCTURE OF NICKEL COMPLEXES, MODIFIED POLYETHYLENEGLYCOL

<sup>1</sup>Sugurbekov E., <sup>2</sup>Kudaybergenova R. <sup>2</sup>Musabaeva A.  
<sup>2</sup>Kantarbaeva S., <sup>2</sup>Sugurbekova G.

<sup>1</sup>Kazakh-British Technical University, Almaty,  
Kazakhstan, gulnar-sugur@yandex.ru

<sup>2</sup>Taraz State University M.H. Dulaty, Kazakhstan, Taraz

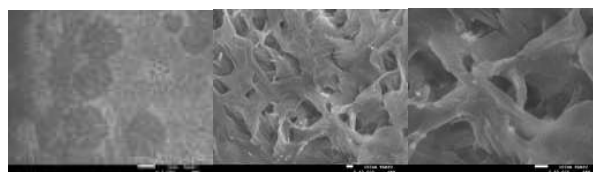
Design and creation of new methods of modification, the establishment of the structure and the structure of the active centers of catalysts, regulation of the porous and crystalline structure of the carriers are essential elements control the speed and selectivity of chemical transformations of hydrocarbons and allow you to create a physical model of the catalysts.

Catalysts based on transition-metal chelates are the most outstanding representatives of a new generation of olefin polymerization catalysts. The catalytic properties of complexes easily modified and "tuned" for a specific polyolefin choice of the organic ligand, transition metal, a specific activator, etc. For these catalysts, we have the phenomenon of inner-and outer-coordination, which can lead to significant changes in their stability and catalytic properties. The reason for these phenomena is reversible outer-sphere coordination of the oxygen atom of the ligand exchange reactions and ligand complexes in the different groups in the processes of isomerization [1]. Catalysts based on polymetal complexes are one of the most popular catalytic systems are extensively used in petroleum refining, petrochemical, and process neutralization of gas emissions.

Of great interest is the preparation of catalytic systems based on metal complexes with bidentate ligands and the resulting modification of the properties of the catalysts are modified in the positive reactions of hydrogenation, aromatization and oxidation of hydrocarbons. The presence in the volume of the material developed interphase boundaries leads to a change in the optical and magnetic properties and a significant increase in catalytic activity.

Cations of the transition 3 d - metal (Fe, Co, Ni) can form nanoparticles in the polymer matrix, which then aggregate into larger clusters. It was previously shown the formation of micellar systems with CoCl<sub>2</sub> dithiol [2-3], which form associates through intermolecular forces of interaction and the ability of bidentate ligands in the formation of bridging and hydrogen bonding. Such complexes have a high value of specific surface area that allows to make of them effective, selective and stable catalysts. Chemical modification of nanoparticles based on complexation between metal ion and chelating ligand modifying. Establishing the structure and surface morphology of the nickel complex with polyethylene glycol, to determine the effect of nature of chemical bonding in metal complex on the state of the metal in the active surface of the targeted formation of the properties is the subject of this study. To characterize the micromorphology of the surface of nickel catalyst was used the method of scanning electron microscopy (SEM) with the possibility of X-ray microanalysis. Microscopic analysis of the nickel complex with polyethylene glycol is made using a scanning electron microscope SEM, the Japanese company JEOL 7500F (Figure 1).

Analysis of the micrographs (Fig. 1a) showed that the structure of the nickel complex - the precursor catalyst is a network structure, there are branches.



a) b) c)  
Figure 1 - Microphotographs of nickel complex with PEG at various extensions: a - 1000 b-40000; c – 80000

List of references:

1. Makio H., Kashiwa N., Fujita T. // Adv. Synth. Catal. 2002. - V. 344. - P.477.
2. Sugurbekova G. K. Micelle formation in aqueous solutions of metal complexes with untiol / / Industry of Kazakhstan. - 2007. - № 4. - C.91-93.
3. Sugurbekova G. K. Adsorption characteristics and surface activity cobalt complexes with untiol/ / Industry Kazahstana.- 2007 .- № 6.-C.83-85.

