

ОЦЕНКА МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ И ПЕРЕВИТЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ ЗОЛОТЫХ НАНОСТЕРЖНЕЙ

А. Б. Бучарская — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, руководитель центра коллективного пользования НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, кандидат биологических наук; **Н. И. Дихт** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры эндокринологии, кандидат медицинских наук; **Г. А. Афанасьева** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой патологической физиологии, доцент, доктор медицинских наук; **Г. С. Терентюк** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник Центра коллективного пользования НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, доктор биологических наук; **Н. Б. Захарова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, зав. ЦНИЛ, профессор, доктор медицинских наук; **Г. Н. Маслякова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, директор НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, профессор, доктор медицинских наук; **Н. Г. Хлебцов** — ФГБУ науки Институт биохимии и физиологии микроорганизмов РАН, руководитель лаборатории нанобиотехнологий, профессор, доктор физико-технических наук; **Хлебцов Б. Н.** — ФГБУ науки Институт биохимии и физиологии микроорганизмов РАН, старший научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий, доктор физико-технических наук

THE EVALUATION OF MOLECULAR MARKERS OF CELL INTERACTION AND LIPID PEROXIDATION IN RATS WITH ALLOXAN DIABETES AND TRANSPLANTED LIVER CANCER AFTER INTRAVENOUS INJECTION OF GOLD NANORODS

A. B. Bucharskaya — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Director of Center for Collective Use of Scientific Research Institute of Basic and Clinical Urology, Candidate of Biological Science; **N. I. Dikht** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Endocrinology, Assistant, Candidate of Medical Science; **G. A. Afanasyeva** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Physiology, Assistant Professor, Doctor of Medical Science; **G. S. Terentyuk** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Center for Collective Use of Scientific Research Institute of Basic and Clinical Urology, Senior Research Assistant, Doctor of Biological Science; **N. B. Zakharova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Central Research Laboratory, Professor, Doctor of Medical Science; **G. N. Maslyakova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Director of Scientific Research Institute of Basic and Clinical Urology, Professor, Doctor of Medical Science; **N. G. Khlebtsov** — Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Nanobiotechnology, Professor, Doctor of Technical Science; **B. N. Khlebtsov** — Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms of Russian Academy of Sciences, Senior Research Assistant, Laboratory of Nanobiotechnology, Doctor of Technical Science.

Дата поступления — 13.04.2015 г.

Дата принятия в печать — 4.06.2015 г.

Бучарская А. Б., Дихт Н. И., Афанасьева Г. А., Терентюк Г. С., Захарова Н. Б., Маслякова Г. Н., Хлебцов Н. Г. Оценка молекулярных маркеров межклеточного взаимодействия и перекисного окисления липидов у крыс с аллоксановым диабетом и перевитым раком печени при внутривенном введении золотых наностержней. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (2): 107–112.

Цель: оценить воздействие однократного внутривенного введения покрытых полиэтиленгликолем золотых наностержней на молекулярные маркеры межклеточного взаимодействия и показатели перекисного окисления в сыворотке крови четырех групп крыс: интактных, с аллоксановым диабетом, с перевитым раком печени; с перевитым раком печени на фоне аллоксанового диабета. **Материалы и методы.** Активность перекисного окисления липидов оценивалась по показателям гидроперекисей липидов, малонового диальдегида и молекул средней массы с использованием общепринятых спектрофотометрических методов, исследования молекулярных маркеров — фактора некроза опухоли TNF- α , инсулиноподобного фактора роста IGF-1, васкулоэндотелиального фактора роста VEGF-C проводились в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Выявлено, что при однократном внутривенном введении золотых наностержней не происходит значительного изменения количества маркеров межклеточного взаимодействия и показателей перекисного окисления липидов в периферической крови. **Заключение.** Полученные результаты позволяют рекомендовать использование покрытых полиэтиленгликолем золотых наностержней в экспериментальной онкологии.

Ключевые слова: золотые наностержни, перевитая опухоль печени, аллоксановый диабет, молекулярные маркеры, перекисное окисление липидов

Bucharskaya AB, Dikht NI, Afanasyeva GA, Terentyuk GS, Zakharova NB, Maslyakova GN, Khlebtsov BN, Khlebtsov NG. The assessment of molecular markers of cell interaction and lipid peroxidation in rats with alloxan diabetes and trans-

planted liver cancer after intravenous injection of gold nanorods. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2015; 11 (2): 107–112.

