

Т. А. Федотчева<sup>1,3</sup>, А. Ю. Оленин<sup>2</sup>, К. М. Старостин<sup>1</sup>, Г. В. Лисичкин<sup>2</sup>,  
В. В. Банин<sup>3</sup>, Н. Л. Шимановский<sup>1</sup>

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА, СЕРЕБРА И ОКСИДА ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

<sup>2</sup> Московский государственный университет, Москва, Россия.

<sup>3</sup> ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва, Россия.

Рассмотрены современные представления о наноразмерных конъюгатах наночастиц золота, серебра и оксида железа с противоопухолевыми лекарственными веществами с целью их применения для химиотерапии онкологических заболеваний. Показаны основные возможности повышения безопасности и эффективности фармакотерапии патологических новообразований при помощи конъюгатов металлических наночастиц и противоопухолевых средств. Среди таких возможностей наибольший практический интерес представляют адресная доставка, контролируемое высвобождение лекарственных веществ, борьба с множественной лекарственной устойчивостью опухолевых клеток. Преимущества и недостатки биомедицинского применения различных видов металлических наночастиц для противоопухолевой терапии, изложенные в работе, указывают на перспективность применения конъюгатов наночастиц оксида железа с противоопухолевыми лекарственными средствами и, в частности, с доксорубицином. Целесообразность создания таких наноконструкций обоснована их магнитоуправляемостью, контролируемым биораспределением, избирательной токсичностью и относительной простотой синтеза.

**Ключевые слова:** наночастицы; золото; серебро; сложный (смешанный) оксид железа; опухолевые заболевания; множественная лекарственная устойчивость; адресная доставка; контролируемое высвобождение; системы направленного транспорта; наноносители лекарственных веществ.

В настоящее время интенсивно развивается ряд направлений, связанных с созданием и исследованием металлических наночастиц в биомедицинских целях. В частности, разрабатываются наночастицы оксида железа для фотодинамической терапии, для подавления роста патогенной микрофлоры [1], для направленного транспорта химиопрепаратов [2], для контрастирования сосудистой системы, опухолей и лимфатических узлов при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3], для восстановления пула железа в организме при железодефицитной анемии [4]. Наночастицы серебра, в основном, разрабатываются с целью антибактериального применения и как дезинфицирующее средство для наружного применения [5]. В то же время имеются работы по созданию конъюгатов наночастиц серебра с цитостатическими лекарственными средствами [6]. Ввиду уникальных оптико-электрических свойств наночастиц золота, изучается потенциал их применения в диагностических целях [7]. Интерес вызывает возможность усиления противоопухолевых эффектов цитостатических препаратов при помощи конъюгации с наночастицами золота [8].

Следует отметить, что сведений о возможности медицинского применения других видов металлических наночастиц накоплено гораздо меньше. Так, цитотоксическим действием на различные культуры клеток обладают наночастицы платины и сложные наночастицы платины FePt-CoS<sub>2</sub> [9, 10]. Использование нано-

частиц оксида кремния SiO<sub>2</sub> позволяет осуществлять адресную доставку лекарственных веществ и генов при относительно низком значении токсичности наночастиц на организм [11]. Однако при введении наночастиц SiO<sub>2</sub> в область опухолевого роста было отмечено их накопление в фагосомах макрофагов, литоральных и дендритных клетках регионарного к опухоли лимфатического узла и в печени. При этом в условиях введения в область опухолевого роста данных наноструктур усиливался процесс метастазирования [12]. Наночастицы меди представляют интерес в связи с возможностью их применения в фотодинамической терапии [13]. Применение таких неорганических соединений, как ZnS, CdS, CdTe, PbS, часто называемых квантовыми точками, представляет интерес в качестве диагностических агентов главным образом за счет их люминесцентных свойств [14]. Наконец, есть данные о возможности синтеза металлических наноконструкций из слоистых двойных гидроксидов и глинистых минералов различных металлов (Mg, Zn, Ca, Co, Ni, Cu, Al, Cr и Ga) для осуществления адресной доставки [15]. Существенным препятствием для клинического использования таких наноконструкций является невозможность их быстрого выведения из организма ввиду их больших размеров и химической стабильности [16].

К общим направлениям поиска наночастиц золота, серебра и оксида железа относится возможность усиления антипролиферативной активности противоопу-

холевых средств за счет адресной доставки, контролируемого высвобождения цитостатиков и преодоления множественной лекарственной устойчивости (МЛУ).

### **Адресная доставка лекарственных средств, преодоление МЛУ и контролируемое высвобождение лекарственных средств с использованием наночастиц золота, серебра, оксида железа.**

Повышение эффективности химиотерапии за счет адресной доставки противоопухолевых средств является приоритетной задачей современной фармакологии. Активно развивающееся направление фармацевтических исследований в этой области – поиск и создание комплексов на основе применяемых в клинической практике цитостатиков и металлических наночастиц. Благодаря конъюгации цитостатика с наночастицами могут происходить следующие процессы:

1. Селективное накопление наноконплекса в опухолевой ткани благодаря специальным свойствам наночастиц.

2. Связанный с наночастицами цитостатик не может быть субстратом для АВС (АТФ-binding cassette)-транспортеров, ответственных за выброс цитостатика из клетки (МЛУ).

3. Усиление противоопухолевой активности цитостатика благодаря синергизму с цитотоксическими эффектами самих металлов.

Наночастицы металлов и оксидов, с одной стороны, оказывают влияние на фармакокинетику активной субстанции, а с другой — противодействуют факторам развития МЛУ. Путем модификации фармакокинетического профиля химиотерапевтических веществ с помощью нанотехнологий можно добиться следующих результатов: 1) повышения избирательности действия субстанции; 2) снижения скорости экскреции путем почечной фильтрации за счет размерного фактора; 3) снижения элиминации активной субстанции путем метаболической биотрансформации; 4) модификации биораспределения и повышения концентрации активной субстанции в ткани-мишени за счет пассивной и активной адресной доставки.

Для реализации пассивной адресной доставки с использованием наночастиц и достижения оптимальной фармакокинетики соединений большое значение имеют гидрофильность наночастиц и их свойства, обеспечивающие защиту от ферментов, способных разрушить активную субстанцию, защиту от взаимодействия с белковыми молекулами, участвующими в реализации иммунного ответа, от фагоцитоза активной субстанции иммунокомпетентными клетками, от быстрой фильтрации в почечных клубочках за счет заряда и/или размерного фактора.

Один из способов достижения указанных задач связан с созданием пегилированных, так называемых “stealth”-наночастиц (“stealth”-невидимых), способных избирательно накапливаться в ткани-мишени и клетке-мишени. Другим подходом к повышению накопления активной субстанции в ткани-мишени является адресная доставка с использованием высокоспецифичных молекул, конъюгированных с наночастицей.

Еще один подход состоит в контролируемом высвобождении активной субстанции в клетке-мишени, например с помощью ультразвука или РН [16].

Наконец, следует упомянуть методы, использующие внешние электромагнитные поля для повышения эффективности противоопухолевого действия субстанций на основе металлических и оксидных наночастиц.

### **Пассивная адресная доставка**

Эффект пассивной адресной доставки (EPR — Enhanced permeability and retention effect, дословно “повышенная проницаемость и эффект удержания”) описан Matsumura и Maeda в 1986 г. [17]. Его суть заключается в накоплении и удержании в опухолевой ткани макромолекул (обычно массой более 40 кДа), способных к длительной циркуляции в кровеносном русле. Этот эффект обусловлен увеличением интенсивности кровоснабжения опухолевой ткани и снижением лимфодренажа по сравнению с нормальными тканями, с одной стороны, и особенностями гистогематической проницаемости стенок мелких сосудов, питающих опухолевую ткань, с другой стороны (для сравнения, размеры fenestr в почечном клубочке составляют около 8,2 нм, в обычных тканях — около 10 нм, в опухолевых тканях — 10–1000 нм [18]). EPR-эффект является универсальным феноменом для солидных новообразований (за исключением опухолей с низким уровнем кровоснабжения, например, рак поджелудочной железы). При этом степень проявления эффекта зависит от особенностей строения разных видов опухолей, их кровоснабжения, выраженности эндотелиальных щелевых контактов, степени злокачественности новообразования, стадии заболевания [19–21]. Так как необходимым условием реализации эффекта EPR является способность наночастиц продолжительно циркулировать в кровеносном русле, то необходимо предотвратить экскрецию наночастиц через почечный фильтр, и их элиминацию за счет опсонизации (захвата) и удаления иммунокомпетентными клетками. Элиминация наночастиц осуществляется также клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) (тканевыми макрофагами печени, селезенки, лимфатических узлов). В этой связи важнейшим направлением модификации свойств наночастиц становится задача повышения их гидрофильности и предотвращения контакта между наночастицами и молекулами опсопинов. Обычно с этой целью наночастицы модифицируют, используя гидрофильные полимеры, поверхностно-активные вещества или блоксополимеры с гидрофильными группами (например, полиэтиленгликоль (ПЭГ), блоксополимеры полиэтиленоксида, поллоксамеры, поллоксамин, твин-80, другие). Механизм, посредством которого гидрофильные молекулы препятствуют фагоцитозу наночастиц, заключается в формировании слоя прочно связанных молекул воды вокруг наночастицы. Гидрофильная поверхность предотвращает контакт наночастиц с макрофагами, препятствуя их распознаванию как ксенобиотиков. Увеличивая молекулярную массу используемого ПЭГ, мож-