## P57 PREPARATION OF QUANTUM DOT-ANTIBODY CONJUGATES AND THEIR USE IN IMMUNOCHROMATOGRAPHIC ASSAY

Berlina A.N., [Taranova N.A.](#), [Zherdev A.V.](#), [Dzantiev B.B.](#)

A.N. Bakh Institute of Biochemistry, Russian Academy of Sciences, 119071 Moscow, Leninsky prospect 33, Russia. Tel./Fax +7 (495) 954-28-04, e-mail: taranovana@gmail.com

Research in the field of quantum dots (QDs) as semiconductor nanostructures has increased dramatically in the past two decades. These materials show great potential for application in different areas, ranging from microelectronics to fluorescent biolabels. The potential applications of semiconductor QDs as biolabels is strongly related to the tuning of their optical properties, which are achieved by variations in size (1-10 nm), surface, and chemical composition. The water-soluble QDs are used actively as labels for cellular imaging, clinical diagnostics, environmental monitoring, food analysis, etc. QDs coupling with antibodies allow to obtain specific reagent, which combine efficient binding and strong fluorescence properties.

We have characterized QDs as labels for immunochromatographic assay. This technique is used intensively for rapid and effortless control of various compounds, and possibilities of fluorescent labels for immunochromatography are subjects of undoubtful interest. In our study immunochromatographic test-systems have been developed to control chloramphenicol (CAP). This antibiotic is intensively applied in livestock and poultry farming for therapy of bacterial infections, causing CAP accumulation in meat, eggs and milk. Maximal residue levels of CAP vary for different foodstuffs and countries. By this, monitoring CAP content is very actual.

The water-soluble highly luminescent semiconductor QDs (Invitrogen, emission peak at 625 nm) and monoclonal mouse IgG against CAP were taken to obtain specific reactant for immunochromatography. Covalent conjugations have been provided using N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimide hydrochloride and N-Hydroxysulfosuccinimide sodium salt as coupling agents. The QDs and protein ratio for syntheses was 1:2.



The emission spectra (Fig. 1) demonstrate the same fluorescence of QDs before and after conjugation.

To produce immunochromatographic strip, CAP-bovine serum albumin conjugate (1 mg/mL) was immobilized as test line onto Millipore nitrocellulose membrane, and goat-anti-mouse antibody (0.5 mg/mL) - as control line. The QDs–mouse IgG conjugate was added dropwise onto a macroporous pad. The QDs-labeled antibodies migrate along the nitrocellulose membrane by capillary forces and then are captured by the immobilised antigen (CAP-bovine serum albumin) in test zone owing to CAP content in probe. The captured QD labels in test and control zones were determined under excitation by UV-light. Thus, one or two red fluorescent lines could be seen under an UV-light. Calibration curve for competitive QD-based immunochromatographic assay for CAP is shown on fig. 2. Limit of detection of this method is approximately 5 ng/mL, which is in accordance with CAP MRL in different foodstuffs.

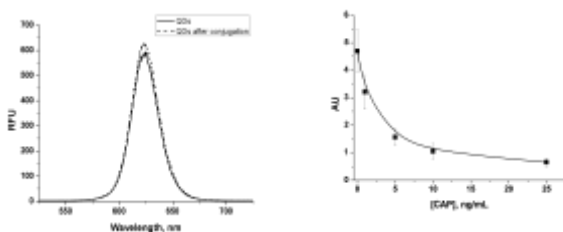


Fig.1 Emission spectra of QDs before and after conjugation.  $\lambda_{ex} = 460$  nm

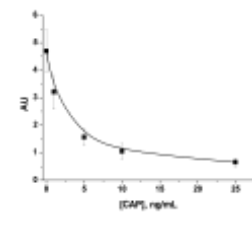


Fig. 2 Calibration curve (n=20) for QD-based immunochromatographic assay of CAP

The obtained results confirm efficiency of QDs as labels for immunoanalytical applications.