Objective: to assess the impact of a single intravenous injection of PEG-coated gold nanorods on molecular markers of cell interaction and indicators of peroxidation in the serum of the four groups of rats: intact, with alloxan diabetes, inoculated with liver cancer; inoculated with liver cancer on a background of alloxan diabetes. **Materials and methods.** Lipid peroxidation activity was evaluated on indicators of lipid hydroperoxides, malondialdehyde and average molecular weight using standard spectrophotometric methods. The studies of molecular markers — tumor necrosis factor TNF- α , insulin-like growth factor IGF-1, vasoendothelial growth factor VEGF-C were performed in serum by ELUSA test. **Results.** It is revealed that there were no significant changes in the number of markers of intercellular interactions and indices of lipid peroxidation after a single intravenous injection of gold nanorods. **Conclusion.** The obtained results allow to recommend the use of PEG-coated gold nanorods in experimental oncology.

Key words: gold nanorods, transplanted liver cancer, alloxan diabetes, molecular markers, lipid peroxidation.

Введение. Одной из серьезных проблем современного общества является стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом. Международная федерация диабета недавно опубликовала обновленные данные, показавшие, что в мире диабетом больны уже 366 миллионов человек, причем около 50% всех больных диабетом приходится на наиболее активный трудоспособный возраст 40–59 лет. Прогнозы экспертов Международной диабетической федерации показывают, что к 2030 г. их количество может достигнуть 552 миллионов человек, то есть 9,9% населения планеты [1].

Как показали результаты современных клинических исследований, диабет является фактором риска для развития ряда онкологических заболеваний, в том числе гепатоцеллюлярной карциномы [2–4]. Причины этого до конца не изучены, но наиболее вероятным является инсулиновая резистентность, развитие вторичной гиперинсулинемии, усиление процессов оксидативного стресса и митогенный эффект инсулина при связывании его с рецептором инсулиноподобного фактора роста [5, 6].

Перспективным направлением поиска новых эффективных средств в терапии сахарного диабета и злокачественных новообразований является применение нанотехнологий в медицине. Золотые наночастицы обладают важными физико-химическими свойствами: биосовместимостью, высокой реактивностью поверхности, устойчивостью к окислению, способностью к плазмонному резонансу, которые определяют их значимость для использования в биомедицинских приложениях [7–9].

Накопленные в настоящее время сведения о механизмах воздействия золотых наночастиц на клетки и ткани могут быть использованы для разработки новых методов лечения сахарного диабета и злокачественных новообразований [10–12]. Так, установлено, что вследствие метаболических расстройств при сахарном диабете наблюдается значительное повышение уровня свободных радикалов, концентрация которых может быть снижена при использовании золотых наночастиц [13]. Следовательно, золотые наночастицы могут стать эффективными терапевтическими агентами для регулирования процессов окислительного стресса у пациентов с сахарным диабетом. В настоящее время недостаточно изученными остаются механизмы воздействия золотых наночастиц на организм при развитии в нем патологических процессов, в том числе при злокачественных новообразованиях и на фоне сахарного диабета.

Цель: оценка воздействия золотых наностержней на молекулярные маркеры межклеточного взаимодействия и показатели перекисного окисления

липидов в сыворотке крови крыс с моделированным аллоксановым диабетом и перевитым раком печени при однократном внутривенном введении.

Материал и методы. Экспериментальное исследование было выполнено на 48 белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой тела 180–220 г. на базе центра коллективного пользования НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СГМУ им. В. И. Разумовского. Эксперименты на животных выполняли в соответствии с международными этическими нормами, отраженными в Европейской конвенции о защите позвоночных животных для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986) и «International Guiding principles for Biomedical Research Involving Animals» (CIOMS&ICLAS, 2012).

Для внутривенного введения использовали покрытые полиэтиленгликолем (ПЭГ) золотые наностержни (ЗНС) со средними размерами длины и диаметра, равными $L=41\pm 8$ нм и $d=10,2\pm 2$ нм соответственно, синтезированные в лаборатории нанобиотехнологии ИБФРМ РАН (г. Саратов). Геометрические параметры наностержней определяли по трансмиссионным электронно-микроскопическим (ТЭМ) изображениям, полученным на электронном микроскопе Libra-120 (Carl Zeiss, Germany).