но увеличить период полувыведения наночастиц. В работе [22] показано, что при увеличении молекулярной массы ПЭГ с 6 до 50 кДа время полужизни значительно возрастает — с 18 мин до 16,5 ч. Представляет интерес также влияние на продолжительность циркуляции структуры молекулярной цепи ПЭГ. При увеличении концентрации используемого полимера уменьшается пространство между молекулами полимера и снижается число степеней свободы движения молекулы. Пространственная форма молекулы ПЭГ также изменяется, переходя из структуры гриба в структуру щетки [23]. В случае, если полимер образует на поверхности наночастиц структуру типа щеток, или структура находится в промежуточном состоянии между щетками и грибами, достигается снижение фагоцитоза и угнетение активации системы комплемента. Наоборот, структура гриба для ПЭГ может быть связана с потенциальной активацией системы комплемента и ассоциированным с ней фагоцитозом [24].

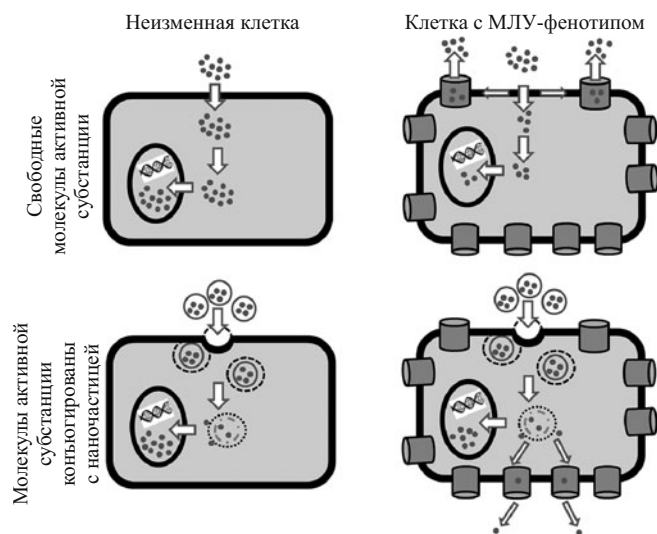
Фармакокинетический профиль наночастиц, модифицированных ПЭГ, также тесно связан с путем введения системы в биологический объект. Наиболее предпочтительным считается внутрисосудистое введение [25]. Этот способ введения позволяет добиться пассивной адресной доставки, при этом ингибируется фагоцитоз наночастиц тканевыми макрофагами ретикуло-эндотелиальной системы и моноцитами крови, так как плотный слой ПЭГ формирует слой прочно связанных молекул воды вокруг наночастицы [26, 27]. Наночастицы размером менее 10 нм могут проникать через базальную мембрану почечного фильтра и с высокой скоростью элиминироваться, что означает очень короткий период полувыведения [28]. Размер наночастиц 10–100 нм представляется оптимальным для реализации *in vivo* пассивной адресной доставки с использованием EPR-эффекта [29]. Несмотря на достигнутые успехи в создании систем пассивной адресной доставки, требуется проведение дальнейших исследований для оценки размеров fenестр сосудов, питающих опухолевые ткани, а также для оценки корреляции между размером наночастиц и их биораспределением. Необходимо также проведение более глубоких исследований по определению проницаемости питающих опухолевую ткань сосудов. В настоящий момент такие исследования проводятся недостаточно интенсивно, в отличие от той активности, которая наблюдается в области создания наноразмерных носителей лекарственных средств. Существующих данных недостаточно для адекватного планомерного развития наносистем пассивной адресной доставки препаратов в опухолевые ткани с использованием EPR-эффекта [19, 30].

Известно, что наночастицы, дзета-потенциал которых превышает 30 мВ, образуют стабильные дисперсии. Положительный заряд на поверхности наночастиц способствует их связыванию с опухолевыми клетками. Например, липосомы, содержащие на поверхности катионы, обычно демонстрируют более высокую степень захвата клетками, чем липосомы с ней-

тральной поверхностью или с покрытием анионами. Покрытые катионами наночастицы характеризуются более сильным электростатическим взаимодействием с белками плазмы, несущими отрицательный заряд, что может привести к агрегации частиц [30]. В свою очередь агрегация наночастиц, покрытых катионами, приводит к снижению эффективности доставки в ткани-мишени и непредсказуемости фармакокинетического поведения системы *in vivo*. Оболочка, образованная цепями ПЭГ, может экранировать положительный заряд и предотвращать связывание частиц с белками плазмы и дальнейший захват частиц макрофагами [31, 32]. В то же время ПЭГ-модифицирование наночастиц ингибирует их связывание с поверхностью клетки и снижает вероятность эндоцитоза, в том числе вследствие уменьшения величины положительного заряда на поверхности частиц. Таким образом, связанные с ПЭГ-модифицированием нежелательные эффекты вызывают так называемую “ПЭГ-дилемму” [33]. Эти эффекты ПЭГ могут быть нивелированы за счет введения в оболочку частицы биодеградирующих защитных структур. Поясняя многогранность ПЭГ-дилеммы, упомянем, что высокомолекулярный ПЭГ обеспечивает высокую стабильность коллоидной системы, однако позволяет осуществлять на субоптимальном уровне конъюгацию с биомакромолекулами. С другой стороны, низкомолекулярный ПЭГ позволяет осуществить конъюгацию с большим количеством биомакромолекул, в то время как стабильность коллоидной системы становится минимальной, что приводит к необратимой агрегации частиц [33].

В дополнение к ПЭГ-дилемме необходимо отметить еще один нежелательный эффект ПЭГ-модифицирования — ускоренный плазменный клиренс (*accelerated blood clearance* — ABC) [34]. Суть эффекта связана с тем, что повторные введения ПЭГ-модифицированных субстанций приводят к утрате одного из важнейших свойств ПЭГ-производных — их длительной циркуляции [35]. Безусловный интерес представляет механизм такого эффекта. В работе [36] было показано, что первое введение ПЭГ-модифицированных липосом активировало синтез анти-ПЭГ иммуноглобулинов класса М в селезенке, что приводило к опсонизации субстанции при ее повторном введении и последующим захватом клетками Купфера в печени. Для преодоления эффекта ускоренного плазменного клиренса предлагается использовать другие гидрофильные полимеры, например, *N*-винил-2-пирролидон и полигидроксиэтил-1-аспарагин и разлагаемые дериваты ПЭГ-липидов [37, 38]. Так, в работе [39] наночастицы, покрытые *N*-винил-2-пирролидоном, продемонстрировали улучшенные параметры циркуляции, феномен ускоренного плазменного клиренса в этом случае не наблюдался.

Наночастицы золота, серебра и оксида железа способны проникать через мембрану в клетку путем неспецифического эндоцитоза, в отличие от низкомолекулярных соединений, интернализация которых, как правило, осуществляется путем простой диффузии,



**Рис. 1.** Схема, иллюстрирующая механизм “стелс”-эндоцитоза по [42] с незначительными изменениями. Свободные молекулы лекарственного вещества часто попадают в клетку путем простой диффузии. В отсутствие МЛУ-фенотипа небольшое число молекул диффундирует через мембрану и большинство из них достигают мишени, например ядра. Однако, интернализация свободных молекул при МЛУ-фенотипе активирует трансмембранные АВС-транспортёры, такие как Р-гликопротеин, которые осуществляют захват и активный транспорт из клетки молекул-ксенобиотиков до того, как последние достигают цитоплазмы. Таким образом, лишь небольшое количество молекул лекарственного вещества достигает мишени. Лекарственные молекулы, конъюгированные с наночастицей, проникают в цитоплазму путем эндоцитоза, получившего название “stealth”, поскольку таким образом лекарственные молекулы становятся неуловимыми для АВС-транспортёров. Это позволяет лекарственному веществу достичь перинуклеарной области и высвободиться из связи с наночастицей на достаточном расстоянии от молекулярных помп, в то же время достигая фармакодинамическую мишень.