This work was supported by Federal Target Program "Research and development on priority directions of scientific-technological complex of Russia in 2007-2013" (state contract № 16.512.11.2125), Federal Target Program "Research and scientific-pedagogical personnel of innovative Russia for 2009-2013" (state contract № 16.740.11.0158) and Program of the Presidium of RAS № 27 "Basis of fundamental studies of nanotechnology and nanomaterials" (project № 3.5.4.).

## P58 MODIFICATION OF NANOSTRUCTURED CALCIUM CARBONATE PARTICLES FOR THE CREATION OF DRUG DELIVERY SYSTEMS

[Trushina D.B.](#), [Nabatov B.V.](#), [Bukreeva T.V.](#)

A.V. Shubnikov Institute of Crystallography, Russian Academy of Sciences  
Moscow, Leninskiy avenue, 69, trushina.d@mail.ru

Over the last few decades global science has experienced significant changes. The emergence of nanotechnology led to revolution in many areas of technology and industry. Nowadays nanotechnology is an indispensable part of contemporary science and has three basic extensively overlapping areas: nanoelectronics, nanomaterials and nanobiotechnology including medical sector. This work focuses on the latter area, especially the most promising aspect of pharmaceuticals and medicine – drug delivery.

Targeted drug delivery provides a highly directional effect of the drug, which reduces side effects, and microcontainers provide a prolonged drug action. The task is to examine drug transport mechanism, based on the usage of calcium carbonate

particles as a drug delivery vehicle and to prove that particles can be used as microcontainers for drug delivery. We have chosen calcium carbonate particles due to its biological compatibility and widespread use in medicine - for example for the creation of implants, salves, pastes [1-3].

An important task is to deliver drugs to the brain. There is a protective physiological barrier between the bloodstream and central nervous system. Some drugs such as central anesthetic loperamide that is in the spotlight of our research aren't able to penetrate through this barrier. The intranasal system of drug delivery is the simplest solution to this problem [4]. Thereby practical applicability of the research consists in analysis of the functional medicinal compound adsorption on the particles in order to subsequently design a new drug delivery system.

The methodology of our research is following: firstly, pre-synthesized calcium carbonate particles were added to the loperamide solution and kept there for 2 hours to maximize the adsorption. The next step was to centrifuge our solution and investigate the supernatant. The concentration of loperamide in the supernatant was determined by means of calibration line. The concentration of loperamide included to calcium carbonate containers was determined by spectrophotometry from the change of the intensity of the adsorption peak at a wavelength 259 nm before and after adsorption. This method of an estimation of efficiency of drug loading is used, for example, in work [1].

In order to investigate optical properties of the samples in our work we employed spectrophotometer Lambda-650 (Perkin Elmer) with a wavelength ranging from 190 to 900 nm.

Received calibration line for loperamide concentration is shown in figure 1. In figure 2 we can see the adsorption spectrum of solution before and after adsorption. According to this figure, the intensity of the adsorption solution of the loperamide decreases after addition of calcium carbonate particles, which indicates the adsorption of the substance. Using the calibration line we found that about  $0.77 \pm 0.23\%$  of the drug was adsorbed on the particles.

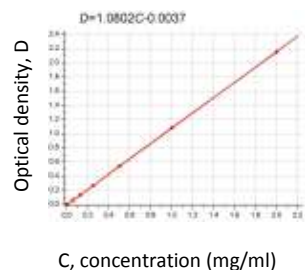


Fig.1 The calibration line for the loperamide

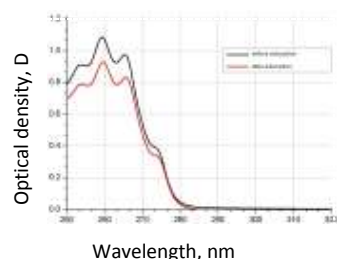


Fig.2 The absorption spectrum of loperamide solution



The results revealed that calcium carbonate particles can be successfully applied in the creation of loperamide delivery system, so our principal objective is achieved.

