

УДК 615.032:615.28:546.28:577.113.3

DOI: 10.15372/KhUR20180307

## Реагенты для визуализации и направленного воздействия на опухолевые ткани на основе наночастиц кремния и терапевтических нуклеозидов

И. Ю. СЕРПОКРЫЛОВА, Л. С. КОРОЛЕВА, Т. С. ГОДОВИКОВА, В. Н. СИЛЬНИКОВ

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск (Россия)**E-mail: silnik@niboch.nsc.ru*

(Поступила 18.05.18)

### Аннотация

В последние годы в результате исследований, направленных на минимизацию вредного побочного воздействия на пациента при лечении онкологических заболеваний, сформирован новый класс препаратов, обеспечивающих как терапевтическое воздействие на опухоль, так и ее визуализацию. Эти препараты получили название тераностиков, а методология их применения определяется как тераностика – область интегральной медицины, сочетающая терапию и диагностику, т. е. использующая одну технологию и для диагностики, и для лечения заболевания в ходе общей процедуры. Широкое разнообразие наноконструкций для тераностики (углеродные нанотрубки, магнитные, золотые, полимерные наночастицы, наночастицы SiO<sub>2</sub> и др.) открывает большие перспективы для их использования в онкологии.

Настоящий обзор посвящен последним достижениям в области разработки подходов к созданию тераностиков на основе наноконструкций, где в качестве основных терапевтических агентов выступают терапевтические нуклеозиды, а в качестве средства направленной доставки – наночастицы на основе кремния. По результатам критического анализа сделаны обобщающие выводы о возможных путях повышения эффективности терапии и визуализации противоопухолевых препаратов на основе рассмотренных наноконструкций.

**Ключевые слова:** тераностик, наночастицы диоксида кремния, химическая модификация, реакция алкин-азидоциклоприсоединения, терапевтические нуклеозиды, визуализация опухоли

### ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни на фоне растущего антропогенного давления на человека сопровождается неуклонным ростом числа онкологических заболеваний. В современной медицине стандартом лечения злокачественных новообразований является комплексный мультидисциплинарный подход, включающий хирургическое удаление опухоли и последующее применение адъювантных методов лучевого и химиотерапевтического воздействия. В результате исследований, направленных на минимизацию вредного побоч-

ного воздействия на пациента при лечении онкологических заболеваний, в последние годы сформировался новый класс препаратов, обеспечивающих как терапевтическое воздействие на опухоль, так и ее визуализацию. Данные препараты получили название тераностиков, а методология их применения определяется как тераностика – область интегральной медицины, сочетающая терапию и диагностику, когда врачи используют одну технологию и для диагностики (в том числе определения границ опухоли при хирургическом вмешательстве), и для лечения заболевания в ходе общей процедуры. Широкое разнообразие на-

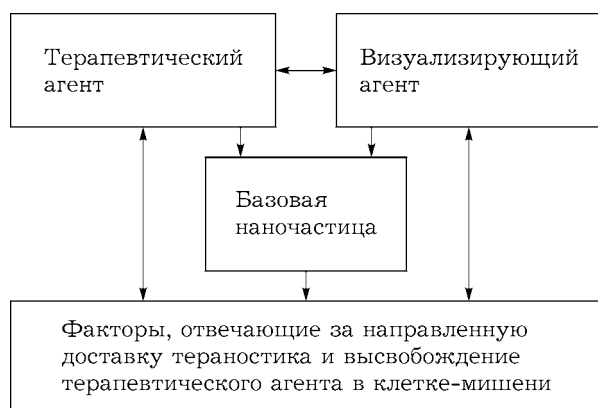


Рис. 1. Общая схема построения тераностика.

ноконструкций для тераностики, представленное разными структурами (углеродные нанотрубки, магнитные, золотые, полимерные наночастицы, наночастицы  $\text{SiO}_2$  и др.), открывает хорошие перспективы для их использования в онкологии. В общем виде структура тераностика представлена на рис. 1.

Тераностик может содержать как элементы, каждый из которых отвечает за определенную функцию (базовая частица – носитель, терапевтический агент, визуализирующий агент, молекула, ответственная за направленную доставку), так и элементы, осуществляющие несколько функций. Например, молекула альбумина может одновременно служить базовой наночастицей и выполнять опухоль-ориентирующую функцию [1, 2].

Число публикаций, касающихся тераностики, растет лавинообразно, и рассмотреть все аспекты их дизайна, синтеза и применения в рамках одной статьи невозможно. В данном обзоре представлены основные подходы к созданию тераностиков на базе нанокompозитов диоксида кремния, где в качестве базовых терапевтических агентов выступают терапевтические нуклеозиды и их фосфорилированные аналоги.

#### **НАНОЧАСТИЦЫ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ НАНОРАЗМЕРНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ТЕРАНОСТИКОВ**

Внимание к наночастицам  $\text{SiO}_2$  как к базовой платформе при создании нанокompозитных лекарственных препаратов обусловлено рядом их свойств. В первую очередь, низкой

токсичностью и биосовместимостью [3–5], широкими возможностями модификации поверхности для иммобилизации различными соединениями и, что не маловажно, создания на их основе лекарственных препаратов перорального применения [6].

Наночастицы на основе диоксида кремния (НДК), используемые для биомедицинских приложений, могут быть классифицированы как мезопористые или непористые (твердые). Мезопористые НДК с размером пор 2–50 нм широко используются при создании наноконструкций для доставки терапевтических агентов за счет физической или химической адсорбции [7, 8]. В случае непористых НДК низкомолекулярные соединения присоединяются к поверхности ковалентным способом. Адресное высвобождение низкомолекулярных соединений из мезопористых НДК контролируется модификацией внутренней поверхности пор для изменения аффинности связывания [9], в результате которой терапевтические агенты могут направленно высвободиться под влиянием внешних стимулов (например, pH, окислительно-восстановительного потенциала и др.) [10]. В случае с непористым  $\text{SiO}_2$  отщепление низкомолекулярных соединений достигается за счет расщепляемых линкерных групп. Возможность применения мезопористых НДК в биомедицинских целях детально рассмотрена в обзорах [11, 12]. Они обладают значительно большей емкостью благодаря хорошо развитой поверхности, однако при конструировании терапевтических наноконструкций и тераностиков необходимо обеспечить контролируемое присоединение к наночастице нескольких различных лигандов и последующее адресное высвобождение только терапевтического агента. Это может быть достигнуто только через ковалентное присоединение лигандов к наночастице через линкерные группы различной природы.