В серии экспериментов была проведена сравнительная оценка эффектов воздействия ЗНС на маркеры межклеточных взаимодействий и показатели перекисного окисления липидов у здоровых крыс (группа контроля), а также в трех опытных группах крыс с различными моделированными патологическими процессами: с аллоксановым диабетом; с перевитым раком печени; с перевитым раком печени на фоне аллоксанового диабета при однократном внутривенном введении. В каждую группу входило по 12 крыс, шести из которых однократно внутривенно вводили наностержни, а другие шесть особей с той же патологией служили группой сравнения.

В контрольной группе крысам однократно внутривенно вводили по 2 мл раствора золотых наностержней. Через сутки все животные контрольной группы выводились из эксперимента методом декапитации.

Аллоксановый диабет моделировали путем внутрибрюшинного введения аллоксана моногидрата («Sigma», США) в дозе 100 мг/кг. Дозировка была рассчитана на основании предварительно проведенного эксперимента. Определение уровня глюкозы в крови проводили глюкометром Accu-Chek Performa Roche (Швейцария) до введения и на 15-е сутки с момента введения аллоксана.

Альвеолярный рак печени — PC1 имплантировали подкожно в области лопатки, осуществляя введение 0,5 мл 25% опухолевой взвеси в растворе Хэнкса. Штаммы опухоли были получены из банка опухолевых штаммов ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Ответственный автор — Бучарская Алла Борисовна
Тел. 89053850895
E-mail: allaalla_72@mail.ru

В первой опытной группе по описанной методике моделировали аллоксановый диабет. На 15-е сутки 6 крыс первой группы были выведены из эксперимента путем декапитации. Остальным крысам однократно внутривенно вводили по 2 мл раствора ЗНС.

Крысам второй группы имплантировали штамм альвеолярного рака печени — PC1. На 30-е сутки после перевивки 6 крыс были выведены из эксперимента путем декапитации, остальным крысам однократно внутривенно вводили по 2 мл раствора ЗНС.

В третьей опытной группе крысам через 15 суток после смоделированного аллоксанового диабета была перевита опухоль, и на 30-е сутки после перевивки 6 крыс были выведены из эксперимента, а остальным — однократно внутривенно введено 2 мл раствора ЗНС.

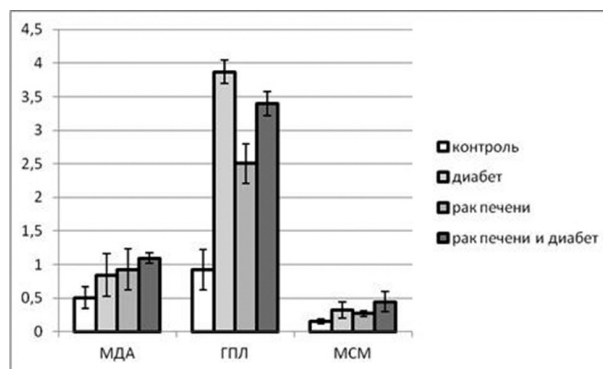
После введения ЗНС животные всех опытных групп выводились из эксперимента методом декапитации через сутки.

На всех этапах эксперимента измеряли массу тела, фиксировали общее самочувствие животных. При выведении из эксперимента у всех животных проводили забор сыворотки крови для изучения активности перекисного окисления липидов сыворотки крови по уровням промежуточных продуктов липопероксидации: гидроперекисей липидов (ГПЛ) и малонового диальдегида (МДА) с использованием общепринятых спектрофотометрических методов на спектрофлуориметре RF-5301 PC (Shimadzu Corporation, Япония). Тяжесть аутоинтоксикации оценивали спектрофотометрически по накоплению в сыворотке крови экспериментальных животных молекул средней массы (МСМ). Методом иммуноферментного анализа проводили исследования молекулярных маркеров: провоспалительного маркера — фактора некроза опухоли TNF- α (Rat TNF- α Platinum Elisa Kit, eBioscience Inc.), ростовых факторов: инсулиноподобного фактора роста IGF-1 (Rat/Mouse IGF-1 Elisa Kit, Novozymes Inc.), васкулоэндотелиального фактора роста VEGF-C (Platinum Elisa Kit, eBioscience Inc.).