#### References

1. Bishnu Prasad Bastakoti, Sudhina Guragain, Yuuichi Yokoyama, Shin-ichi Yusa, Kenichi Nakashima Synthesis of Hollow CaCO<sub>3</sub> Nanospheres Templated by Micelles of Poly(styrene-*b*-acrylic acid-*b*-ethylene glycol) in Aqueous Solutions. *Langmuir* - 2011, Vol. 27, № 1, pp. 379–384.
2. Jun Wang, Ji-Si Chen, Jing-Yi Zong, Dong Zhao, Feng Li, Ren-Xi Zhuo, Si-Xue Cheng Calcium Carbonate/Carboxymethyl Chitosan Hybrid Microspheres and Nanospheres for Drug Delivery. *J. Phys. Chem. C* - 2010, Vol. 114, № 44, pp. 18940–18945.
3. Qinghe Zhao, Bingyun Li pH-controlled drug loading and release from biodegradable microcapsules. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* – 2008, № 4, pp. 302–310.
4. Talegaonkar S., Mishra P.R. Intranasal delivery: An approach to bypass the blood brain barrier. *Indian J Pharmacol.* - 2004. Vol. 36, № 3, pp. 140-147.

## P59 INVESTIGATION OF STABILITY OF NANOPARTICLES OF COMPLEXES OF GLUTATHIONE PEROXIDASE I AND POLYELECTROLYTES OF DIFFERENT NATURE

Panina I.S.<sup>1</sup>, Filatova L.Yu.<sup>1</sup>, Osipova T.A.<sup>1</sup>, Kabanov A.V.<sup>2</sup>, Klyachko N.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chemistry department of M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Vorobievsky gory, 1-11, [luboff.filatova@gmail.com](mailto:luboff.filatova@gmail.com)

<sup>2</sup>Durham Research Center 1036, 985830 Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-5830, U.S.A.

Glutathione peroxidases catalyze reduction of lipid peroxides to corresponding alcohols and recovery of hydrogen peroxide to water. Glutathione peroxidase type 1 (GPx1) is the most abundant form of the enzyme, it was detected in the cytoplasm of all mammalian tissues, hydrogen peroxide is the substrate of GPx1. Hydrogen peroxide and the active radicals are formed as a result of lipid peroxidation, which cause destabilization or destruction of cell membranes. Therefore, glutathione peroxidase protects cell membranes from the destructive action of peroxide radicals.

Usage of antioxidant enzyme glutathione peroxidase in the treatment of many diseases is very perspective. It is necessary to use modified form of the enzyme to improve its stability and resistance to proteolysis. The purpose of this study was to obtain and study the properties of complexes of glutathione peroxidase and polyelectrolytes, which are often used to stabilize and improve the catalytic properties of enzymes.

Optimal conditions for measuring glutathione peroxidase 1 activity were found. It was established that at 37° C, pH 7-8, enzyme concentrations 0.18-1.8 mg/ml GPx1 is inactivated by dissociative mechanism. Enzyme molecules can be "wrapped" by polyelectrolyte molecules. Study of interaction of GPx1 and polyelectrolytes of different nature (polyacrylic acids 5 and 240 kDa, polylysine 9.6 kDa, polylysine and polyethylene glycol block copolymer 6.6 kDa, polyethyleneimine and polyethylene glycol block copolymer 12.6 kDa), was performed at pH 8.0 and 37° C. Stabilizing effects of polyacrylic acid 5 kDa and polyethyleneimine and polyethylene glycol block copolymer 12.6 kDa were found, effectiveness of polyelectrolyte's action depends on the ionic strength.