Размер наночастиц – критически важный параметр при выборе базовой платформы. Показано, что размер опухолевых межэндотелиальных контактов варьирует в диапазоне 40–80 нм, тогда как в здоровых тканях он составляет менее 8 нм [13]. Эти и ряд других анатомических и патофизиологических различий опухолевой и нормальной ткани обеспечивают накопление наночастиц определен-

ного размера за счет так называемого эффекта повышенной проницаемости и удержания (EPR-эффект, enhanced permeability and retention (EPR) effect) [14].

В ряде последних исследований определены оптимальная форма и размер наночастиц кремния и показано, что форма НДК в значительной мере влияет на время их нахождения в кровотоке и эффективность проникновения в опухолевые ткани. Сферические наночастицы быстрее выводятся из кровотока, нежели веретенообразные НДК или кремниевые нанотрубки [15]. Кроме того, они хуже проникают в опухолевые ткани [16]. Однако эти различия не носят драматического характера. Учитывая тот факт, что приготовление сферических НДК заданного размера значительно проще, их применение при создании

терапевтических наноконструкций можно считать оправданным.

Сферические НДК могут быть легко приготовлены в больших масштабах с дискретными размерами монодисперсных частиц путем конденсации тетраэтилортосилана (TEOS) или тетраметилортосилана (TMOS). В работе [17] показано, что в результате конденсации TEOS или TMOS в водно-спиртовом растворе, в присутствии  $\text{NH}_3$  как основания, в зависимости от молярного соотношения  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{NH}_3$  образуются монодисперсные НДК (рис. 2).

Результаты исследований по накоплению в опухолевых тканях различных по диаметру наночастиц кремния [18–20] показывают, что в зависимости от типа опухоли их оптимальный размер варьирует в диапазоне 20–50 нм. Однако в литературе отсутствуют данные о влия-

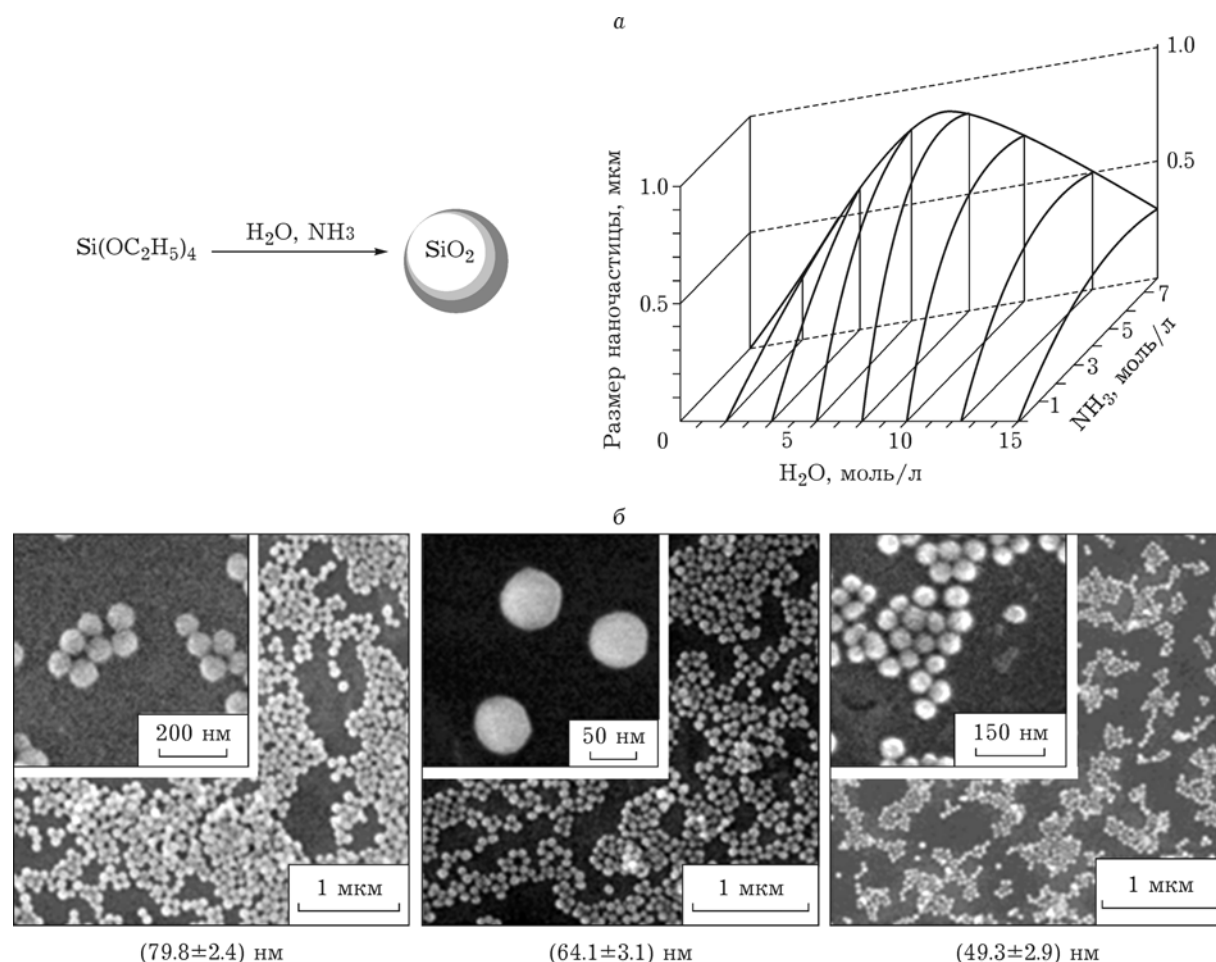


Рис. 2. Зависимость размера образующихся наночастиц диоксида кремния при гидролизе тетраэтилортосилана от молярного соотношения воды и аммиака [17] (а) и примеры формирования монодисперсных наночастиц диоксида кремния в водно-спиртовом растворе тетраэтилортосилана в присутствии аммиака [20] (б).