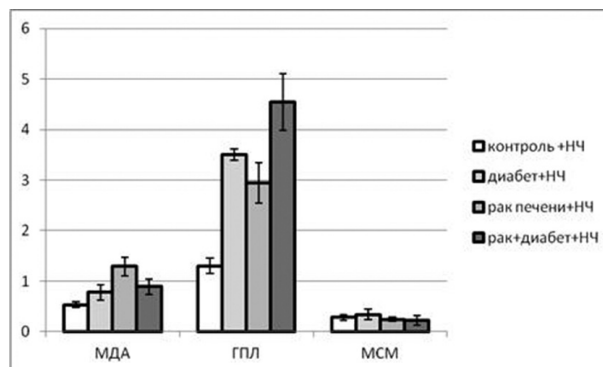
Для обработки полученных в ходе исследований данных был использован пакет прикладных статистических программ SSPS-13.0. Проверку нормальности распределения значений в выборке проводили с помощью теста Колмогорова — Смирнова. Рассчитывали среднее арифметическое (M); среднеквадратическое отклонение, в случае отличия распределения от нормального использовали медиану и квартили. Показатель достоверности различий (P) определяли с использованием критериев Стьюдента (t) и Манна — Уитни в случае отличия распределения от нормального.

Результаты. При введении аллоксана у крыс наблюдали достоверное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови до $18,39 \pm 3,49$ ммоль/л на 15-й день после введения ($p < 0,05$), что значительно превышало значения данного показателя в контрольной группе животных ($3,78 \pm 0,34$ ммоль/л). У крыс после введения аллоксана отмечались клинические признаки сахарного диабета: полидипсия, полиурия, на 5-е сутки шерсть животных становилась влажной с грязно-коричневым оттенком. Летальность на 5-е сутки составила 8,3%.

В сыворотке крови животных первой группы с моделированным диабетом отмечали значительное увеличение количества МДА — на 67% ($p < 0,05$) и GPL — более чем в 4 раза ($p < 0,01$) по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы (Рисунок).



А)



Б)

А) Показатели ПОЛ в сыворотке крыс до введения золотых наностержней. Б) Показатели ПОЛ в сыворотке крыс после внутривенного введения золотых наностержней. МДА — малоновый диальдегид, мкмоль/мл, GPL — гидроперекиси липидов, Ед/мл, МСМ — молекулы средней массы, Ед/мл

Исследования состояния активности процессов липопероксидации у белых крыс второй группы с перевитым раком печени позволили установить значительное нарастание уровней GPL — в 2,7 раза ($p < 0,05$) и МДА — в 2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы животных.

Трансплантация опухоли печени на фоне аллоксанового диабета изменяла его течение. В данной группе животных через 10 дней после перевивки опухоли происходила нормализация уровня глюкозы в крови до $5,7 \pm 0,7$ ммоль/л. У животных данной группы было отмечено снижение темпов роста опухоли. Через месяц после перевивки масса опухоли у животных с сахарным диабетом составила $17,6 \pm 2,3$ г, а в группе сравнения $26,9 \pm 3,1$ г.

В группе животных с сочетанной патологией — перевитым раком печени на фоне аллоксанового диабета — было отмечено значительное увеличение содержания GPL — в 3,7 раза ($p < 0,001$) и МДА — в 2,2 раза ($p < 0,01$) в сыворотке крови по сравнению с группой интактных животных (см. рисунок).

Изменения показателей перекисного окисления липидов — увеличение накопления малонового диальдегида и гидроперекисей липидов — в той или иной степени характерно для моделированных патологических процессов — аллоксанового диабета, перевитых опухолей и сочетанной патологии.