## P60 EDUCATIONAL NANO-BIOSAFETY CENTER (PUSHCHINO STATE UNIVERSITY) BASED ON THE STATE RESEARCH CENTER OF APPLIED MICROBIOLOGY & BIOTECHNOLOGY

[Kholodenko V.P.](#), [Potapov V.D.](#), [Firstova V.V.](#), [Chugunov V.A.](#), [Kobzev E.N.](#), [Dyatlov I.A.](#)  
FGUN State Research Center for Applied Microbiology & Biotechnology  
142279 Obolensk, Moscow region, Russia

A nanotechnology is currently recognized a high priority trend in the advancement of science and technology of the 21<sup>st</sup> century. This is a reason why great attention now focuses on the exploration of this advanced technology that enters steadily different spheres of modern society (medicine, economy, ecology, engineering, etc). Like any novel technology, the nanotechnology is not only indubitably advantageous, but is also potentially hazardous for ecosystems and human health. Data reported on impact of nanomaterials on laboratory animals highlight their potential risk to people handling nanomaterials. Nanomaterials may provoke fibrosis and some other lung diseases in people after short-time exposure to carbon nano-sized tubes, stimulate translocation of nanoparticles to brain *via* the olfactory system and to blood, and activate thrombocytes accountable for blood vessel thrombosis, etc.

It is obvious that for tackling problems of people health and environmental protection because of production and wide spread of nanomaterials interdisciplinary investigations are needed to study molecular and nanoparticle-induced processes taking place in humans and animals, and in the environment. It is necessary to elucidate mechanisms of interaction of organic and inorganic structures during specific small-scale processes. Knowledge of the dynamics of processes specific for nanostructures would not only illuminate mechanisms underlying their action on people and ecosystems, and routes of their transfer and transformation by biotic or abiotic factors, but would also identify beneficial applications of nanotechnologies in the sake of human health and to improve biological and ecological safety standards.

Owing to unique physicochemical and biological properties, engineered nano - particles and – materials are used in nanomedicine to diagnose and to prevent many diseases. Main areas of their application are:

- medical nano-equipment-based diagnostics;
- medical nanorobots;
- biocompatible nanomaterials;
- nano-therapeutics.

Nanotechnologies open fascinating prospects not only for medicine, but also for other areas of science and technology. However, potential risks of engineered nanomaterials and nanoparticles for people and animals, and for the environment have been evaluated in part only. Sophisticated methods and equipment are needed to evaluate all potential, actual and delayed risks of nanomaterials for people health. Experienced and trained specialists are also required.

In this context on the basis of the State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology (SRCAM&B) a faculty (Educational Center for Biological & Environmental Safety) structured into the Pushchino State University was set up in 2006. The Center was then changed for the Educational Nanosafety Center, whose objective was to train relevant specialists.

The State Research Center for Applied Microbiology & Biotechnology has a unique science and technology base and highly qualified specialists to carry out complex research both on



biosafety and nanotechnology safety. There are conditions for experimentation to assess impact of nano-particles and – materials on various living organisms. There is a certified test center that meets all requirements in compliance with GOST ISO/IEC 17025-2000. In the center there are internationally certified animal facilities. There is a staff of experienced scientists who are capable to determine influence of potentially hazardous compounds on living organisms. All this allows extensive testing of toxicity of various agents for laboratory animals and primary and resuscitated tissue cultures *in vitro*, evaluation of their potential mutagenic, carcinogenic and teratogenic effects, and the study of histological and histochemical and some other characteristics of the vital activity of animals.

A curriculum available for training master degree holders assures the basic knowledge to have highly proficient specialists in the field of nanosafety, as well as obligatory disciplines on biological and ecological nanosafety. It covers the following key topics: «Nanotechnology Safety», «Biosecurity in the Modern World», «Environmental Toxicology of Nanomaterials», «Principles of Nanomaterial Toxicology», «Nanomaterial Immunotoxicity», «Principles of Nanobioriskology», «Laboratory Animals & Nanobiosafety Research», «Nanobiosafety of Aerosols», «Nanomaterial Genotoxicity».