что делает их уязвимыми для АВС-транспортёров [18]. Поэтому конъюгаты наночастиц с лекарственными средствами позволяют миновать возможность распознавания последних трансмембранными переносчиками. Этот путь проникновения в клетку конъюгатов приводит к более эффективному внутриклеточному накоплению лекарственного средства [40]. Такой путь был назван “стелс”-эндоцитозом (рис. 1) [18]. При “стелс”-эндоцитозе наночастицы проникают в клетку путем эндоцитоза, при этом высвобождение молекул лекарственного средства происходит в цитоплазме, в частности, в перинуклеарной области в пространственной удаленности от АВС-транспортёров [41]. Этот путь интернализации, представляя собой собственно эндоцитоз, позволяет наночастицам стать неуловимыми для молекулярных помп, осуществляющих активный выброс ксенобиотиков из клетки.

В работе [43] продемонстрирована роль конъюгации наночастиц оксида железа с доксорубицином для эффективной интернализации внутрь клеток. Установлено, что интенсивность накопления доксорубицина в составе наночастиц оксида железа была одинаковой для клеток глиомы С6 и ее резистентного к адриамицину (ADR) варианта С6/ADR, отличающегося нали-

чием фенотипа МЛУ, через 4 и 24 ч. Свободный же доксорубин (DR) накапливался в 5 раз больше в клетках линии С6 через 4 ч инкубации по сравнению с клетками С6/ADR, а через 24 ч его концентрация в клетках С6 была в 10 раз ниже, чем через 4 ч инкубации. В клетках линии С6/ADR свободный DR через 24 ч не идентифицировался. Авторы отмечают важность связывания DR через кетонную группу с полиэтиленимином с образованием гидразонных связей, что позволяет снизить детоксикацию DR путем ферментативного воздействия альдо-кеторедуктаз. Важность такого пути конъюгации представляется очевидной, так как кардиотоксические эффекты DR связаны как раз с его метаболизмом при участии группы ферментов альдо-кеторедуктаз и соответствующим повреждающим действием метаболитов на функции митохондрий [44].

Полученные данные свидетельствуют о возможности синтеза наноконлекса, способного преодолевать МЛУ благодаря “стелс”-эндоцитозу, и миновать ферментативную детоксикацию. Такого рода наноконлексы, но только на основе наночастиц золота, были получены в работе [45], с помощью них обеспечивался высокий уровень интернализации DR внутрь клетки.

### Активная адресная доставка

#### Наночастицы золота

Золотые наночастицы можно использовать для адресной доставки цитостатиков с помощью векторных биомолекул и, тем самым, минимизировать токсическое воздействие на нормальные ткани. Примеры таких наноконлексов приведены ниже.

В работе [46] показано, что конъюгаты на основе антител к EGFR (EGFR — epidermal growth factor ресептор, коммерчески доступные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста — препарат “Цетуксимаб”) и золотых наночастиц связываются с опухолевыми клетками в десятки раз эффективнее, чем с нормальными. Этим достигалась избирательность действия “Цетуксимаба”.

Для адресной доставки белков возможно использование конъюгатов золотых наночастиц с бомбезином [47]. Такие наноконлексы связываются с рецепторами гастрин-высвобождающего белка (GPR-белка), экспрессирующегося при раке простаты, раке молочной железы (РМЖ) и раке легких. Бомбезин-связанные частицы преимущественно накапливаются при этом в опухоли и не накапливаются в печени.

Другой пример системы направленного транспорта белка — золотые наночастицы, связанные с антителами к фолатным рецепторам. Рецепторы фолиевой кислоты гиперэкспрессированы в разных видах опухолей, причем при опухолевой прогрессии количество рецепторов растет, рецепторы появляются и в кровотоке. Фолатные рецепторы обладают высоким сродством к фолату, поэтому частицы, конъюгированные с антителами к фолатному рецептору, быстро накапливаются в опухолевых клетках путем эндоцитоза [48].

Как известно, в 80 – 90 % случаев опухолевые клетки РМЖ экспрессируют рецепторы эстрогенов [49], а в 60 – 70 % случаев клетки рака простаты экспрессируют андрогенные рецепторы [50]. Рецепторы половых гормонов функционируют как ядерные транскрипционные факторы, но существуют также мембранные рецепторы, вызывающие негеномные эффекты и осуществляющие передачу сигнала на ядро [49]. Поэтому с помощью золотых наночастиц, конъюгированных с различными агонистами/антагонистами этих рецепторов, можно осуществить их таргетное действие. В работе [51] золотые наночастицы конъюгировали с антиэстрогеном тамоксифеном. На клеточной культуре MCF-7 (клетки РМЖ, содержащие эстрогеновые рецепторы) цитостатический эффект конъюгатов превышал эффект тамоксифена, как самостоятельного препарата, более чем в 4 раза. При этом цитостатический эффект в клетках, не содержащих эстрогеновые рецепторы, отсутствовал.

Для целенаправленной доставки различных соединений в клетки печени [52] разработан моновалентный агонист к галактозе, специфичный к асиалогликопротеиновому рецептору. Этот агонист, конъюгированный с ПЭГ и золотыми наночастицами, имел тропность к гепатоцитам. В испытаниях на мышах *in vivo* показано, что 25 % таких нанокомплексов активно захватываются печенью, что свидетельствует о перспективности использования этих нанокомплексов при лечении болезней печени.

Для направленной доставки цитостатика паклитаксела разработаны препараты “Ауритакс” и “Аури-мун-Т” — это пегилированные золотые нанокомплексы, включающие паклитаксел и фактор некроза опухоли TNF-бета. Противоопухолевое действие этих препаратов в 10 раз превосходит активность TNF-бета и паклитаксела по отдельности [8, 53].

Золотые наночастицы сферической формы могут нести полезную нагрузку в тысячи молекул оксалиплатина, каждая из которых связана с наночастицей полиэтиленгликолевыми линкерами (рис. 2) [54]. Селективность действия наночастиц на опухолевые ткани связана с особенностью строения и роста клеток опухоли. Клетки, формирующие злокачественные образования, растут столь быстро, что между ними и в их оболочке формируются значительные пустоты, облегчающие проникновение наночастицам золота непосредственно в клетку. Кислая среда внутри опухолевой клетки способствует высвобождению платиносодержащих противоопухолевых препаратов, что таким образом приводит к гибели непосредственно подлежащей уничтожению клетки.

Такие золотые наночастицы, конъюгированные с производным цисплатина — оксалиплатином, показали в 5 раз большую противоопухолевую эффективность по сравнению с оксалиплатином как самостоятельным препаратом [54].

Применение другого часто применяемого цитостатика DR в качестве противоопухолевого средства ограничивается его высокой кардиотоксичностью, неспособностью

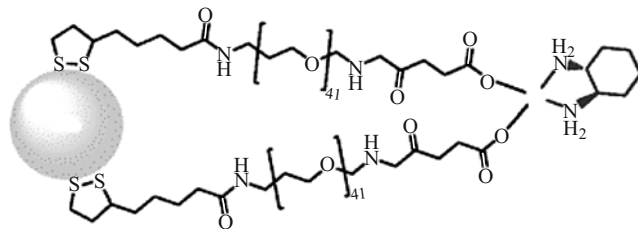


Рис. 2. Строение конъюгата, содержащего наночастицы золота, неионогенного ПАВ на основе полиэтиленгликоля и оксалиплатина [54].

способностью проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а также быстро возникающей МЛУ [55]. Золотые наночастицы, конъюгированные с DR, проникают через ГЭБ и поэтому конъюгат можно использовать для лечения опухолей мозга [8]. Возможно, за счет активного эндоцитоза такие наночастицы будут проникать в клетку, минуя также трансмембранные переносчики, участвующие в формировании МЛУ, и при этом противоопухолевый эффект DR будет возрастать в десятки раз [56]. В механизме высвобождения DR из комплекса с золотыми наночастицами играет роль высокая концентрация глутатиона, а также действие гиперэкспрессированных в опухоли металлопротеиназ MMP-2, разрушающих связь DR с пептидом и клеточный матрикс эндотелиоцитов ГЭБ [57].

#### Наночастицы серебра

Наночастицы серебра, как уже было сказано выше, обладают достаточно выраженной цитотоксичностью. Они снижают уровень АТФ в клетках, существенно увеличивают выброс трансмембранных гликопротеинов, вызывают фрагментацию ДНК и связанный с этим апоптоз [58]. Так, например, в клеточной культуре MCF-7  $IC_{50}$  для наночастиц серебра, стабилизированных желатином, составила  $3,2 \cdot 10^{-8}$  М [59]. Сфера применения наноразмерного серебра может существенно расширяться путем повышения их биосовместимости благодаря их синтезу с помощью растительных компонентов. Так, в работе [60] синтезированы наночастицы серебра восстановлением нитрата серебра экстрактом листьев *Podophyllum hexandrum*. Полученные образцы проявляли активность в отношении клеток рака шейки матки, сравнимую с цисплатином. Описан также биосинтез наночастиц серебра с использованием растительного экстракта *Sesbania grandiflora* [61]. Размер частиц имел бимодальное распределение с максимумами при 20 и 140 нм. При концентрации наночастиц на уровне 100 мкг/мл достигалась 50 %-ная выживаемость клеток рака легкого линии A549. В работе [62] получены конъюгаты наночастиц с гиалуриновой кислотой и DR. При концентрации DR в составе конъюгатов на уровне 0,01 мМ (10 мкМ) выживаемость опухолевых клеток линии B16F снижается с 70 до 20 % по отношению к DR, как самостоятельному препарату в той же концентрации.