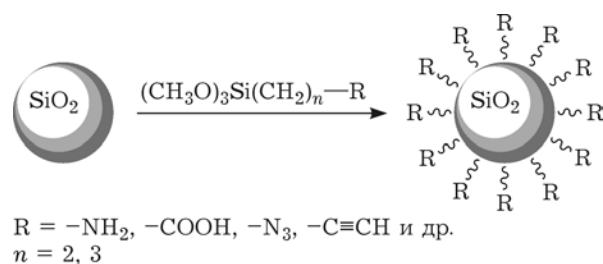


Рис. 3. Общая схема химического лигирования поверхности наночастиц диоксида кремния.

нии декорирования различными лигандами (например, широко используемым полиэтиленгликолем) на оптимальный размер НДК.

Уникальная химия  $SiO_2$  позволяет легко модифицировать поверхность НДК широким спектром функциональных групп [21], некоторые из которых представлены на рис. 3.

В работе [22] предложена одностадийная методика синтеза НДК, содержащих эпокси-

группы (см. рис. 3,  $R = 3,4$ -эпоксициклогексан,  $n = 0$ ). Обработка полученных наночастиц белками или нуклеиновыми кислотами приводит к образованию стабильных бионаноконъюгатов.

Введение по аминогруппам либо непосредственно при первичном лигировании азидогрупп [23] или групп с терминальной тройной связью [24] дополнительно расширяет спектр лигандов, которые могут быть присоединены к поверхности наночастиц с использованием реакции азид-алкинового циклоприсоединения.

В ряде работ были предложены и другие способы химической модификации поверхности [25–27], однако наибольшее распространение получила первичная функционализация наночастиц кремния алифатическими аминогруппами [28]. Их наличие позволяет вводить широкий спектр соединений, используя стандартные процедуры, а с помощью простых и достаточно точных методик определения аминогрупп можно создавать наноконструкции с контролируемым количеством различных лигандов.

ТАБЛИЦА 1

Характеристики различных методов визуализации опухолевых тканей *in vivo*

Способ визуализации	Тип пробы	Чувствительность, моль	Разрешающая способность, мм	Достоинства	Недостатки
Оптическая визуализация	Флуоресцентный краситель, квантовые точки	$10^{-9} - 10^{-12}$	2–5	Высокая чувствительность. Отсутствие ионизирующего излучения.	Низкое разрешение. Ограниченная глубина проникновения в ткани.
Компьютерная томография	Контрастирующие агенты на основе тяжелых элементов.	Недостаточно данных	0.05–0.2	Высокое пространственное разрешение. Способность различать ткани. Низкая доза облучения.	Требуется токсичный контрастный агент. Наличие ионизирующего облучения. Высокая стоимость
Магниторезонансная томография	Контрастирующие агенты на основе парамагнитных металлов (Gd, Mn и др.)	$10^{-3} - 10^{-5}$	0.025–0.1	Высокое пространственное разрешение. Способность различать ткани. Отсутствие ионизирующего излучения	Требуется токсичный контрастный агент. Высокая стоимость. Необходимость отсутствия у пациента металлических протезов
Гамма-сцинтиграфия ПЭТ и ОФЭКТ	Радиоизотопы (F-18, In-111, Cu-64 и др.)	ПЭТ – $10^{-11} - 10^{-12}$ ОФЭКТ – $10^{-10} - 10^{-11}$	1–2	Способность визуализировать биохимические процессы	Радиоактивное облучение. Низкое разрешение. Высокая стоимость

## ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

В настоящее время для визуализации опухоли *in vivo* используется несколько основных методов, каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки [29] (табл. 1).

Поскольку в основу идеологии создания тераностиков положен принцип минимизации побочного воздействия, наиболее приемлемыми методами следует признать оптическую визуализацию и магнито-резонансную томографию (МРТ), где полностью отсутствует ионизирующее излучение. Магнито-резонансная томография, разработанная на основе ядер  $^{19}\text{F}$  вместо  $^1\text{H}$ , открывает новые диагностические возможности. Ядро  $^{19}\text{F}$  обладает высоким гиромагнитным отношением ( $\gamma = 40.07$  МГц/Тл), природное изотопное отношение 100 %. В организме человека структуры на основе  $^{19}\text{F}$  присутствуют исключительно в форме твердых солей, например, в зубах и костях. Как следствие, время релаксации  $T_2$  эндогенных атомов  $^{19}\text{F}$  очень короткое, а сигнал магнитного резонанса практически не обнаруживается. Таким образом, экзогенные

контрастные средства для МРТ на основе ядер  $^{19}\text{F}$  могут детектироваться как “горячее пятно на холодном фоне”. При этом не требуется использование дорогостоящих и часто токсичных контрастирующих агентов на основе тяжелых металлов [2]. Тераностики, где для визуализации опухолевой ткани предполагается использовать МРТ на ядрах  $^{19}\text{F}$ , предложены в ряде работ [30–34], однако данное направление пока не получило широкого развития из-за недостаточного оснащения соответствующим оборудованием. В литературе нет данных о тераностиках на основе частиц  $\text{SiO}_2$  с таким типом визуализации.

