Львівської політехніки, член Українського державного правління А. Пясецький. Братська могила жертв ґестапо неодноразово нищена пізнішим тоталітарним режимом. 1990 р. могилу відновило Студентське братство Львівської політехніки.

Вище 37-го поля встановлена пам'ятна плита жертвам голокосту з лаконічним написом: „Тут поховані радянські громадяни — жертви фашистських злочинів у Львові. 1941—1943".

Протягом 1941—1944 рр. на частині Янівського цвинтаря, прилеглій до теперішньої вул. Т. Шевченка, хоронили вояків гітлерівської армії. У 1941 р. на 6-му полі кладовища закладене окреме військове поховання для словаків, яке, як і решту військових поховань, було знищене на початку 1970-х рр. Збереглася лише напівзруйнована бетонна стела з двораменним хрестом та написом: „Життя за Віру, за Свободу народу, пожертвували для Перемоги. Тут лежать герої словацької армії, які загинули під час війни, коли вирішувалася доля словацької незалежності і свободи". Під написом перелічені прізвища 17 загиблих словацьких вояків.

Ще одне військове поховання Янівського цвинтаря міститься на його західній околиці, за межами 53-го поля. Там збереглося 40 номерних могил німецьких військовополонених (у чотирьох рядах по десять могил), які померли у Львові 1945—1949 рр. Невелике поховання колись було оточене кам'яним муром із бутового каменю (огородження збереглося лише частково).

Отже, Янівський цвинтар у Львові, закладений у середині XIX ст., належить до історико-меморіяльних пам'ятників Східної Галичини, які заслуговують на особливу увагу, оскільки тут лежать багато невідомих або забутих нині осіб, містяться недосліджені пам'ятки цвинтарного мистецтва кінця XIX — початку XX ст.

Христина ХАРЧУК

ЛІКИ МАЙБУТНЬОГО — „РОЗУМНІ" ЛІКИ

Ліки — це хемічні речовини, які призначають людям або тваринам для лікування, діягностики чи запобігання захворюванням та іншим анормальним станам, а також для послаблення болю і страждань[1]. Ліки використовували ще в давнину: ними слугували висушені рослини чи тварини, їх настоянки, мінерали та інші слабоочищені продукти із маловідомою лікарською речовиною. Більша частина сучасних ліків складається із визначеної лікарської субстанції із додаванням певної інертної речовини, яка, хоч і нетоксична, але переважно непотрібна. Вона слугує лише доповненням, оскільки лікарська субстанція зазвичай вживається у міні- (мікро-) кількості.

Створення сучасних ліків — тривалий і дуже дорогий процес. З 10 тисяч нових медикаментів, які щорічно розробляють у світі, лише чотири лікарські субстанції доходять до стадії клінічного випробування і лише один лікарський препарат сертифікує аґенція FDA*. Без дозволу цієї аґенції жодні ліки не можуть потрапити на світовий фармацевтичний ринок, хіба що можуть обмежено використовуватися в одній чи кількох країнах. Перевірка біологічної ефективности ліків та їх медичної безпечности проводиться кількома стадіями, спочатку на ізольованих клітинах людини, потім на лабораторних тваринах (доклінічні стадії випробування ліків), відтак на обмеженому контингенті пацієнтів і, нарешті, на дуже великій людській вибірці (клінічні стадії випробування ліків). Це довготерміновий і коштовний процес, вартість якого в США сягає 0,5—1 млрд. дол. США.