В работе [6] конъюгация серебряных наночастиц, полученных при использовании растительных компонентов экстракта *Azadirachta indica*, с DR и фолевой кислотой в качестве вектора привела к повышению антипролиферативного эффекта DR в отношении опухолевых клеток линий Vero и HeLa. Полученные результаты позволяют говорить о перспективе сочетанного применения растительных экстрактов для синтеза и конъюгации с молекулами цитостатиков.

Однако, по сравнению с наночастицами оксидов железа и золота, наночастицы серебра вряд ли предполагается использовать для активной адресной доставки противоопухолевых препаратов, а скорее как самостоятельные противоопухолевые соединения, благодаря их способности генерировать активные формы кислорода (АФК) [63].

### *Наночастицы оксидов железа*

Наночастицы сложного оксида железа  $Fe_3O_4$  (магнетита) вызывают интерес не только как носители цитостатиков, но и благодаря своему диагностическому потенциалу, связанному с их суперпарамагнитными свойствами [3, 64]. Для суперпарамагнетизма характерно отсутствие суммарной намагниченности в отсутствие внешнего магнитного поля, высокая магнитная восприимчивость и зависимость от размера объекта (суперпарамагнетизм отмечается для наночастиц оксида железа 10–20 нм и менее, что соответствует додоменному состоянию кристаллов). Суперпарамагнитные свойства наночастиц обуславливают эффективные релаксирующие свойства субстанции и потенциал применения в качестве магнитно-резонансного контрастного средства [65]. В связи с особенностями фармакокинетики наночастицы оксида железа принято подразделять на несколько групп: препараты маленьких наночастиц сложного оксида железа (SPIO) — не более 50 нм, ультрамалых наночастиц сложного оксида железа (USPIO) — 10–50 нм, очень маленьких наночастиц сложного оксида железа (VSPiO) — менее 10 нм [66]. Все железосодержащие препараты имеют свойство накапливаться клеточными представителями ретикуло-эндотелиальной системы. Частицы диаметром более 200 нм обычно накапливаются в селезенке путем механической фильтрации и последующего фагоцитоза. Для наночастиц SPIO показан быстрый захват купферовскими клетками печени [66]. USPIO-частицы относительно длительно циркулируют в кровотоке ( $t_{1/2} = 6 - 8$  ч — препарат Суправист, 24–30 ч — препарат Феррумукстран-10) и, в конечном счете, захватываются макрофагальными клетками лимфатических узлов [67]. Наночастицы менее 10 нм экскретируются путем почечной фильтрации и пригодны, главным образом, для ангиографии [68, 69]. Таким образом, оптимальный размер для внутривенного введения и предполагаемой длительной циркуляции в сосудистом русле составляет от 10 до 30 нм [70].

Удалось получить железоксидные наночастицы, на поверхности которых адсорбированы такие векторные

биомолекулы, как иммуноглобулин человека, моноклональные антитела CD95, цисплатин. При воздействии на организм таких наноконструкций соответствующее иммунотерапевтическое или цитотоксическое действие соединений возрастает в несколько раз [71].

Частицы  $Fe_3O_4$  можно конъюгировать с DR, даунорубицином и эпирубицином [72]. Показано, что нагруженные DR железоксидные наночастицы активно накапливаются в печени, не вызывая при этом кардиотоксичности. Поэтому такие наноконструкции могут быть использованы для лечения рака печени [73]. С учетом низкой токсичности и возможности магнитоуправляемости [74] оксиды железа представляются наиболее приемлемой системой для доставки DR внутрь клетки, минуя трансмембранные переносчики, участвующие в формировании МЛУ-фенотипа.

Инкапсуляция противоопухолевого средства и ингибитора ABC-транспортера в наночастицу может позволить добиться контроля над фармакокинетическими профилями обеих субстанций. Так, в работе [75] описаны наночастицы оксида железа, конъюгированные с производным тетрандрина — 5-бромтетрандрином, являющимся ингибитором активности Р-гликопротеина.

### **Контролируемое высвобождение лекарственных средств с использованием наночастиц золота, серебра и оксида железа**

Стратегия активной адресной доставки обладает рядом преимуществ, в том числе позволяет повысить эффективность доставки лекарственных веществ в опухолевые клетки. Вместе с этим она имеет ряд недостатков:

накопление активной субстанции возможно и в измененных клетках в случае, если ими экспрессируются антигены, рецепторы или другие молекулы, участвующие в лиганд-опосредованной доставке наночастиц;

высвобождение доставленной субстанции может произойти не в целевом клеточном компартменте и даже не в клетке, но в межклеточной жидкости или периваскулярном пространстве.

Контролируемое высвобождение молекул лекарственного средства избирательно внутри опухолевых клеток может быть достигнуто разными способами. Так, высвобождение активной субстанции может быть инициировано и усилено триггерным стимулом, который может быть как внутренним (рН, ферментативное воздействие), так и внешним (ультразвуковое излучение, гипертермия, электромагнитное излучение). Такие факторы воздействия позволяют локально активировать высвобождение лекарственного вещества, что повышает избирательность фармакологического эффекта и приводит к преодолению МЛУ.

Внутренний триггерный стимул, использующий изменения рН, реализуется следующим образом. После интернализации наночастиц путем эндоцитоза эндосомы перемещаются вглубь цитоплазмы, при этом в эндосомальной мембране за счет АТФ-зависимого

транспорта активно повышается концентрация протонов внутри пузырька по мере “старения” эндосомы. Снижение pH происходит и позже, при слиянии поздней эндосомы и лизосомы [76]. Опубликованы работы, в которых реализован принцип снижения pH в эндосоме для обеспечения триггер-зависимого высвобождения молекул лекарственных средств. Высвобождение активной субстанции в цитоплазму может носить “взрывной” характер, сопровождаться нарушением проницаемости мембраны эндосомы и приводить к накоплению лекарственного средства, минуя белки МЛУ [77, 78].

В работе [43] получены наночастицы оксида железа, конъюгированные с DR, которые обладают способностью эффективно высвобождать активную субстанцию при  $\text{pH} < 6,5$ . Вопросу pH-зависимого контролируемого высвобождения посвящена работа [79], в которой получены наночастицы, содержащие ядро из оксида железа. В работе [80] конъюгировали наночастицы оксида железа ( $d = 10$  нм) с гемцитабином через мостик, образованный фермент-чувствительным тетрапептидом (Gly-Phe-Leu-Gly), связанным с амфифильным полимером, покрывающим ядро наночастицы. Использованный тетрапептид характеризовался избирательной чувствительностью к ферменту катепсину В, что обеспечивало избирательное высвобождение активной субстанции в присутствии этого фермента и  $\text{pH} = 5,5$ . В данном случае для высвобождения лекарственного средства необходимо наличие 2 внутренних стимулов — ферментативного воздействия и изменения pH.

Показана также возможность синтеза pH-чувствительных наночастиц золота, конъюгированных с DR [81]. Результаты, связанные с применением триггерного высвобождения нагруженных наночастиц из эндосом, можно считать многообещающими — они вносят вклад в решение проблемы создания систем адресной доставки лекарственных средств. Однако еще не выяснен ряд вопросов. До сих пор недостаточно исследованы *in vivo* градиенты pH между внеклеточным пространством и различными внутриклеточными компартментами (эндосомами, лизосомами). Системы адресной доставки, разработанные для целенаправленного триггерного высвобождения активной субстанции в эндосомах (pH не более 6,5 [82]), могут выделять молекулы лекарственного вещества в относительно кислой среде стромы опухолевой ткани (pH может достигать 5,7 [83]) и не обеспечивать эффективную доставку его внутрь клеток-мишеней и преодоление МЛУ. Согласно литературным данным, pH внеклеточной среды не снижается до значения менее 5,7 [83], а внутри лизосомы не превышает 5,4 [76]. Таким образом, при формировании pH-чувствительных химических связей между наночастицей и активной субстанцией необходимо учитывать условия диссоциации конъюгатов для обеспечения эффективного высвобождения препарата внутри клеточных компартментов, а не в межклеточном пространстве. Связь должна быть достаточно стабильной в относительно кислых условиях

межклеточного пространства опухолевой ткани и чувствительна к значениям pH, наблюдающимся в лизосомах.