При однократном внутривенном введении золотых наностержней животным контрольной группы в сыворотке крови уровни продуктов липопероксидации — МДА, GPL, а также

Показатели молекулярных маркеров межклеточного взаимодействия в сыворотке крови

Показатели	TNF- α (пг/мл)		IGF-1 (нг/л)		VEGF-C (пг/мл)	
	Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]	p	Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]	p	Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]	p
Контрольная группа	4.4 [4;5]		1450 [1250;1760]		27 [24;38]	
Контроль с внутривенным введением золотых наночастиц	5 [3;13]		1040 [658;1290]		26 [19;44]	
Аллоксановый диабет	5.6 [2.2;14]		516 [340;971]	p<0.05	21 [18;29]	
Аллоксановый диабет с внутривенным введением золотых наночастиц	13 [3;54]		311 [131;1268,3]	p<0.05	21.5 [21;43]	
Рак печени	21.5 [14;47]	p<0.01 p ² <0.05	1040 [927;1330]	p ² <0.05	27 [16;36]	
Рак печени с внутривенным введением золотых наночастиц	18 [2.8;61]		751 [569;1270]	p<0.05	56 [50;61]	p<0.05 p ³ <0.05
Рак печени на фоне аллоксанового диабета	54 [9;84]	p ² <0.05	807 [308;1170]	p<0.05	39 [29;53]	p ² <0.05
Рак печени на фоне аллоксанового диабета с внутривенным введением золотых наночастиц	34 [7.4;99]		736 [501;846]		25.5 [21;52]	

Примечание: n — во всех группах наблюдения — 6; достоверность различия групп по Манну — Уитни: p — рассчитано по отношению к контролю; p² — рассчитано по отношению к показателям группы животных с сахарным диабетом; p³ — рассчитано по отношению к показателям группы животных с раком печени.

интегративного показателя аутоинтоксикации МСМ — достоверно не изменялись по сравнению с соответствующими показателями до введения наностержней.

При введении золотых наностержней животным с моделированным диабетом достоверных изменений уровней МДА, ГПП и МСМ не было обнаружено по сравнению с соответствующими показателями без введения наностержней (см. рисунок Б). В группе животных с раком печени происходило увеличение количества ГПП (p<0,05), достоверных изменений уровней МДА и МСМ относительно соответствующих показателей группы животных без введения наностержней не было обнаружено (см. рисунок Б).

При внутривенном введении золотых наностержней животным с сочетанной патологией (диабет и рак печени) содержание МДА и ГПП не отличалось от показателей группы крыс с аналогичной патологией без введения наночастиц (см. рисунок Б).

При анализе молекулярных маркеров межклеточного взаимодействия было обнаружено, что в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом происходит значительное уменьшение инсулиноподобного фактора роста по сравнению с контрольной группой животных (p<0,001) (таблица).

В группе крыс с перевитым раком печени отмечается значительное увеличение количества фактора некроза опухолей (p<0,01).

В группе животных с сочетанной патологией отмечалось увеличение количества фактора некроза опухолей (TNF- α) и васкулоэндотелиального фактора (VEGF) по сравнению с контрольной группой и группой крыс с раком печени (p<0,05 и p³<0,05 соответственно), количество инсулиноподобного фактора роста 1 было значительно ниже контрольных значений и показателей крыс с раком печени (p<0,05 и p³<0,05 соответственно).

При однократном внутривенном введении золотых наностержней в контрольной группе животных не было отмечено достоверных изменений фактора некроза опухолей (TNF- α), инсулиноподобного фактора роста IGF-1 и васкулоэндотелиального фактора.

При введении золотых наностержней у животных с моделированным аллоксановым диабетом уровень IGF-1 незначительно снижается, показатели IGF-1 и VEGF-C не изменяются в данной группе животных.

При введении золотых наностержней у животных с перевитым раком печени отмечается увеличение VEGF-C по сравнению с результатами группы животных с раком печени без введения наночастиц (p³<0,05) и контрольной группой (p<0,05). При введении золотых наностержней в группе крыс с сочетанной патологией изучаемые показатели достоверно не изменялись.

Обсуждение. В настоящее время многочисленными исследованиями установлено, что особенности воздействия золотых наночастиц на клетки в значительной мере определяются их размером, формой и способом синтеза [9, 10].

Известно, что золотые наночастицы диаметром 1,4 нм могут вызывать некроз клеток, запуская оксидативный стресс и повреждение митохондрий [19]. Авторами [20] показано, что у мышей острую токсичность продемонстрировали золотые наночастицы размером 8, 17, 12 и 37 нм, тогда как золотые наночастицы размером 3, 5, 50 и 100 нм не оказывали токсического действия.