Since 2008 works to assess toxicity of different nanomaterials have been fulfilled. Three theses for obtaining a master degree were defended in the Center in 2010. They were:

1. Boutyrkina A.S. «*In vitro* assessment of nanomaterial toxicity for cell cultures».

2. Polezhaev O.V. «Influence of carbon nanoparticles on the function of murine neutrophils».

3. Timoshinova E.V. «Assessment of integral toxicity of xenobiotics and nanomaterials by growth assays».

Two theses are planned to be reviewed in 2011.

1. Voropaev A.A. «Development of methodical approaches to the assessment of genotoxicity and mutagenicity of some nanomaterials».

2. Rakitsky Yu.N. «Assessing integral toxicity of xenobiotics and nanomaterials in biotests».



## INFORMATION ON THE EXHIBITORS





# **TOMAS TOKYO BOEKI GROUP**

Токио Бозки – японская холдинговая компания, работающая в России с 1959 года и объединяющая более 20 подразделений по всему миру.

Токио Бозки осуществляет свою деятельность в сфере

- научного консалтинга,
- проектирования и оснащения исследовательских центров «под ключ»,
- поставок аналитического и промышленного оборудования ведущих производителей Японии и других стран.



- просвечивающие электронные микроскопы
- сканирующие электронные микроскопы
- оптические микроскопы
- лазерные микроскопы
- конфокальные микроскопы
- микроскопы сверхвысокого разрешения
- томографы высокого разрешения
- лабораторное оборудование и многое другое