Незважаючи на таку ретельну роботу зі створення нових ліків, під час їх застосування з'являється низка проблем, які не вдається подолати. По-перше, лише 0,001—0,01 відсотка активної лікарської субстанції, введеної довенно, доходить до своїх біологічних мішеней в організмі хворого. Решта (99,999—99,99 %) лікарської субстанції хворому не потрібна. Більше того, цей надлишок ліків створює в організмі пацієнта додаткові труднощі, що їх окреслюють як неґативні побічні ефекти дії ліків. Адже ліки в організмі хворого мають можливість діяти не лише на патологічні клітини (тканини, органи), але також і на цілком здорові біологічні системи. Чимало ліків, які покликані знищувати патологічні клітини і тому є надзвичайно токсичними, можуть відповідно діяти й діють на здорові клітини тканин та органів. Особливо небезпечними тут є протипухлинні ліки, які побічно впливають на імунну систему, шлунково-кишковий тракт, серцево-судинну систему, печінку, нирки та деякі інші органи. Під час довенного введення носія протипухлинного препарату „Polycefin" миші з прищепленою їй людською пухлиною мозку показано, що лише через 24 год. препарат концентрується у пухлині мозку, але й також добре видимий у тканинах нирки і сечостатевої системи (спостереження за процесом дії та виведення з організму цього препарату здійснювали з допомогою спеціяльного томографа для лабораторних тварин, іміджингова система Xenogen IVIS-200)[2]. Отже, протягом доби цей високотоксичний лікарський препарат діяв на більшу частину тканин і органів піддослідної тварини. По-друге, не менш гострою проблемою в застосуванні ліків є швидке виникнення резистентности (стійкости) патологічних клітин до дії ліків. Приміром, уже до року понад 50 відсотків лікованих онкохворих (як і хворих на туберкульоз) набувають резистентности

[1] Ілюстрований медичний словник Дорланда / Пер. 29-го англомовного видання: У 2 т.— Львів, 2002, т. 1.

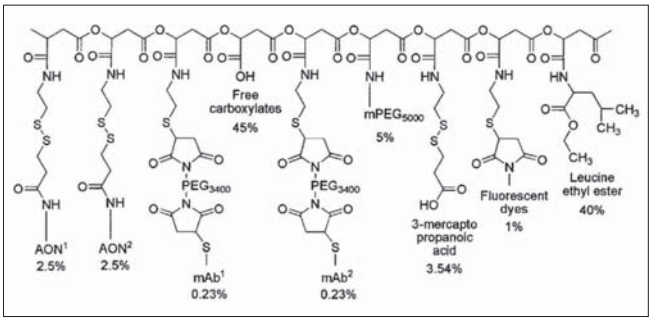
[*] Food and Drug Agency (FDA) — аґенція в США, яка надає дозвіл на використання лікарських субстанцій у практичній медицині.

[2] Ljubimova J. Y., Fujita M., Ljubimov A. V., Torchillin V. P., Black K. L., Holler E. Poly(malic acid) nanoconjugates containing various antibodies and oligonucleotides for multitargeting drug delivery // Nanomedicine.— London, 2008.— Vol. 3.— Issue 2.— P. 247—265.

до дії хеміотерапевтичних препаратів. Ці ліки стають неефективними, їх треба заміняти іншими, не менш токсичними для організму хворого і дуже часто дорожчими.

Відтак важливим завданням є розробка таких нових ліків чи нових форм їх застосування, які б дали можливість зробити дію 0,01 відсотка введеного лікарського препарату максимально адресною (такою, що впливає лише на патологічні клітини) і водночас мінімізувати побічні неґативні ефекти від дії решти 99,99 відсотка препарату. Теоретично цього можна досягнути, зменшивши в 1—10 тис. разів кількість введеної в організм сильнодійної лікарської субстанції, але за умови прицільної спрямованости дії ліків.

Підвищити адресність дії ліків мають лікарські препарати нового покоління, що складаються з високоефективної лікарської субстанції, вміщеної на так званий розумний її носій для адресної доставки в організмі хворого. Отже, ліки майбутнього — це своєрідні молекулярні мікророботи, які в організмі „транспортують" лікарську субстанцію, захищаючи її від неконтрольованого вивільнення чи руйнування, „розпізнають" визначені біологічні мішені, „адресно діють" на них і, за потреби, дають можливість „контролювати" дію субстанції (завдяки наявності біосумісної мітки). Головними рисами



1. Багатофункціональна полімерна платформа Polycefin (на основі поліяблучної кислоти з природного джерела) для доставки протипухлинних ліків

таких „розумних" ліків є їх уміння розпізнавати свої біологічні мішені, а також долати природні біологічні бар'єри, які існують в організмі, щоб перешкодити поступленню в нього чужорідних речовин (у т. ч. й ліків).