В ранее проведенных нами экспериментах было установлено, что морфологические изменения во внутренних органах развивались в результате моделирования того или иного патологического процесса (сахарный диабет, опухоль). Дальнейшее однократное внутривенное введение ЗНС не изменяло морфологической картины [7].

Отсутствие токсического воздействия ПЭГ-покрытых золотых наностержней у здоровых животных при однократном внутривенном введении подтверждается отсутствием изменений показателей ПОЛ, аутоинтоксикации и маркеров межклеточного взаимодействия. Результаты настоящего и ранее проведенных нами исследований [14] совпадают с данными авторов Hainfeld et al. [15] и свидетельствуют об отсутствии токсического эффекта золотых наностержней на биохимические показатели крови и внутренних органы животных.

Исследование эффектов воздействия однократного внутривенного введения золотых наностержней на крыс с моделированным аллоксановым диабетом и перевитыми опухолями печени показало, что при однократном внутривенном введении золотых наностержней в кровотоке меняется лишь содержание молекул межклеточного взаимодействия.

Известно, что при сахарном диабете происходит нарушение кислородтранспортной функции гемоглобина при хронической гипергликемии и развитие системной гипоксии. В результате гипоксии усиливаются образование активных форм кислорода и интенсивность липопероксидации [16]. В ряде работ был продемонстрирован гипогликемический эффект золотых наночастиц [12, 13]. В крови крыс с моделированным диабетом при введении золотых наностержней уровень глюкозы значимо не снижался. Однако отмечено снижение в крови уровня гидроперексид липидов, а в сыворотке крыс с сочетанной патологией (рак печени на фоне диабета) уменьшение количества молекул средней массы. Это свидетельствует о возможном снижении интенсивности липопероксидации и образования токсичных молекул средней массы. Одним из механизмов снижения уровня ГПЛ и МСМ в крови животных может быть антиоксидантное действие золотых наностержней. Полученные нами результаты согласуются с данными авторов [13], которыми был установлен антиоксидантный эффект золотых наночастиц у мышей с моделированным диабетом.

При исследовании маркеров межклеточного взаимодействия было установлено, что у животных с моделированным аллоксановым диабетом уровень TNF- α незначительно повышался, количество инсулиноподобного фактора роста снижалось, содержание VEGF-C практически не менялось. Эти результаты отличаются от данных R. Shukla, V. Bansal, M. Chaudhary et al. [17], но согласуются с данными H.A. Khan, M.K. Abdelhalim, A.S. Alhomida et al. [18]. Последние с помощью метода ПЦР установили увеличение экспрессии гена TNF- α при остром (через сутки) воздействии золотых наночастиц 10 и 50 нм в печени крыс, через 5 суток было отмечено снижение экспрессии TNF- α , т.е. данные изменения являются обратимыми. Коллективом авторов [19] было установлено увеличение экспрессии цитокинов IL-6 и TNF- α при воздействии золотых наночастиц, покрытых галактофуранозой. Данные различия, вероятно, могут быть обусловлены влиянием размера и характера покрытия наночастиц.

У животных с перевитым раком печени и сочетанной патологией при введении золотых наностержней отсутствовали изменения показателей промежуточных продуктов ПОЛ и маркеров межклеточных взаимодействий. Однако отмечено увеличение в сыворотке крови уровня VEGF-C по сравнению с группой животных с раком печени без введения наночастиц ($p^3 < 0,05$). Это можно объяснить возможным стимули-

рующим действием золотых наночастиц на процессы лимфоангиогенеза.

Выводы. Однократное внутривенное введение ПЭГ-покрытых золотых наностержней не приводит к значимым изменениям показателей интенсивности процессов липопероксидации и маркеров межклеточного взаимодействия в сыворотке крови интактных животных, что позволяет сделать заключение об отсутствии токсических эффектов у изучаемых наночастиц. Этот результат объясняется отсутствием токсичных молекул стабилизатора СТАВ у исходных стержней, которые при функционализации были замещены на биосовместимые молекулы PEG-SH.

Установлено, что в группах животных с моделированными патологическими процессами — аллоксановым диабетом, перевитым раком печени и сочетанной патологией — отмечается увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов различной степени выраженности, обусловленное нарушениями метаболизма, характерными для данной патологии.