ULVAC



Токио Бозки – надежный партнер в области инновационных технологий

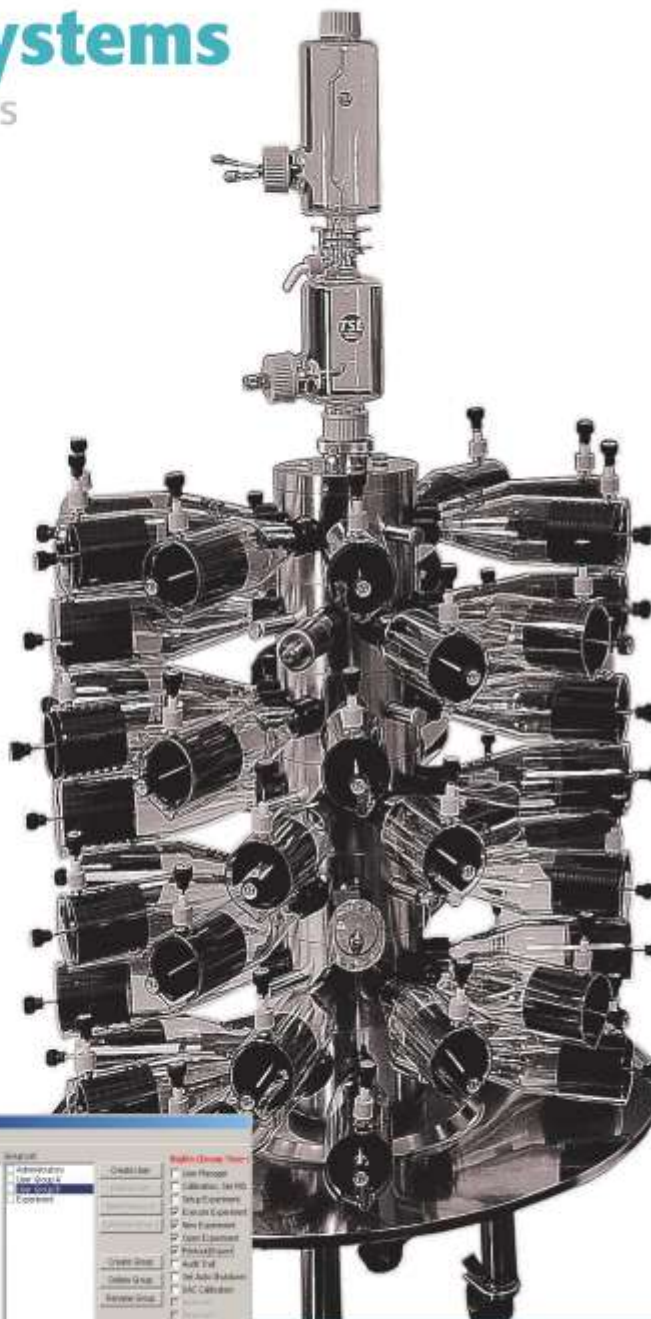
Тел/факс: +7 (495) 223-4000, 223-4001

[www.tokyo-boeki.ru](http://www.tokyo-boeki.ru)

# Inhalation Systems

*In-Vitro & In-Vivo Studies*

- Aerosol, Cigarette Smoke & Vapor Applications
- GLP Complied Features
- **New:** Nanoparticle Generators & Analyzers for Aerosol Exposure Research



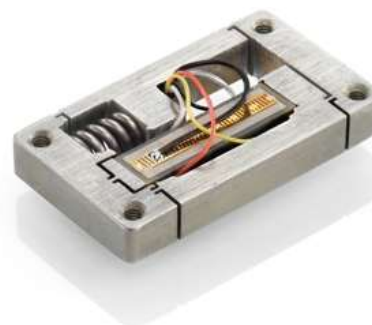
TSE – Complete Customer Solutions

Компания **Physik Instrumente (PI)** представляет широкий ассортимент продукции для медицины и биотехнологий. Представлены устройства как на основе классических электродвигателей и ШВП, так и пьезоустройства с разрешением от микрометрового до субнанометрового диапазона. Все пьезосистемы не требуют смазки, имеют низкое энергопотребление, могут быть модифицированы для работы в вакууме и в магнитных полях.

#### Основные применения продукции PI в медицине и биотехнологиях:



- Микродозирование и микрораспределение
- Пьезопомпы и клапаны для доставки лекарственных препаратов
- Детекторы воздушных пузырьков (Bubble Detectors)
- Ультразвуковые сенсоры
- Распылители, пипеторы
- Роботы для ортодонтии
- Хирургические роботы
- Микроскопия
- Измерительные системы и аналитические комплексы



Большое количество конструкционных разработок и уровней интеграции позволяет найти оптимальное решение практически для любых задач, связанных с высокоточным перемещением и позиционированием. Надежность и точность обеспечиваются использованием оригинальных контроллеров и блоков управления. Многие модели создаются для решения уникальных задач по специальным ТЗ с учетом всех необходимых требований заказчиков.





г. Москва, Огородный проезд, д. 5  
тел/факс (495) 619 78 18, 619 50 90

**Компания НТНК** является авторизованным дистрибьютором фирмы **Agilent Technologies** и предлагает измерительное оборудование для нанотехнологий:

- атомно-силовые и сканирующие зондовые микроскопы;
- наноинденторы;
- компактные растровые электронные микроскопы с полевой эмиссией.

Атомно-силовые микроскопы и сканирующие зондовые микроскопы **Agilent** – это высокоточные измерительные системы, обеспечивающие атомарное разрешение и обладающие широким диапазоном сканирования. Позволяют исследовать множество образцов на воздухе, в жидкости, контролируемой атмосфере, при воздействии пониженной и повышенной температуры. Применяются для проведения измерений в нанотехнологии, биологии, при исследовании полимеров, материаловедении, при исследовании полупроводников и для электрохимических исследований в реальном времени. Обработка данных проводится в соответствии со стандартом ISO 25178.



Только для атомно-силовых микроскопов **Agilent** существует уникальная опция **сканирующей микроволновой микроскопии (Scanning Microwave Microscopy, SMM)**. Эта методика позволяет осуществлять картирование свойств, относящихся к глубинной структуре, которые не представлены непосредственно на поверхности.