В ряде случаев активная субстанция может успешно отделяться от наночастицы, однако, оставаясь в эндосомах или лизосомах, не достигать молекулярной мишени, где должно реализоваться ее фармакологическое действие. Это касается лекарственных субстанций, которые являются слабыми основаниями и при высвобождении из конъюгата с наночастицей в лизосоме протонируются и не могут проникнуть в цитоплазму. В данном случае реализуется тот же механизм, что и при секвестрации молекул слабоосновных противоопухолевых средств, находящихся в цитоплазме, и который действует в PSS-модели (PSS — протонизация, секвестрация, экскреция) [84]. Нейтральная молекула лекарственного вещества, находящаяся в цитоплазме, легко пассивно диффундирует через мембрану лизосомы и попадает в условия с низким pH, где приобретает положительный заряд (протонизация), оказываясь тем самым в ловушке, так как более не способна к диффузии через мембрану обратно в цитоплазму (секвестрация). В результате старения лизосомы происходит эвакуация ее содержимого во внеклеточную среду (экскреция). Отмеченные процессы рассматриваются как важные факторы формирования МЛУ к слабоосновным лекарственным средствам в некоторых опухолевых тканях [85].

Таким образом, при создании систем адресной доставки следует стремиться к тому, чтобы молекулы слабых оснований, например, DR покидали эндосомы/лизосомы в интактной, нейтральной форме, а не только отделялись от наночастиц внутри эндосом/лизосом [86].

Еще одним направлением, позволяющим преодолеть МЛУ, является применение ультразвукового излучения в качестве внешнего триггерного стимула, вызывающего высвобождение молекул лекарственных средств — сонодинамическая терапия. Применение ультразвука вызывает тепловые эффекты, усиливает экстравазацию наночастиц (выход из кровеносного русла) в строму опухолевой ткани и внутриклеточный захват как свободных молекул лекарственного средства, так и связанных с наночастицами [87].

Есть сведения о создании многослойных наночастиц диаметром 250 нм, ядро которых из  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  покрыто слоем мезопористого оксида кремния [79]. Для создания системы контролируемого высвобождения кремнеземный слой модифицировали молекулами дибензокраун-эфира. Согласно мнению авторов, внешний слой оболочки экранирует поры оксида кремния и за счет способности к электростатическому взаимодействию с положительно заряженными ионами (катионами металлов или протонами) молекулы краун-эфира обеспечивают триггерный выпуск лекарственных средств под действием внешнего стимула (ультразвука). Продемонстрирована способность таких наноконструкций к контролируемому высвобождению DR при  $\text{pH} = 4$ . Кроме того, за счет железоксид-

ного ядра частицы приобретают способность эффективно влиять на процессы поперечной релаксации. Дополнительное усиление высвобождения DR было достигнуто применением внешнего переменного магнитного поля в работе [79].

В работах [88 – 90] описаны возможности использования твердофазных нановключений (в том числе золота и серебра) в биологические структуры в качестве усилителей ультразвуковой энергии для терапии онкологических заболеваний. Разработан оригинальный способ синтеза непосредственно в опухоли наночастиц и агрегатов — твердофазных соносенсибилизаторов из нетоксичных и нелекарственных веществ, введенных в кровоток в виде растворов. Метод позволяет усилить повреждающее действие ультразвука на опухоль, не стимулирует метастазирование, не токсичен, увеличивает биодоступность лечебных препаратов к опухоли, в том числе к клеткам с фенотипом МЛУ. Получены патенты на применение ряда производных фталоцианина в качестве наносенсибилизаторов и начаты их клинические испытания.

Среди достоинств ультразвука как активатора высвобождения лекарственного средства следует отметить его неинвазивный характер и возможность воздействия на структуры организма, удаленные от поверхности тела. Применение ультразвукового воздействия — перспективный подход, при использовании которого вместе с соответствующими наночастицами возможно значительное усиление противоопухолевой терапии [91].

Как перспективное направление преодоления МЛУ можно считать адресную доставку лекарственных средств с использованием магнитных наночастиц. Выделяют 2 пути использования магнитных наночастиц в целях триггерного высвобождения лекарственных веществ. Первый путь заключается в присоединении к наночастице через специальный линкер молекул лекарственного вещества. Механизм высвобождения в этом случае реализуется за счет нагревания и разрыва линкерной связи под действием накладываемого переменного поля. Второй путь связан с применением полимерных матриц. Наночастицы и молекулы лекарственного вещества заключены в матрице, в которой при нагревании образуются поры [92].

Для достижения эффективного высвобождения активной субстанции из эндосом/лизосом возможно использование эффекта “Proton Sponge” (протонная губка) [93]. Суть эффекта протонной губки заключается в том, что катионный полимер, попадая в эндосому/лизосому, способен секвестрировать протоны, приводя к непрерывной работе протонных помп, в свою очередь вызывающих удержание ионов хлора и молекул воды внутри эндосомы/лизосомы. Происходит набухание, а затем повреждение мембраны эндосомы/лизосомы, сопровождающееся выходом в цитоплазму ее содержимого [94]. Такой подход нашел применение в реализации РНК-интерференции. Следует упомянуть, что это явление описано более 15 лет назад и стало мощным инструментом в молекулярной биологии для пост-

трансляционной супрессии отдельных генов. РНК-интерференция может найти свое применение в том числе и для угнетения экспрессии белков, обуславливающих развитие МЛР: MDR-1-гена [95], генов MRP1 (multidrug resistance protein 1), BCL2 (антиапоптотический белок) [96]. Так как малые interfering РНК (миРНК) представляют собой отрицательно заряженные водорастворимые макромолекулы, их применение *in vivo* встречает ряд трудностей, таких, как опасность разрушения рибонуклеазами, быстрой элиминации, низкой гистогематической проницаемости и поглощения эндосомами. Возникает необходимость в защите данных молекул, представляющих собой активную субстанцию, а также в контроле их адресной доставки в ткани и клетки-мишени. Одним из перспективных направлений в этой связи является адресная доставка миРНК с помощью наночастиц на основе металлов и их оксидов [97]. Так, получены функционализированные наночастицы золота, конъюгированные с полиаллиламином, функционализированным цисаконитовым ангидридом (РАН-Cit). Комплекс РАН-Cit обладает свойством обращения заряда: в нейтральном рН полимер имеет отрицательный заряд, при низких рН он становится положительно заряженным. Количественное определение экспрессии белков ламин А/С *in vitro* на линии клеток HeLa методом вестерн-блоттинга продемонстрировало дозозависимую эффективность генного нокдауна, осуществляемого малой interfering РНК, переносимой синтезированными наночастицами [98].

#### **Использование наночастиц золота, серебра и оксида железа для повышения эффективности фотодинамической терапии**

Одним из способов преодоления МЛУ является фотодинамическая терапия (ФДТ), применяемая для лечения онкологических и других заболеваний. В ФДТ для осуществления терапевтического вмешательства используют фоточувствительные субстанции, фотосенсибилизаторы и источники света. Фоточувствительная субстанция поглощает свет определенной длины волны и при взаимодействии с кислородом генерирует высокоактивный синглетный кислород, вызывающий клеточную гибель. Ультрафиолетовый [99] и видимый свет [100] эффективно абсорбируются кожей, однако их применение в ФДТ имеет ограничения. Инфракрасное излучение [101], а также короткие лазерные импульсы [102] позволяют увеличить терапевтический эффект ФДТ и снизить нежелательные явления, связанные с фоточувствительностью кожи. Наравне с тем, что новое поколение фоточувствительных субстанций обеспечивает более глубокое проникновение света в ткани-мишени, некоторую избирательность биораспределения и меньшую фототоксичность для кожи [100], определенные преимущества дает использование наночастиц металлов для адресной доставки фоточувствительных субстанций в патологические очаги, подверженные ФДТ. Так, в работе [103] показано, что покрытие блоксополимерами наночастиц золота позволяет увеличить эффективность ФДТ. Зо-



лотые наночастицы способны к самопроизвольному формированию супрамолекулярных структур с амфифильными циклодекстринами и порфиринами. Такого рода структуры достаточно стабильны в физиологических условиях и способны при облучении светом генерировать синглетный кислород с высоким квантовым выходом. Подобного рода материалы показали обнадеживающие результаты при испытаниях на клеточных культурах HeLa [104]. Они сочетают в себе качества препаратов, обладающих как фотодинамической, так и фототермической активностью.

В работе [105] авторы добились повышения активности светового воздействия при использовании биосовместимых магнитных наночастиц. В работе [106] получены функционализированные комплексом Yb-2,4-диметоксигематопорфирином наночастицы, ядро которых сформировано золотом и серебром, а оболочка — мезопористым кремнием. Полученная субстанция показала способность к генерации синглетного кислорода при воздействии света в видимом диапазоне (630 нм) и при воздействии лазера с длиной волны излучения, соответствующей плазмонному резонансу (700 – 800 нм). Продемонстрировано улучшение профиля биораспределения для полученной субстанции по сравнению со свободными молекулами фотосенсибилизатора в испытаниях *in vivo* на мышцах с карциномой Эрлиха. Показано также, что наночастицы, связанные с антителами, накапливаются в опухолевых тканях в большей степени при действии ФДТ [107]. Наночастицы, нагруженные антителами против Р-гликопротеина [101], обеспечивают направленный транспорт цитостатика, снижая системные токсические эффекты ФДТ. В работе [102] сообщается о так называемом плазмонном усилении нановезикулярного высвобождения DR из эндосом. При использовании коротких лазерных импульсов и конъюгатов золотых наночастиц с DR достигается селективная внутриклеточная адресная доставка. Использованный подход позволил увеличить терапевтическую эффективность в 31 раз и снизить в 20 раз дозу DR.