Конструирование тераностиков на основе НДК с оптической визуализацией получило широкое распространение [35]. Основные достижения последних лет в области создания люминесцентных зондов на основе наночастиц кремния для применения *in vivo* представлены в обзоре [36].

Люминесцентный краситель может быть введен по стандартной процедуре модификации поверхности НДК с использованием соответствующих производных триэтоксид(метокси)силанов [37, 38] (рис. 4).

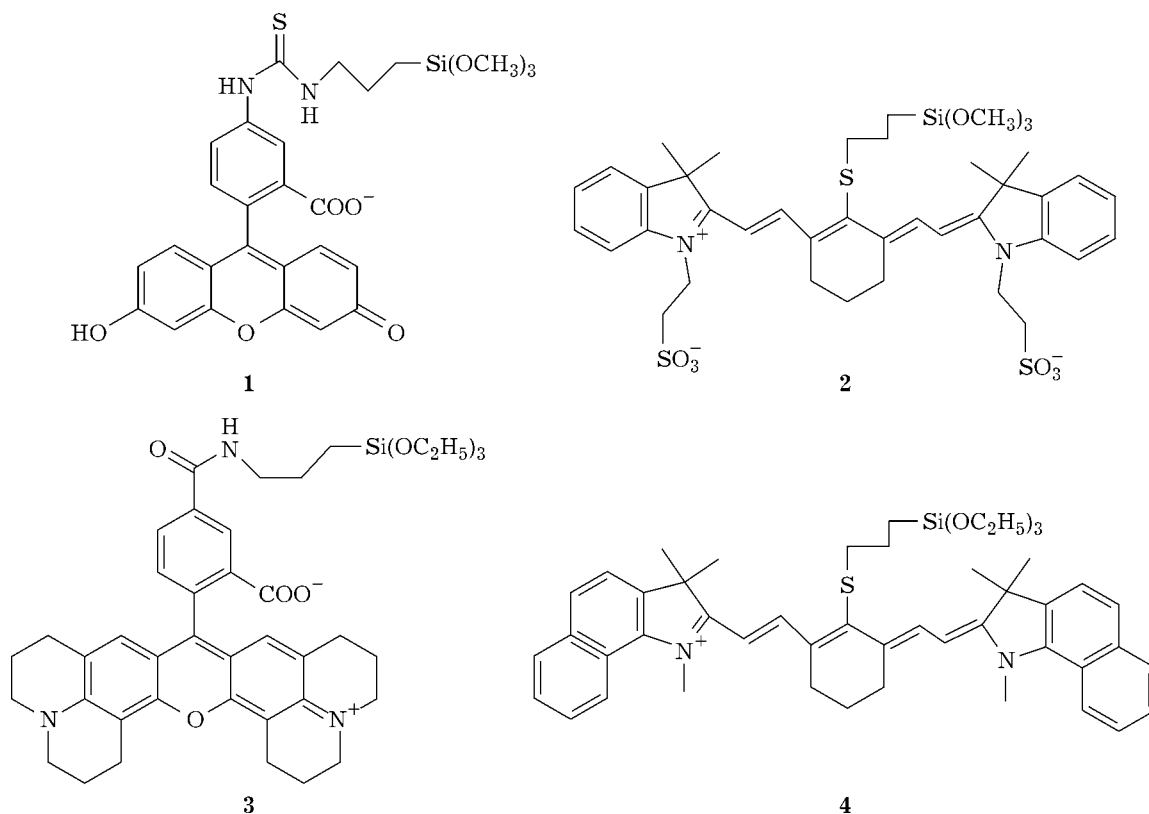


Рис. 4. Примеры красителей, используемых для одностадийной модификации наночастиц кремния.

Предварительное введение аминогрупп на поверхность наночастиц значительно расширяет возможности введения флуоресцентной метки за счет использования широкого спектра активированных эфиров коммерчески доступных красителей. В этом случае выбор красителя будет определяться конкретными задачами, под которые создается тераностик (например, диапазон длин волн возбуждения и флуоресценции, используемых в оптическом томографе, флуоресцентном микроскопе, проточном цитометре и т. п.). Для визуализации опухоли неинвазивным методом *in vivo* оптимальны красители, флуоресцирующие в ближнем ИК-диапазоне (соединения **3**, **4**, см. рис. 4), где отсутствует флуоресценция тканей. При определении границ опухоли в случае хирургического вмешательства решающим фактором становится светостойкость красителя. В этом случае можно использовать BODIPY-красители, для которых характерны высокие молярные коэффициенты экстинкции (до  $3 \cdot 10^5$  л/(моль · см)) и квантовые выходы флуоресценции (обычно в интервале 0,4–1), а также химическая инертность и высокая светостойкость [39].

#### ОПУХОЛЬ-ОРИЕНТИРУЮЩИЙ БЛОК ТЕРАНОСТИКА

Как уже отмечалось выше, анатомические и патофизиологические различия между опухолевой и нормальной тканями обеспечивают накопление НДК определенного размера за счет EPR-эффекта. В ряде случаев этого достаточно, чтобы надежно детектировать опухолевые ткани. Так, НДК, декорированные красителем, флуоресцирующим в ближнем ИК-диапазоне (соединение **4**, см. рис. 4), используются для определения метастазирующих лимфатических узлов при операции на модельных животных. Показано, что дополнительное введение остатков полиэтиленгликоля улучшает возможности картирования [38].

Эффективность узнавания опухолевых клеток можно повысить путем дополнительного введения на поверхность наночастиц низкомолекулярных соединений – лигандов рецепторов, гиперэкспрессированных на поверхности опухолевых клеток [40]. Данный подход широко используется для повышения троп-

ности наноконструкций к опухолевым клеткам, однако положительные результаты в основном получены в экспериментах *in vitro*, но не всегда воспроизводятся при переходе к опытам *in vivo* [41]. Введение в структуру тераностика на основе альбумина молекулы биотина, широко используемого в качестве опухоль-ориентирующего лиганда [42], в экспериментах *in vivo* привело к снижению терапевтического эффекта [43].