Системы **Agilent Nano Indenter** обеспечивают проведение инструментальных испытаний непрерывным вдавливанием (наноиндентированием) для измерений механических свойств поверхности. Это лучшие в мире приборы для проведения наномеханических испытаний. Применяются для измерений параметров тонких пленок, покрытий, алмазоподобных пленок, многослойных покрытий, полупроводников, объемных материалов, параметров МЭМС устройств и для исследований в биологии и медицине. Измерения, калибровка прибора и стандартных образцов проводятся в соответствии со стандартом ISO 14577.



Компактный растровый электронный микроскоп с полевой эмиссией **Agilent 8500 FE-SEM** – это настольный прибор, имеющий компактные размеры и не требующий

специальной подготовки лаборатории, обеспечивает преимущества автоэмиссионного источника. На сегодня это единственный настольный микроскоп с полевой эмиссией. Регулируемое низкое ускоряющее напряжение от 500 В до 2 кВ исключает зарядку образцов. Это

позволяет исследовать непроводящие образцы без предварительного напыления, исследовать энергочувствительные образцы, такие как полимеры и биологические объекты. Прибор имеет отличное разрешение: лучше 10 нм при ускоряющем напряжении 1000 В. Исключительно хорош для нанотехнологии, биологии, науке о полимерах, исследовании полупроводников.

# НаноСкан

## СКАНИРУЮЩИЕ НАНОТВЕРДОМЕРЫ

### ▶ НАЗНАЧЕНИЕ

Исследование физико-механических, трибологических и электрических свойств материалов на субмикронном и нанометровом масштабах

### ▶ РЕЖИМЫ ИЗМЕРЕНИЙ

Рельеф поверхности  
Карта модуля упругости  
Силовая спектроскопия  
Склерометрия  
Наноиндентирование  
Локальное электрическое сопротивление  
Профилометрия  
Износостойкость  
Трещиностойкость  
Адгезионные свойства

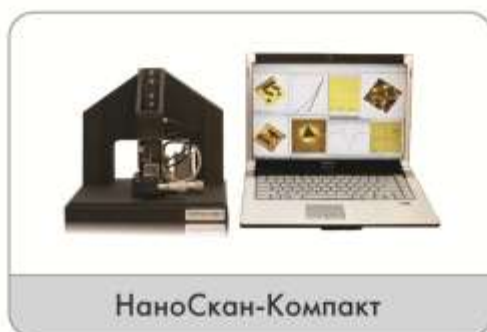
### ▶ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЙ

Наноконструкционные материалы  
Тонкие пленки  
Покрyтия для снижения износа  
Нанофазные и композитные материалы  
Ультрадисперсные твердые сплавы  
Полупроводниковые технологии  
Инженерные приложения

Подробнее на сайте [www.nanoscan.info](http://www.nanoscan.info)

+7 (499) 272-23-14

Россия, 142190, Московская обл., г.Троицк, ул. Центральная, 7а  
Факс: +7 (495) 330-99-60 e-mail: [info@nanoscan.info](mailto:info@nanoscan.info)



Федеральное государственное учреждение  
«Технологический институт сверхтвердых  
и новых углеродных материалов»  
(ФГУ ТИСЧУМ)







ФОНД ИНФРАСТРУКТУРНЫХ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ  
117036, Москва, проспект 60-летия Октября, 10А. Т: +7 (495) 988-53-88  
[info@rusnano.com](mailto:info@rusnano.com)

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА  
119991, Российская Федерация, Москва, ГСП-1, Ленинские горы. Т: +7 495 939 10 00  
[info@rector.msu.ru](mailto:info@rector.msu.ru)

FUND FOR INFRASTRUCTURE AND EDUCATIONAL PROGRAMS  
10A Prospekt 60-letia Oktyabrya, Moscow, 117036, Russia. T: +7 495 988-53-88  
[info@rusnano.com](mailto:info@rusnano.com)

LOMONOSOV MOSCOW STATE UNIVERSITY  
GSP-1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation. T: +7 495 939 10 00  
[info@rector.msu.ru](mailto:info@rector.msu.ru)