### **Использование наночастиц золота, серебра и оксида железа для повышения эффективности гипертермии**

Идея нагрева золотых наночастиц лазерным излучением ИК-диапазона с целью локального термического повреждения клеток была предложена в 2003 г. К. Питсиллидисом [108]. В последующем была показана возможность применять метод для локального разрушения опухолевых клеток [109]. Однако все экспериментальные исследования по применению гипертермии наночастиц золота осуществляются *in vitro*, так как для нагрева наночастиц золота на длине волны плазмонного резонанса их необходимо облучать лазерным излучением с длиной волны около 520 нм, а излучение с такой длиной волны практически не проходит в биологическую ткань. Поэтому актуальна задача синтеза металлических наночастиц с длиной волны поверхностного плазмонного резонанса, попадающего в “окно прозрачности” биологической ткани —

800 – 900 нм. Это можно достигнуть, например, путем модификации формы наночастиц [110]. Так, при одинаковых условиях, цитотоксическое действие золотых наностержней в 10 раз превосходило цитотоксическое действие золотых наносфер [111]. Такой эффект может быть обусловлен двухфотонным взаимодействием лазерного излучения с поверхностным плазмонным резонансом сферических наночастиц золота на длине волны 520 нм.

Для повышения эффективности и безопасности гипертермии возможно использование наночастиц оксида железа (НЧОЖ) и, в меньшей степени, золота и серебра [112]. При относительно крупных размерах НЧОЖ нагрев осуществляется главным образом за счет диссипации энергии под действием броуновской релаксации, что чаще используется как триггерный стимул, адресно высвобождающий лекарственное вещество. Использование процессов релаксации Нееля суперпарамагнитных наночастиц — эффективный путь, позволяющий нагревать наночастицы и окружающие ткани в месте накопления наночастиц посредством наложения внешнего магнитного поля [113]. В работе [114] показано, что наиболее высокие значения удельного коэффициента поглощения (447 Вт/г) были достигнуты при использовании монодисперсной системы, содержащей НЧОЖ размером 14 нм, при значениях амплитуды напряженности поля 24,5 кА/м и частоте 400 кГц. Возможен также индукционный нагрев частиц вследствие протекания вихревых токов в их объеме (практическое значение этот механизм нагрева имеет только для частиц достаточно больших размеров и изготовленных из электропроводящих материалов, например серебра, золота и т.д.) [115, 116]. В работе [117] были синтезированы НЧОЖ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, покрытые триэтиленгликолем, с диаметром гидродинамической оболочки 166 нм, при размерах ядра 7,8 – 10,5 нм. Примечательно, что наночастицы Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> быстро нагреваются до целевых температур (41 – 47 °С).

Понятно, что проведение гипертермической терапии требует умения управлять температурой прогрева патологического очага [118]. Один из подходов к этому состоит в регулировании концентрации частиц в ткани-мишени и вне ее [115]. Кроме того, возможен подбор магнитного материала с температурой Кюри 41 – 44 °С [119]. Так, в работах [120, 121] получены частицы магнитного манганита лантана La<sub>1-x</sub>Ag<sub>y</sub>MnO<sub>3+δ</sub>, допированного серебром, для которого показана возможность путем изменения концентрации серебра управлять температурой Кюри в пределах 41 – 44 °С. Авторам удалось добиться стабилизации температуры водных дисперсий манганита вблизи точки Кюри при воздействии электромагнитным излучением в радиочастотном диапазоне. Несмотря на то, что использованный в работе метод струйного пиролиза позволил получить сферические частицы нанометрового диапазона, распределение частиц по размерам оказалось слишком широким, неприемлемым для практического использования. Определенную пер-

спективу представляют наноразмерные композиты, образованные магнитными сплавами Mn-Zn-Fe, Co-Gd-Zn, Zn-Gd-Fe и др. Управляя параметрами синтеза, в частности, уровнем допирования гостевых атомов в структуре кристалла [122], размером и степенью его монодисперсности, формой наноразмерных композитов, можно контролировать их магнитные свойства [119].

В последние годы активно развивается направление комбинированного применения различных методов противоопухолевой терапии с использованием магнитных наночастиц. Так, в работе [123] комбинированное использование магнитогидродинамической термомиотерапии с МРТ показало высокий противоопухолевый эффект на мышцах с аденокарциномой молочной железы — до 40 % регресс опухоли и увеличение продолжительности жизни на 300 %.

Существующий в настоящее время научно-технический задел позволяет говорить о высоком потенциале применения наночастиц золота, серебра и оксида железа для повышения эффективности терапии опухолевых заболеваний. Наночастицы могут обладать собственной цитотоксической активностью [124]. Цитотоксичность зависит от размеров, свойств стабилизатора, и, безусловно, от дозы и способа введения.

Наличие одобренных для клинического применения препаратов наночастиц свидетельствует о безопасности их использования при определенных условиях. Так, препарат Резовист (представляет собой стабильный водный раствор покрытых карбоксидестраном НЧОЖ, который предназначен для Т2-взвешенной визуализации РЭС) успешно применяется в клинической практике, а его отечественный аналог Феротраст в настоящее время прошел доклинические испытания в России [3].

В 2009 году FDA (Food and Drug Administration США) одобрило для клинического применения у взрослых пациентов наночастицы магнетита в целях терапии железодефицитной анемии на фоне хронической болезни почек (препарат “Feraheme”). Ранее FDA одобрило применение препаратов наночастиц оксида железа “Gastromark” и “Feridex” для перорального и внутривенного применения соответственно в качестве контрастного агента для магнитно-резонансной томографии (данные официального реестра FDA Approved Drug Products).

Получены также данные об успешном завершении клинических исследований первой фазы препарата “Aurimmune” (СУТ-6091, представляет собой рекомбинантный фактор некроза опухоли TNF альфа, конъюгированный с наночастицами золота 27 нм и ПЭГ) на базе Национального института рака в США [125], при этом согласно данным официального сайта компании-разработчика субстанции запланировано проведение второй фазы исследований на базе Montefiore Einstein Center for Cancer Care (Нью-Йорк, США), которое потребует увеличения масштабов производства субстанции в 10 раз по сравнению с первой фазой исследований. Целью исследования станет оценка эффек-

тивности препарата у пациентов с раком легкого. Интересно, что компания “Coldstream Laboratories Inc.” в официальном пресс-релизе 16 сентября 2014 г. сообщила о партнерском соглашении с компанией “Cytimmune”, согласно которому “Coldstream Laboratories” будут производить стерильную лекарственную форму СУТ-6091 для проведения второй фазы клинических исследований субстанции.

Еще одним, возможно, более весомым аргументом в пользу актуальности использования наночастиц золота, серебра и оксида железа в терапии опухолевых заболеваний, является тот факт, что цель такой терапии — гибель патологически измененных клеток. Следовательно, токсичность субстанции в данном случае — желательный эффект, и представляется необходимым сосредоточить усилия лишь на достижении избирательного действия противоопухолевого средства, ассоциированного с наночастицами, а цитотоксичность наночастиц оценивать, взвешивая ее с учетом избирательного биораспределения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. М. В. Куликова, В. И. Кочубей, *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*, **14**(4), 206–209 (2012).
2. Т. А. Юрмазова, А. И. Галанов, Г. Г. Савельев и др., *Известия Томского политех. универ.*, **314**(3), 45–49 (2009).
3. А. Г. Аюпджанов, А. И. Сергеев, Э. В. Манвелов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **73**(6), 23–28 (2010).
4. I. C. Macdougall, W. E. Strauss, J. McLaughlin, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **9**(4), 705–712 (2014).
5. D. Paredes, C. Ortiz, R. Torres, *Int. J. Nanomedicine*, **3**(9), 1717–29 (2014).
6. S. Pandey, G. Oza, A. Mewada, et al., *J. Mater. Chem. B.*, **1**(9), 1361–1370 (2013).
7. Н. Г. Хлебцов, В. А. Богатырев, Л. А. Дыкман и др., *Рос. нанотехнологии*, **2**(3–4), 69–86 (2007).
8. S. Bhattacharyya, R. A. Kudgus, R. Bhattacharya, et al., *Pharm. Res.*, **28**(2), 237–259 (2011).
9. M. D. Hall, H. R. Mellor, R. Callaghan, et al., *J. Med. Chem.*, **50**(15), 3403–3411 (2007).
10. J. Gao, G. Liang, B. Zhang, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **129**(5), 428–33 (2007).
11. Z. P. Xu, Q. H. Zeng, G. Q. Lu, et al., *Chem. Eng. Sci.*, **61**, 1027–1040 (2007).
12. В. Н. Никифоров, *Известия АИИ им. А. М. Прохорова*, № 1, 23–34 (2013).
13. N. J. Farrer L. Salassa, P. J. Sadler, et al., *Dalton Trans.*, **48**, 10690–10701 (2009).
14. A. P. Alivisatos, W. Gu, C. Larabell, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **7**, 55–76 (2005).
15. Z. P. Xu, Q. H. Zeng, G. Q. Lu, et al., *Chem. Eng. Sci.*, **61**, 1027–1040 (2006).
16. S. F. Lee, X. M. Zhu, Y. X. Wang, et al., *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, **5**(5), 1566–1574 (2013).
17. Y. Matsumura, H. Maeda, *Cancer Res.*, **46**, 6387–6392 (1986).
18. Z. Gao, L. Zhang, Y. Sun, *J. Control. Rel.*, **162**(1), 45–55 (2012).
19. S. K. Hobbs, W. L. Monsky, F. Yuan, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **95**, 4607–4612 (1998).
20. D. R. Siwak, A. M. Tari, G. Lopez-Berestein, *Clin. Cancer Res.*, **8**, 955–956 (2002).
21. H. Hashizume, P. Baluk, S. Morikawa, et al., *Am. J. Pathol.*, **156**, 1363–1380 (2000).
22. M. Hamidi, P. Rafiei, A. Azadi, *Expert Opin. Drug Discov.*, **3**, 1293–1307 (2008).