Хороший результат может быть получен при использовании опухоль-специфичных аптамеров. Конъюгирование аптамеров к НДК, предварительно модифицированных флуоресцеином, позволило с высокой чувствительностью и селективностью детектировать *in vitro* и *in vivo* клетки гепатомы [44] и лейкемии [45]. В работе [46] представлен простой метод синтеза наноконструкции, содержащей опухоль-ориентированный аптамер и две метки для оптической и позитронно-эмиссионной томографии. Показана перспективность применения предложенных наноконструкций для детекции формирующихся метастаз в лимфатических узлах *in vivo* [46].

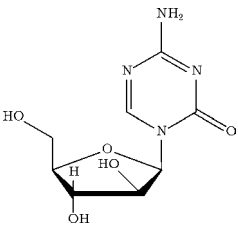
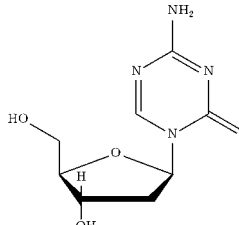
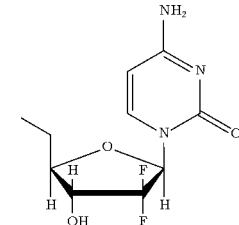
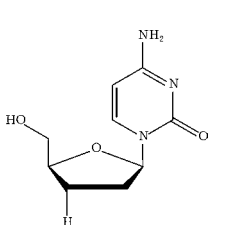
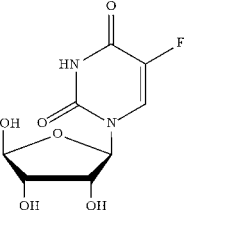
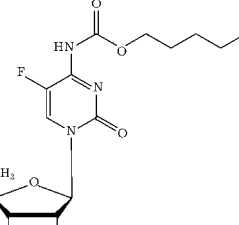
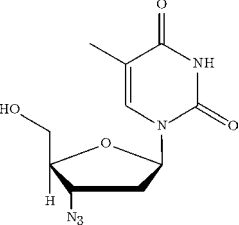
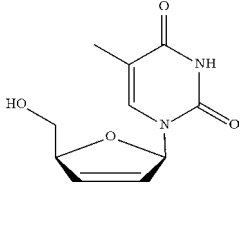
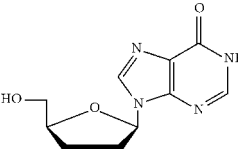
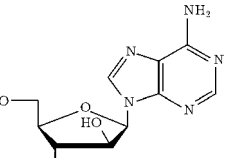
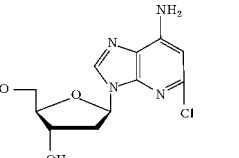
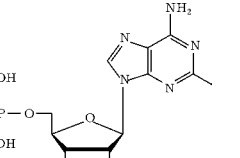
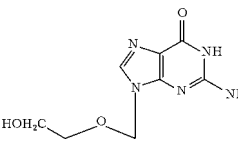
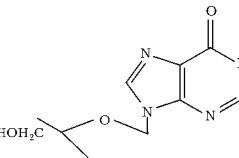
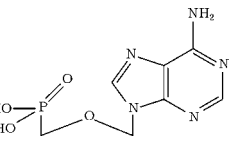
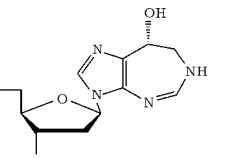
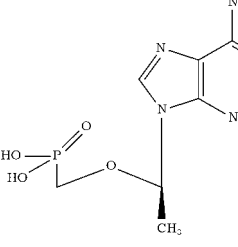
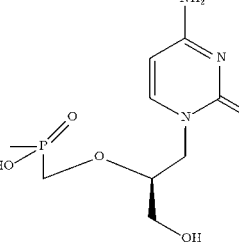
#### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ НУКЛЕОЗИДЫ

В обзоре 2017 г. [47] представлен широкий спектр соединений, обладающих противоопухолевой активностью и использованных при конструировании тераностиков. Здесь же рассмотрены основные типы расщепляемых линкерных групп, задействованных в ковалентном присоединении терапевтических агентов к носителям различного типа. Обширный библиографический материал (более 290 литературных источников) исключает необходимость в дополнительном рассмотрении этих аспектов построения тераностиков. Однако в представленном обзоре по непонятной причине в качестве потенциальных противоопухолевых агентов не рассматриваются терапевтические нуклеозиды и нуклеотиды, хотя примеры их использования в данных целях известны по [30, 32, 43, 48].

Нуклеозидные аналоги представляют собой группу антиметаболитов, наиболее часто используемых в качестве противовирусных и противоопухолевых препаратов. Из практики также известно несколько аналогов нуклео-

ТАБЛИЦА 2

Структуры терапевтических нуклеозидов и область их применения

Аналоги цитидина			
			
Cytarabine [57] (лейкемия, лимфома)	Decitabine [58] (лейкемия)	Gemcitabine [57] (рак поджелудочной железы, легких, груди)	Zalcitabine [59, 60] (ВИЧ)
Аналоги уридина			
			
5-Fluorouridine [61–64] (различные виды рака)	Capecitabine [65–67] (лейкемия)	Azidothymidine [68–70] (ВИЧ)	Stavudine [71] (ВИЧ)
Пуриновые аналоги			
			
Dideoxyinosine [72] (ВИЧ)	Vidarabine [73] (вирус герпеса)	Cladribine [74] (гематологические злокачественные опухоли)	Fludarabine [75] (гематологические злокачественные опухоли)
Другие аналоги			
			
Acyclovir [76, 77] (вирус герпеса)	Ganciclovir [78–81] (цитомегаловирусы)	Adefovir [82–85] (вирус гепатита В)	Pentostatin [86,87] (рак)
			
Tenofovir [88] (ВИЧ)	Cidofovir [89, 90] (цитомегаловирусы)		

зидов и нуклеотидов, которые претерпели репозиционирование, т. е. изначально были одобрены как противовирусные агенты, а затем у них были обнаружены перспективные противоопухолевые свойства [49–52]. Наибольшее распространение терапевтические нуклеозиды получили в терапии гематологических злокачественных новообразований. Основным механизмом цитотоксичности нуклеозидных аналогов включает ингибирование важных ферментов нуклеотидного метаболизма и нарушение синтеза нуклеиновых кислот, что приводит к индукции апоптоза. В настоящее время выпускается более 900 препаратов на базе 19 антиметаболитов на основе аналогов нуклеотидов, нуклеозидов и модифицированных аналогов гетероциклических оснований [53].