Нині **найбільш актуальними на фармацевтичному ринку** є не нові ліки, а саме ефективні носії для доставки препаратів. Фармацевтичні фірми також цікавлять такі розробки, як:

- засоби для адресної доставки ліків;
- засоби для створення водорозчинних форм лікарських препаратів;
- засоби для здійснення генної терапії (ДНК і міРНК);
- засоби для візуалізації доставки ліків, їх дії та виведення з організму;
- засоби для ефективного виявлення специфічних біомолекул і клітин в організмі (нові методи діягностики, особливо ранньої);
- засоби для ізолювання специфічних клітин (особливо стовбурових);
- нові трансплантаційні матеріяли.

На схемі (*Іл. 1*) показано будову одного з носіїв, недавно створеного у США[3]. Добре видно, що кожне бокове відгалуження в його структурі має певне функціональне навантаження. Відзначимо включення в структуру цього носія спеціяльних антитіл (mAb1 і mAb2), що забезпечують адресність дії лікарського препарату в комплексі з носієм — завдяки здатності цих антитіл розпізнавати певні антигени на поверхні патологічних клітин, які повинні бути знищені цим протипухлинним препаратом. Функціональне значення інших модулів у складі „розумного" носія лікарського препарату перелічені далі.

Головні функціональні модулі „розумного" носія лікарських препаратів[4]:

- активна лікарська субстанція, дія якої скерована на молекули-мішені в клітинах організму;
- розпізнавальний модуль (модулі) із вміщеними у ньому антитілами (mAb), здатними взаємодіяти зі специфічними маркерними молекулами, які наявні на поверхні патологічних (наприклад, пухлинних) клітин;
- захисний модуль (зазвичай поліетиленгліколь [PEG]), який перешкоджає руйнуванню носія ензимами чи його поглинанню ретикуло-ендотеліяльною системою організму;
- модуль для забезпечення внутрішньоклітинного (в ендосомах) вивільнення лікарського препарату (зазвичай чутливий до pH, гідроліз гідразонового хемічного зв'язку);
- модуль для забезпечення вивільнення препарату з ендосом, що активується під час їх дозрівання в лізосоми (поєднання нейтралізованих карбоксилатів та гідрофобних груп);
- модуль для забезпечення вивільнення препарату в цитозоль (зв'язок між носієм і лікарською субстанцією руйнується глутатіоном у цитозолі);
- опційний (не обов'язковий) модуль, необхідний для візуалізації носія з лікарським препаратом (зазвичай, флуоресцентний барвник).

Дія ліків в організмі одночасно є як запрограмованою щодо певних біологічних мішеней в організмі, так і непередбачуваною (побічною) та зазвичай неґативною щодо непатологічних об'єктів в організмі. Як уже вказувалося, неґативну побічну дію ліків можна зменшити зниженням дози лікарської субстанції, яка діє. Однак існує й інший шлях: „замаскувати" токсичну лікарську субстанцію, щоб уникнути її неадресної дії в організмі. Значною мірою „розумні" носії ліків „маскують" останні, щоб вони були невидимими для природних захисних систем організму, які покликані запобігати потраплянню і дії патологічних чинників та чужих для організму речовин (у т. ч. ліків). Такі захисні системи діють на різних рівнях:

- на рівні організму (гематоенцефалічний бар'єр, який захищає головний мозок);
- на клітинному рівні (транспортна система так званої множинної лікарської резистентности, локалізована на поверхні клітин — запобігає дії ксенобіотиків, включно з ліками);
- на молекулярному рівні (системи антиоксидантного та антирадикального захисту, захист

[3] Fujita M., Lee B. S., Khazenzon N. M., Penichet M. L., Wawrowsky K. A., Patil R., Ding H., Holler E., Black K. L., Ljubimova J. Y. Brain tumor tandem targeting using a combination of monoclonal antibodies attached to biopoly (beta-L-malic acid) // Journal of Controlled Release: Official journal of the Controlled Release Society.— 2007.— Vol. 122.— Issue 3.— P. 356—363.