23. D. E. Owens 3rd, N. A. Peppas, *Int. J. Pharm.*, **307**, 93 – 102 (2006).
24. D. Bhadra, S. Bhadra, P. Jain, et al., *Pharmazie*, **57**, 5 – 29 (2002).
25. M. Hamidi, A. Azadi, P. Rafiei, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 1638 – 1649 (2008).
26. D. Bazile, C. Prud'homme, M. T. Bassouillet, et al., *J. Pharm. Sci.*, **84**, 493 – 498 (1995).
27. A. Gabizon, D. Papahadjopoulos, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **85**, 6949 – 6953 (1988).
28. H. S. Choi, W. Liu, F. Liu, et al., *Nat. Nanotechnol.*, **5**, 42 – 47 (2010).
29. A. K. Gupta, M. Gupta, *Biomaterials*, **26**, 3995 – 4021 (2005).
30. S. D. Li, L. Huang, *Mol. Pharm.*, **3**, 579 – 588 (2006).
31. C. M. Galmarini, G. Warren, M. T. Senanayake, et al., *Int. J. Pharm.*, **395**, 281 – 289 (2010).
32. J. Jiang, S. J. Yang, J. C. Wang, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **76**, 170 – 178 (2010).
33. T. Liu, B. Thierry, *Langmuir*, **28**, 15634 – 15642 (2012).
34. E. T. M. Dams, P. Laverman, W. J. G. Oyen, et al., *J. Pharm. Exp. Therap.*, **292**(3), 1071 – 1079, (2000).
35. T. Ishida and H. Kiwada, *Int. J. Pharm.*, **354**(1 – 2), 56 – 62 (2008).
36. X. Wang, T. Ishida, H. Kiwada, *J. Control. Rel.*, **119**(2), 236 – 244, (2007).
37. B. Romberg, C. Oussoren, C. J. Snel, et al., *BBA*, **1768**(3), 737 – 743 (2007).
38. H. Xu, K. Q. Wang, Y. H. Deng, et al., *Biomaterials*, **31**(17), 4757 – 4763 (2010).
39. T. Ishihara, T. Maeda, H. Sakamoto, et al., *Biomacromolecules*, **11**(10), 2700 – 2706, (2010).
40. M. E. Davis, Z. G. Chen, D. M. Shin, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **7**, 771 – 782 (2008).
41. F. Shen, S. Chu, A. K. Bence, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **324**, 95 – 102 (2008).
42. S. Kunjachan, A. Blauz, D. Mockel, et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **45**, 421 – 428 (2012).
43. F. M. Kievit, F. Y. Wang, C. Fang, et al., *J. Control. Rel.*, **152**, 76 – 83 (2011).
44. N. I. Fedotcheva, V. V. Teplova, T. A. Fedotcheva, et al., *Biochem. Pharm.*, **78**(8), 1060 – 1068 (2009).
45. F. Wang, Y. C. Wang, S. Dou, et al., *ACS Nano*, **5**(5), 3679 – 3692 (2011).
46. J. A. Khan, R. A. Kudgus, A. Szabolcs, et al., *PLoS One*, **6**(6), e20347 (2011).
47. N. Chanda, V. Kattumuri, R. Shukla, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **11**, 107(19), 8760 – 8765 (2010).
48. H. Chen, S. Li, B. Li, et al., *Nanoscale*, **4**(19), 6050 – 6064 (2011).
49. Т. А. Федотчева, Е. В. Одинцова, Н. Л. Шимановский и др., *Вестник РАМН.*, **9**, 42 – 50 (2010).
50. E. A. Ricke, K. Williams, Y.-F. Lee, et al., *Carcinogenesis*, **33**(7), 1391 – 1398 (2012).
51. E. C. Dreaden, S. C. Mwakwari, Q. H. Sodji, et al., *Bioconjug. Chem.*, **20**(12), 2247 – 2253 (2009).
52. S. Garg, A. De, T. Nandi, et al., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **14**(3), 1219 – 1226 (2013).
53. S. J. Berners-Price, G. R. Girard, D. T. Hill, et al., *J. Med. Chem.*, **33**, 1386 – 1392 (1990).
54. S. D. Brown, P. Nativo., J. A. Smith, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **132**(13), 4678 – 4684 (2010).
55. Т. А. Федотчева, Н. Л. Шимановский, А. Г. Круглов и др., *Биол. мембран.*, **28**(6), 1 – 8 (2011).
56. P. Ma, R. J. Mumper, *Nano Today*, **8**(3), 313 – 331 (2013).
57. W. H. Chen, X. D. Xu, H. Z. Jia, et al., *Biomaterials*, **34**(34), 8798 – 8807 (2013).
58. R. Govender, A. Phulukdaree, R. M. Gengan, et al., *J. Nanobiotechnol.*, doi: 10.1186 / 1477-3155-11-5 (2013).
59. M. A. Franco-Molina, E. Mendoza-Gamboa, C. A. Sierra-Rivera, et al., *J. Exper. Clin. Canc. Res.*, **29**, 148 – 151 (2010).
60. M. Jeyaraj, M. Rajesh, R. Arun, et al., *Coll. Surf. B.*, **102**, 708 – 717 (2013).
61. R. Sankar, A. Karthik, A. Prabu, et al., *Coll. Surf. B.*, **108**, 80 – 84 (2013).
62. K. S. Kim, S.-J. Park, M.-Y. Lee, et al., *Macromol. Res.*, **20**(3), 277 – 282 (2012).
63. C. Ong, J. Z. Lim, C. T. Ng, et al., *Cur. Med. Chem.*, **20**(6), 772 – 781 (2013).
64. Н. Л. Шимановский, *Рос. хим. ж.*, **LVI**(3 – 4), 126 – 145 (2012).
65. S. R. Dave, X. Gao, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, **1**(6), 583 – 609 (2009).
66. M. Di Marco, C. Sadun, M. Port, et al., *Int. J. Nanomed.*, **2**(4), 609 – 22 (2007).
67. S. Saito, M. Tsugeno, D. Koto, et al., *Int. J. Nanomedicine*, **7**, 5415 – 5421 (2012).
68. E. A. Neuwelt, B. E. Hamilton, C. G. Varallyay, et al., *Kidney International*, **75**, 465 – 474 (2009).
69. G. Gambarota, W. Leenders, C. Maass, et al., *Br. J. Cancer*, **98**(11), 1784 – 1789 (2008).
70. Н. Л. Шимановский, М. А. Епинетов, М. Я. Мельников, *Молекулярная и нанофармакология*, Москва (2010).
71. П. П. Горбик, И. В. Дубровин, А. Л. Петрановская и др., *Поверхность: межвед. сб. научн. тр.*, Наук. думка, Киев, (2010), 217, 287 – 297 (2010).
72. L. Zhu, D. Wang, X. Wei, et al., *Int. J. Nanomed.*, **2**(5), 1079 – 1084 (2010).
73. K. Golla, B. Cherukuvada, F. Ahmed, et al., *PLoS One*, **7**(12), e51960 (2012).
74. M. Malekigorji, A. D. M. Curtis, C. Hoskins, J. Nanomed. Res. **1**(1) DOI: 10.15406 / jnmr.2014.01.00004 (2014).
75. C. L. Dai, H. Y. Xiong, L. F. Tang, et al., *Canc. Chem. Pharm.*, **60**, 741 – 750 (2007).
76. D. J. Yamashiro, F. R. Maxfield, *Trends Pharmacol. Sci.*, **9**, 190 – 193 (1988).
77. Y. J. Gu, J. Cheng, C. W. Man, et al., *Nanomedicine*, **8**, 204 – 211 (2012).
78. S. Yadav, L. E. van Vlerken, S. R. Little, et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **63**, 711 – 722 (2009).
79. L. Siu-Fung, Z. Xiao-Ming, J. Wang, et al., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **5**, 1566 – 1574 (2013).
80. G. Y. Lee, W. P. Qian, L. Wang, et al., *ACS Nano*, **7**(3), 2078 – 2089 (2013).
81. J. Nam, W. G. La, S. Hwang, et al., *ACS Nano*, **7**(4), 3388 – 3402 (2013).
82. L. Jabr-Milane, L. van Vlerken, H. Devalapally, et al., *J. Controlled Release*, **130**(2), 121 – 128 (2008).
83. K. Engin, D. B. Leeper, J. R. Cater, et al., *Int. J. Hyperthermia*, **11**, 211 – 216 (1995).
84. N. Altan, Y. Chen, M. Schindler, et al., *J. Exp. Med.*, **187**, 1583 – 1598 (1998).
85. A. K. Larsen, A. E. Escargueil, A. Skladanowski, *Pharmacol. Ther.*, **85**, 217 – 229 (2000).
86. Y. Shen, H. Tang, Y. Zhan, et al., *Nanomedicine*, **5**, 192 – 201 (2009).
87. U. Kedar, P. Phutane, S. Shidhaye, et al., *Nanomedicine*, **6**, 714 – 729 (2010).
88. А. Л. Николаев, А. В. Гопин, В. Е. Божевольнов и др., *Рос. хим. журн.*, **LVII**(2), 83 – 99 (2013).
89. А. Л. Николаев, А. В. Гопин, В. Е. Божевольнов и др., *Акустический ж.*, **55**(4 – 5), 565 – 574 (2009).
90. Н. В. Андропова, Е. М. Трещалина, Б. И. Долгушин и др., *Мед. физика*, **3**, 46 – 52 (2010).
91. L. Milane, S. Ganesh, S. Shah, et al., *J. Control. Rel.*, **155**, 237 – 247 (2011).
92. C. S. Kumar, F. Mohammad, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **63**(9), 789 – 808 (2011).
93. S. Guo, L. Huang, *J. Nanomaterials*, **201**, doi:10.1155 / 2011 / 742895 (2011).
94. A. E. Nel, L. Mädler, D. Velego, et al., *Nature Materials*, **8**, 543 – 557 (2009).