Подавляющее большинство терапевтических нуклеозидов (ТН), проявляющих противоопухолевую активность, имеют общий метаболический путь: они переносятся через клеточные мембраны посредством специфических рецепторов – переносчиков нуклеозидов [54, 55] – и далее фосфорилируются клеточными киназами в их активные, трифосфатные формы [56].

В табл. 2 представлены основные структуры ТН, на базе которых могут быть созданы тераностики.

В общем случае литературные данные о противоопухолевой активности не могут однозначно определять выбор ТН. Действительно, такие важные параметры, определяющие терапевтический эффект ТН, как способность проникать через клеточные мембраны и эффективность фосфорилирования внутриклеточными нуклеазами, не важны для ТН в составе наноконструкции, поскольку механизм проникновения низкомолекулярного соединения и его конъюгата с наночастицей принципиально различается. Применение в составе конъюгата готовых фосфорилированных форм нивелирует фактор эффективности лимитирующей стадии фосфорилирования того или иного нуклеозидного аналога. Таким образом, на первом этапе конструирования тераностиков решающим фактором становится доступность нуклеозидного аналога, простота его присоединения к базовой наночастице и возможность его вовлечения в реализацию других функций тераностика. В частности, атомы фтора в таких ТН, как 5-фторуридин, трифтортимидин, гемцитабин (2',2'-дифторци-

тидин), можно использовать для неинвазивного контроля за накоплением препарата в опухоли методом МРТ на ядрах  $^{19}\text{F}$  [30, 32]. Хотя большинство аналогов нуклеозидов имеют общий метаболический путь, детали механизмов инактивации опухолевых клеток различными терапевтическими нуклеозидами могут различаться, как в случае сопоставления трифтортимидина и гемцитабина.

Противоопухолевая активность трифтортимидина обусловлена образованием на первой стадии 5-трифторметил-2'-дезоксуридин-5'-монофосфата ( $\text{pdU}^{\text{CF}_3}$ ), ингибитора тимидилатсинтазы, а также последовательным превращением антиметаболита пиримидинового нуклеозида в аналог нуклеозид-5'-трифосфата (см. рис. 5, а) [91].

Как и трифтортимидин, гемцитабин последовательно фосфорилируется дезоксицитидинкиназой до моно- ( $\text{dFdCMP}$ ), ди- ( $\text{dFdCDP}$ ) и трифосфата ( $\text{dFdCTP}$ ). При этом трифосфат гемцитабина может включаться как в ДНК, так и в РНК, блокируя их дальнейший синтез.  $\text{dFdCDP}$  ингибирует рибонуклеотидредуктазу, что приводит к снижению уровня дезоксинуклеотидов ( $\text{dCDP}$ ,  $\text{dCTP}$ ) и тем самым повышает вероятность встраивания модифицированных нуклеотидов ( $\text{dFdCTP}$ ) в ДНК.  $\text{dFdCMP}$  может подвергаться дезаминированию до монофосфата  $\text{dFdU}$  ( $\text{dFdUMP}$ ), который выступает в роли ингибитора тимидилатсинтазы и также может быть фосфорилирован непосредственно (скорее всего, тимидинкиназой ТК 2) до  $\text{dFdUMP}$  (см. рис. 5, б) [92].

Таким образом, при прочих равных условиях гемцитабин вовлечен в большее число метаболических путей и потенциально будет обладать большей противоопухолевой активностью.

Возможность доставки фосфорилированной формы нуклеозидов в опухолевые клетки с помощью наноконструкций на основе НДК впервые была показана в работе [93]. Ее авторы использовали коммерческие НДК диаметром 20 нм, модифицированные по поверхности алифатическими аминогруппами. Часть аминогрупп была трансформирована в азидогруппы, по которым с использованием реакции медь-катализируемого алкин-азидоциклоприсоединения вводились производные дезоксиуридина, содержащего остаток флуоресцеина (рис. 6). С использованием конфокальной