[4] Ljubimova J. Y., Fujita M., Ljubimov A. V., Torchillin V. P., Black K. L., Holler E. Poly(malic acid) nanoconjugates containing various antibodies...

генетичної інформації з допомогою спеціяльного білка p53 і систем відновлення пошкодженої ДНК).

Треба підкреслити характеристики носіїв, які використовують для доставки лікарських препаратів: вони повинні мати невеликі розміри (до 5 тисяч дальтон), бути біосумісними або, ще краще, біодеградабельними (це сприятиме їх кращому виведенню з організму). Біодеградабельними є полімерні носії, основу структури яких становлять:

- полі (аспарагінова кислота), полі (глютамінова кислота), полі (яблучна кислота), полі (молочна кислота), певні полісахариди, інші;
- хемічні групи в складі основного ланцюга: -O-, -NH-, -S-, and -S-S-;
- невелика кількість і різноманітність амінокислот (щоб уникнути імуногенної дії).

Нові системи для адресної доставки ліків поміж іншими створюють і випробовують учені Львова. Відповідні роботи проводяться в Інституті біології клітини НАН України під керівництвом проф. Ростислава Стойки та в Національному університеті „Львівська політехніка" під керівництвом доц. Олександра Заіченка. Дослідженнями активно займаються співробітники згаданих учених, зокрема, Наталія Мітіна, Тарас Скорохода, Максим Москвін, Анна Рябцева (Національний університет „Львівська політехніка"), Ростислав Білий, Юрій Кіт, Наталія Бойко, Ростислав Панчук, Євген Філяк, Юлія Сеньків, Надія Скорохід та інші дослідники (Інститут біології клітини). У „Львівській політехніці" здійснюється хемічний синтез нових перспективних носіїв, тоді як в Інституті біології клітини проводиться біовипробування їх дії на ізольовані клітини людини, а також на експериментальних тварин, зокрема таких, яким прищеплено різні пухлини. Окремі дослідження також ведуться спільно із вченими Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького (під керівництвом проф. Романа Лесика), Інституту біології тварин (під керівництвом проф. Василя Влізла) і Львівського національного університету імені Івана Франка (під керівництвом проф. Анатолія Волошиновського).

Головні напрями досліджень львівських учених:

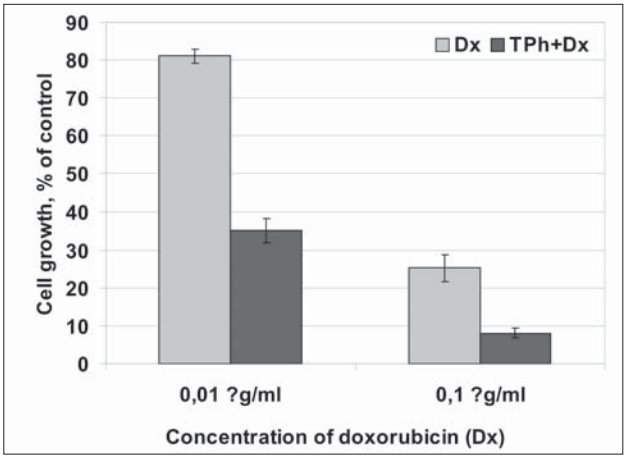
1. Багатофункціональні біосумісні полімерні нанорозмірні матеріяли, які слугують для:
   а) доставки ліків у клітини-мішені;
   б) переведення ліків у водорозчинну форму;
   в) доставки генетичного матеріялу в клітини.
2. Багатофункціональні біосумісні полімерні і суперпарамагнітні нанорозмірні кульки для діягностики і здійснення сепарації клітин.
3. Різні типи мічення створених нанорозмірних матеріялів для спостереження за їх поведінкою в клітинах і в усьому організмі.

Одержані кандидатом біологічних наук Н. Бойко та співавторами (у відділі, керованому Р. Стойком) результати (*Іл. 2*) свідчать про те, що помістивши протипухлинний препарат доксорубіцин на полімерний носій, синтезований під керівництвом О. Заіченка, можна майже в 10 разів знизити ефективну діючу концентрацію цього препарату, тобто зменшити і його потенційну побічну загальнотоксичну дію. Доксорубіцин, як відомо, є не лише дієвим протипухлинним препаратом, але й спричиняє низку небезпечних побічних ефектів на організм пацієнтів, зокрема має кардіотоксичну і нефротоксичну дію.