95. C. Liu, G. Zhao, J. Liu, et al., *J. Control. Release*, **140**, 277 – 283 (2009).
96. M. Saad, O. B. Garbuzenko, T. Minko, et al., *Nanomedicine (Lond.)*, **3**, 761 – 776 (2008).
97. C. Wu, F. Gong, P. Pang, et al., *PLoS One*, **8**(6) e66416 (2013).
98. S. Guo, Y. Huang, Q. Jiang, et al., *ACS Nano*, **4**(9), 5505 – 5511 (2010).
99. D. Guo, C. Wu, H. Jiang, et al., *J. Photochem. Photobiol.*, **B 93**, 119 – 126 (2008).
100. H. L. Lu, W. J. Syu, N. Nishiyama, et al., *J. Controlled Release*, **155**, 458 – 464 (2011).
101. R. Li, R. Wu, L. Zhao, et al., *ACS Nano*, **4**, 1399 – 1408 (2010).
102. E. Y. Lukianova-Hleb, A. Belyanin, S. Kashinath, et al., *Bio-materials*, **33**, 1821 – 1826 (2012).
103. T. Simon, S. Boca-Farcau, A. M. Gabudean, et al., *J. Biophotonics.*, **11 – 12**, 950 – 959, (2013).
104. M. Trapani, A. Romeo, T. Parisi, et al., *RSC Adv.*, **3**(16), 5607 – 5614 (2013).
105. С. Ю. Васильченко, А. В. Рябова, А. А. Стратоников и др., *Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием “Отечественные противоопухолевые препараты”*, Москва (2008), с. 293.
106. V. Khlebtsov, E. Panfilova, V. Khanadeev, et al., *ACS Nano.*, **5**(9), 7077 – 7089 (2011).
107. S. Febvay, D. M. Marini, A. M. Belcher, et al., *Nano Let.*, **10**, 2211 – 2219 (2010).
108. C. M. Pitsillides, E. K. Joe, X. Wei, et al., *Biophys J.*, **84**(6), 4023 – 4032 (2003).
109. C. Sánchez López de Pablo, J. J. Olmedo, A. M. Rosales, et al., *Nanoscale Res. Let.*, **27**, **9**(1), 441 (2014).
110. В. Н. Никифоров, *Известия АИИ им. А. М. Прохорова*, № 1, 23 – 34, (2008).
111. T. Niidome, M. Yamagata, Y. Okamoto, et al., *J. Control. Rel.*, **114**(3), 343 – 347 (2006).
112. Н. Л. Шимановский, В. Н. Кулаков, Е. Ю. Григорьева и др., *Рос. биотер. ж.*, **10**(2), 25 – 32 (2011).
113. K. M. Krishnan, *IEEE Trans. Magn.*, **46**(7), 2523 – 2558 (2010).
114. M. G. Weimuller, M. Zeisberger, K. M. Krishnan, et al., *J. magn. magn. mater.*, **321**, 1947 – 1950 (2009).
115. А. В. Кириленко, В. Ф. Чехун, И. П. Кондратенко и др., *Доповіді Національної академії наук України*, **11**, 183 – 190 (2009).
116. Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones, et al., *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **36**, 167 – 181 (2003).
117. В. К. Хлебников, Х. М. Вишвасрао, М. А. Сокольская и др., *Вестник МИТХТ*, **7**(1), 66 – 70 (2012).
118. В. Ю. Науменко, А. Г. Акопджанов, А. В. Бабич и др., *Биомед. радиоэлектроника*, **12**, 19 – 27 (2011).
119. S. Laurent, S. Dutz, U. O. Häfeli, et al., *Adv. Colloid Interface Sci.*, **166**(1 – 2), 8 – 23 (2011).
120. O. V. Melnikov, O. Yu. Gorbenko, M. N. Markelova, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **91A**(4), 1048 – 1055 (2009).
121. V. A. Atsarkin, A. A. Generalov, V. V. Demidov, et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **321**, 3198 – 3202 (2009).
122. G. V. Duong, S. R. Turtelli, W. C. Nunes, et al., *J. Non.-Cryst. Solids*, **353**, (8 – 10), 805 – 807 (2007).
123. Н. А. Брусенцов, В. А. Полянский, Ю. А. Пирогов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(6), 8 – 11 (2010); *Chem. Pharm. J.*, **44**(6), (2010).
124. Т. А. Федотчева, Н. И. Федотчева, В. В. Теплова и др., *Вопр. биол. мед. фарм. химии*, **11**, 158 – 163 (2013).
125. S. K. Libutti, G. F. Paciotti, A. A. Byrnes, et al., *Clin. Cancer Res.*, **16**(24), 6139 – 6149 (2010).

Поступила 20.07.14

## PROSPECTS FOR USING GOLD, SILVER, AND IRON OXIDE NANOPARTICLES FOR INCREASING EFFICACY OF CHEMOTHERAPY

T. A. Fedotcheva<sup>1</sup>, A. Yu. Olenin<sup>2</sup>, K. M. Starostin<sup>1</sup>, G. V. Lisichkin<sup>2</sup>, V. V. Banin<sup>3</sup>, and N. L. Shimanovskii<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov State Medical University, Moscow, 117997 Russia

<sup>2</sup> Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

<sup>3</sup> Scientific Center for Biomedical Technologies, State Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow, Russia

Modern notions about nanosized conjugates of gold, silver, and iron oxide nanoparticles with antitumor drugs, which are intended for chemotherapy, are considered. The main possibilities of increasing the safety and efficacy of chemotherapy with the aid of such metal nanoparticle – antitumor drug conjugates are shown. Among these possibilities, the most important in practice are the targeted drug delivery, controlled drug release, and suppression of multiple drug resistance of tumor cells. Analysis of the advantages and drawbacks of biomedical applications of various metal nanoparticles for antitumor therapy shows good prospects for using conjugates of iron oxide nanoparticles with antitumor drugs, in particular, with doxorubicin. Expediency of the creation of these nanocomplexes is justified by the possibility of their magnetic-driven delivery, controlled biodistribution, selective toxicity, and relatively simple synthesis.

**Keywords:** nanoparticles; gold; silver; mixed iron oxide; tumors; multiple drug resistance; targeted drug delivery; controlled drug release; directional drug transport; nanocarriers of drugs.