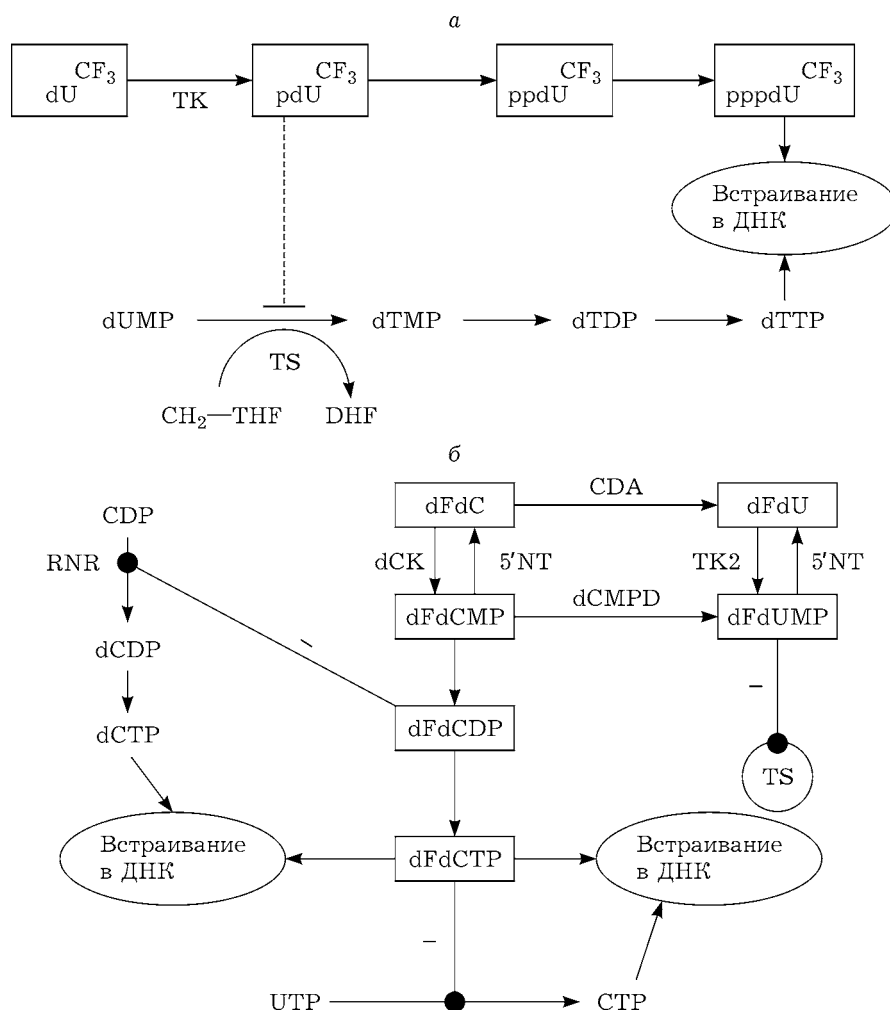


Рис. 5. Схемы процессов превращения трифтортимидина ( $dU^{CF_3}$ ) с образованием антиметаболитов пиримидиниевого компонента ДНК (а) и гемцитабина ( $dFdC$ ) (б). ТК – тимидилаткиназа; TS – тимидилатсинтаза; THF – тетрагидрофолат; DHF – дигидрофолат, CDA – цитидин деаминаза; dCDP – дезоксицитидиндифосфат; dCK – дезоксицитидинкиназа; dCMPD – дезоксицитидинмонофосфат-деаминаза; dCTP – дезоксицитидинтрифосфат; dFdCDP – дифосфат  $dFdC$ ; dFdCMP – монофосфат  $dFdC$ ; dFdCTP – трифосфат  $dFdC$ ; dFdU – 2',2'-дифтор-2',2'-дезоксинуридин; dFdUMP – монофосфат  $dFdU$ ; RNR – рибонуклеотидредуктаза.

флуоресцентной микроскопии авторы [93] показали, что наноконструкции способны проникать в клетки, а модифицированный трифосфат сохраняет способность встраиваться в ДНК.

В последующих работах [42, 94], используя аналогичный подход, были получены тераносттики, содержащие такие терапевтические нуклеозиды, как азидотимидин, дидезоксиуридин, зальцитабин (дидезоксицитидин) и ламивудин. Показано, что они обладают значительно более высокой противоопухолевой активностью

по сравнению с исходными терапевтическими нуклеозидами, взятыми в эквивалентном количестве. В работе [42] флуоресцентный краситель вводили как по незадействованным первичным аминогруппам на поверхности НДК, так и непосредственно в терапевтический нуклеозид. Такой подход позволяет отслеживать проникновение наноконструкций в опухолевые клетки и отщепление фосфорилированной формы терапевтического нуклеозида от наночастицы во внутриклеточной среде.