Цей дослід також здійснено *in vivo*, а саме з використанням лабораторних тварин (мишей), яким прищеплено злоякісну пухлину — лімфому NK/Ly. Результат виявився аналогічним: якщо для виліковування цих тварин їм треба було вводити кілька разів чистий доксорубіцин дозою 1 мг/кг ваги тварини, то застосування цього препарату в комплексі з полімерним наноносієм, розробленим ученими Львівської політехніки, дало можливість знизити лікувальну дозу до кількох введень такого препарату в концентрації 0,1 мг/кг ваги тіла.

Серед інших цікавих розробок колективу львівських учених:

- новий ефективний спосіб доставки генів у клітини різних видів організмів, зокрема мікроорганізмів, що важливо для сучасної біотехнології[5];
- використання функціоналізованих специфічним білком (лектином) супер-парамагнітних наночастинок (120 нм) для сепарації живих і мертвих клітин[6];
- використання функціоналізованих специфічним білком (лектином) супер-парамагнітних наночастинок (120 нм) для сепарації пухлинних клітин різних типів (М. Луцик і співавтори[7]);
- створення водорозчинних форм нерозчинних лікарських препаратів шляхом комплексування із новими міцелярними полімерними нанокомпозитами;
- долання гематоенцефалічного бар'єра новими полімерними нанокомпозитами, що транспортують антисенсорні олігодезоксинуклеотиди (колектив співробітників Інституту біології тварин під керівництвом В. Влізла та О. Заіченка з



2. Доставка доксорубіцину з допомогою створеного полімерного носія (TPh) у злоякісні мишачі клітини L929 знижує концентрацію цього протипухлинного препарату вдесятеро (діє протягом 48 год.)

[5] Stoika R., Filyak Ye., Zaichenko Ol., Mitina N. Highly efficient systems for delivery of nucleic acids. Тимчасовий патент США (2010).

[6] Bilyy R., Tomyn A., Kit Yu., Podhorodecki A., Misiewicz J., Nyk M., Strek W., Stoika R. Detection of dying cells using lectin-conjugated fluorescent and luminescent nanoparticles // Materials Science and Engineering Technology.— 2009.— Vol. 40.— Issue 4.— P. 234—237.

[7] Lootsik M. D., Boiko N. M., Klyuchivska O. Yu., Mitina N. E., Horak D., Lootsik M. M., Zaichenko O. S., Stoika R. S. Application of novel functionalized superparamagnetic particles for separation of mammalian cells. (У друці).

Львівської політехніки, з участю Віталія Стадника і Людмили Ізюмової-Іваницької);

· синтез наночастинок, біофункціоналізованих антигеном чи антитілами для: а) індукції синтезу антитіл; б) детекції специфічного антигена (Юрій Кіт, Ростислав Білий, О. Заіченко та інші).

Підсумовуючи, треба зазначити, що створені колективом львівських учених нанорозмірні носії придатні для:

· доставки будь-якого лікарського препарату;

· транспортування водонерозчинних ліків;

· доставки генів (нуклеїнових кислот), що важливо для робіт в галузі генної терапії і біотехнології;

· приєднання до них молекули будь-якого біомаркера, що важливо для розпізнавання клітин певного типу та адресної доставки ліків;

· їх детекції під час діягностики й моніторингу процесу лікування.

Є усі підстави вважати, що назріла потреба створити у Львові міждисциплінарний дослідницький, тренувальний і навчальний центр у галузі наноматеріялів та нанотехнологій для медицини й біотехнології*. Головними базами для створення цього центру можуть стати два найбільші у Львові університети — Національний університет „Львівська політехніка" і Львівський національний університет ім. І. Франка, а також Інститут біології клітини НАН України. З ними вже співпрацює Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, Інститут біології тварин, а згодом можуть долучитися й інші дослідницькі та навчальні установи міста й реґіону.