При однократном внутривенном введении ПЭГ-покрытых золотых наностержней в группах животных с моделированными патологическими процессами не происходит значительного изменения содержания молекул межклеточного взаимодействия и показателей перекисного окисления липидов в периферической крови. Только в группе животных с перевитым раком печени отмечается выраженное увеличение количества VEGF-C в сыворотке крови. Полученные результаты позволяют заключить, что золотые наностержни не способны потенцировать свободнорадикальное повреждение биологических мембран клеток в условиях опухолевого процесса и инсулиновой недостаточности и тем самым усугублять тяжесть патологии, что позволяет рекомендовать их для использования в экспериментальной онкологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с настоящей статьей. Исследование было проведено в рамках тематики государственного задания Минздрава России и поддержано грантом РФФ No. 14-13-01167.

References (Литература)

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6-th ed. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2014. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
1. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460–468.
2. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005; 54: 533–539.
3. Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, et al. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 2011; 17 (4): 616–628.
4. Dombrowski F, Mathieu C, Evert M. Hepatocellular neoplasms induced by low-number pancreatic islet transplants in autoimmune diabetic bb/pfd rats. *Cancer Res* 2006; 66 (3): 1833–1844.
5. Reusch JE, Draznin BB. Atherosclerosis in diabetes and insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007; 9 (4): 455–463.
6. Glomm WR Functionalized gold nanoparticles for application in biotechnology. *J Dispers Sci Technol* 2005; 26: 389–414.
7. Terentyuk GS, Maslyakova GN, Suleymanova LV, et al. Laser induced tissue hyperthermia mediated by gold nanoparticles: towards cancer phototherapy. *J Biomed Opt* 2009; 14 (2): 021016 (1–9).

8. Dykman LA, Khlebtsov NG. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. *Chem Soc Rev* 2012; 41: 2256–2282.
9. Khlebtsov NG, Dykman LA. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: A review of in vitro and in vivo studies. *Chem Soc Rev* 2011; 40: 1647–1671.
10. Khlebtsov NG, Bogatyrev VA, Dykman LA, et al. Analytical and theranostic applications of gold nanoparticles and multifunctional nanocomposites. *Theranostics* 2013; 3: 167–180.
11. Venkatachalam M, Govindaraju K, Sadiq AM, et al. Functionalization of gold nanoparticles as antidiabetic nanomaterial. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2013; 116: 331–338.
12. Barath Mani Kanth S, Kalishwaralal K, Sriram M, et al. Antioxidant effect of gold nanoparticles restrains hyperglycemic conditions in diabetic mice. *J Nanobiotechnology* 2010; 8:16.
13. Bucharskaya AB, Terentyuk GS, Maslyakova GN, et al. Morphological and functional changes in the internal organs and transplanted liver tumors after intravenous injection of gold nanorods in rats with diabetes and in tumor-bearing. *Proceedings of the Saratov University. The new series. Series: Physics.* 2012; 12 (2): 31–37. Russian (Бучарская А.Б., Терентюк Г.С., Маслякова Г.Н. [и др.] Морфофункциональные изменения во внутренних органах и перевитой опухоли печени при внутривенном введении золотых наностержней у крыс с сахарным диабетом и перевитой опухолью. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика.* 2012; 12 (2): 31–37.)
14. Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol* 2004; 49: 309–315.
15. Dedov II, Shestakova MV. *Diabetes. Guidelines for doctors.* M: The Universe Publishing, 2003; 455 p. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 2003; 455 с.).
16. Shukla R, Bansal V, Chaudhary M, et al. Biocompatibility of gold nanoparticles and their endocytotic fate inside the cellular compartment: a microscopic overview. *Langmuir* 2005; 21 (23): 10644–10654.
17. Khan HA, Abdelhalim MK, Alhomida AS, et al. Transient increase in IL-1 β , IL-6 and TNF- α gene expression in rat liver exposed to gold nanoparticles. *Genetics Molecular Research* 2013; 12 (4): 5851–5857.
18. Pan Yu, Leifert A, Ruau D, et al. Gold nanoparticles of diameter 1.4 nm trigger necrosis by oxidative stress and mitochondrial damage. *Small* 2009; 5 (18): 2067–2076.
19. Chen YS, Ching Y, Liao HI, et al. Assessment of the in vivo toxicity of gold nanoparticles. *Nanoscale Res Lett* 2009; 4: 858–864.