Ростислав СТОЙКА

ОБЕРТОВА СИМЕТРІЯ БАГАТОВИМІРНИХ ПРОСТОРІВ

Відомий німецький математик Георг Бернард Ріман (1826—1866) висловив своє міркування стосовно того, чи слід вважати реальною ідею створення простору на дискретній багатоманітності комбінаторних станів, чи намагатися пояснити виникнення метричних відношень чимось *зовнішнім* — силами зв'язку, які діють на це реальне... Звідси випливає проблема стосовно справедливости припущення про тісний зв'язок геометрії у нескінченно малому з питанням про *внутрішню* причину виникнення метричних відношень у просторі.

Математичні структури і реальний світ. Аналіз розвитку сучасної математики як науки про структури засвідчує, що основною проблемою сьогодні залишається визначення відношення математики до реального світу — властиво відношення науки про структури до науки про природу. Прихильники визначення математики як науки про математичні структури покликаються на концептуальну позицію групи Ніколя Бурбакі. Автори цієї всесвітньо відомої математичної школи в нарисах про історію математики писали: „У своїй аксіоматичній формі математика представляється нагромадженням абстрактних форм — математичних структур і виявляється (хоча й невідомо чому), що деякі аспекти експериментальної дійсности нібито унаслідок завчасного визначення вкладаються в деякі з цих форм"[1]. У цій фразі проглядається думка про самостійне існування математичних об'єктів, які начебто завчасу наділені власним інтелектуальним потенціялом, вищим від інтелекту тих, хто відкриває їхні „чарівні" властивості у реальних речах. Відомо, що елементарні частинки як прообрази матерії можна порівняти з правильними об'ємними тілами. Наприклад, нуклеїнова кислота — ідея живої істоти, що за її кодованими первообразами як організатора централізованого порядку визначаються всі події в природі, коли навіть випадковість певним чином співвідноситься з цим порядком. З літературних джерел, присвячених дослідженню названої проблеми, визріло твердження: внаслідок розділення структури мікрооб'єктів на дві взаємно виключні частини вони не стають протилежностями, а перебувають у стосунку взаємного доповнення, що лягло в основу квантової теорії[2]. Йдеться про інформаційну природу наперед встановлених законів гармонії, що поєднують математику і матеріяльний світ.

Фізична природа метричних відношень простору-часу. Автори книжки „Простір, час, ґравітація" наводять різні погляди фізиків-теоретиків щодо пояснення природи виникнення метричних відношень — від оптимістичних оцінок про її швидке розв'язання до переконання, що людство все ще перебуває на початку довгого шляху для її вирішення. Водночас припускається, що все необхідне для узагальнення теорії ґравітації і квантової теорії вже є, залишається з'ясувати лише деякі деталі. Міркування авторів згаданої публікації[3] порушують проблему розмірности фізичного простору-часу. Хід думок приблизно такий. Нехай в тривимірному фізичному просторічасі існує N якихось частинок. Тоді між ними можна очікувати $N(N-1)/2$ симетричних відстаней, які, властиво, могли б бути незалежними одна від одної. Коли ж вони перебувають у t-вимірному просторі, тоді положення кожної частинки описується t-координатами, тобто незалежними є тільки tN взаємних відстаней між частинками. З цього випливає, що факт тривимірности простору (чотиривимірности простору-часу) слід сприймати як аксіому або спробувати його довести теоретично, виходячи з інших закономірностей. Тоді реальний простір не є теоретичним „вмістилищем" матерії,

---

* Задля обговорення пропозиції та загалом тематики цієї статті подаємо електронні адреси зацікавлених у цьому осіб: stoika@cellbiol.lviv.ua, zaichenk@polynet.lviv.ua, volosh@physics.wups.lviv.ua.

[1] Гнеденко Б. В. Математика и научное познание.— Москва, 1983.

[2] Гейзенберг В. Физика и философия. Часть и целое.— Москва, 1990.

[3] Владимиров Ю. С., Мицкевич Н. В., Хорски Я. Пространство, время, гравитация.— Москва, 1984.— 208 с.