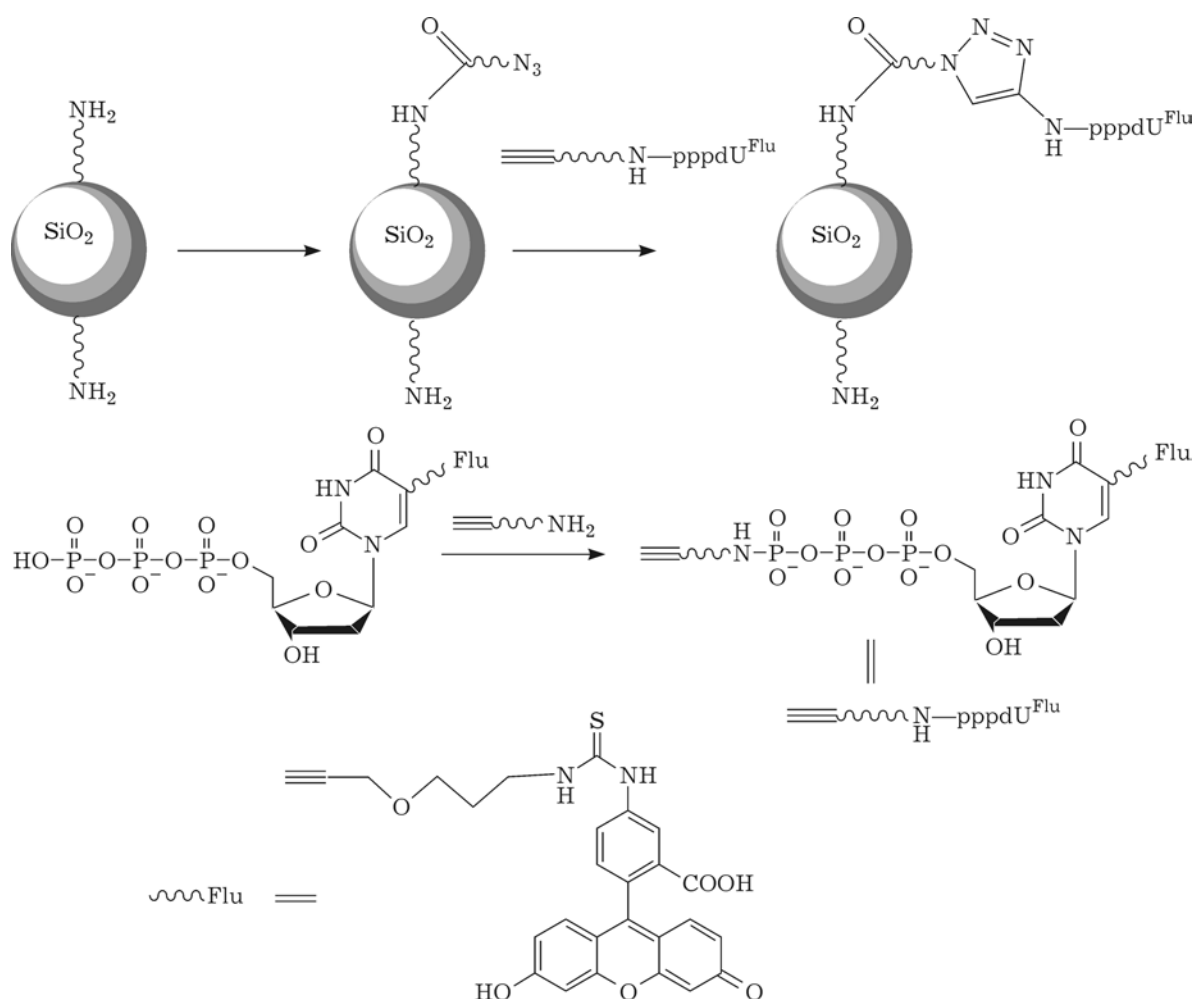


Рис. 6. Общая схема синтеза тераностиков на основе наночастиц диоксида кремния и фосфорилированных форм терапевтических нуклеозидов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеются все предпосылки для создания в обозримой перспективе высокоэффективных тераностиков на основе модифицированных наночастиц кремния для терапии и диагностики онкологических заболеваний. Разработаны основные методы модификации поверхности, позволяющие вводить визуализирующие метки и терапевтические агенты. Показано, что кремниевые наночастицы определенного размера и формы обеспечивают накопление наноконструкций в опухолевых тканях, достаточное для эффективной терапии и картирования опухоли без введения дополнительных опухоль-ориентирующих лигандов. В то же время использование достижений в области построения те-

раностиков на другой основе, в частности применение фторсодержащих терапевтических нуклеозидов не только в качестве терапевтического агента, но и как метки для МРТ на ядрах  $^{19}\text{F}$ , открывает перспективы для создания тераностиков, максимально удовлетворяющих нужды медицины.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-04-00847).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Yang Z., He W., Zheng H., Wei J., Liu P., Zhu W., Lin L., Zhang L., Yi C., Xu Z., Ren J. // *Biomaterials*. 2018. Vol. 161. P. 1–10.
- 2 Чубаров А. С., Ahmad S., Сильников В. Н., Годовикова Т. С. // *Химия уст. разв.* 2016. Т. 24, № 5. С. 585–595.
- 3 Kim I.-Y., Joachim E., Choi H., Kim K. // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biol. Med.* 2015. Vol. 11. P. 1407–1416.

- 4 Murugadoss S., Lison D., Godderis L., Brule S. van den, Mast J., Brassinne F., Sebaihi N., Hoet P.H. // *Arch. Toxicol.* 2017. Vol. 91(9). P. 2967–3010.
- 5 Tamba B. I., Dondas A., Leon M., Neagu A. N., Dodi G., Stefanescu C., Tijani A. // *Europ. J. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 71. P. 46–55.
- 6 Rigby S. P., Fairhead M., van der Walle C. F. // *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14. P. 1821–1831.
- 7 Slowing I. L., Vivero-Escoto J. L., Wu C. W., Lin V. S. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008. Vol. 60. P. 1278–1288.
- 8 Vallet-Regí M., Balas F., Arcos D. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2007. Vol. 46. P. 7548–7558.
- 9 Baeza A., Colilla M., Vallet-Regí M. // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2015. Vol. 12. P. 319–337.
- 10 Mekaru H., Lu J., Tamanoi F. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015. Vol. 95. P. 40–49.
- 11 Tang L., Cheng J. // *Nano Today.* 2013. Vol. 8. P. 290–312.
- 12 Baeza A., Vallet-Regí M. // *Curr. Top Med. Chem.* 2015. Vol. 15. P. 2306–2315.
- 13 Chow E. K., Ho D. // *Sci. Transl. Med.* 2013. Vol. 5. P. 216rv4.
- 14 Fang J., Nakamura H., Maeda H. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2011. Vol. 63. P. 136–151.
- 15 Geng Y., Dalhaimer P., Cai S., Tsai R., Tewari M., Minko T., Discher D. E. // *Nat. Nanotechnol.* 2007. Vol. 2. P. 249–255.
- 16 Chauhan V. P., Popović Z., Chen O., Cui J., Fukumura D., Bawendi M. G., Jain R. K. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2011. Vol. 50. P. 11417–11420.
- 17 Stober W., Fink A., Bohn E. // *J. Colloid Interface Sci.* 1968. Vol. 26. P. 62–69.
- 18 Tang L., Gabrielson N. P., Uckun F. M., Fan T. M., Cheng J. // *Mol. Pharm.* 2013. Vol. 10. P. 883–892.
- 19 Tang L., Yang X., Yin Q., Cai K., Wang H., Chaudhury I., Yao C., Zhou Q., Kwon M., Hartman J. A., Dobrucki I. T., Dobrucki L. W., Borst L. B., Lezmi S., Helferich W. G., Ferguson A. L., Fan T. M., Cheng J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. Vol. 111. P. 15 344–15 349.
- 20 Tang L., Fan T. M., Borst L. B., Cheng J. // *ACS Nano.* 2012. Vol. 6. P. 3954–3966.
- 21 Lee C. H., Park S. H., Chung W., Kim J. Y., Kim S. Y. // *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects.* 2011. Vol. 384 P. 318–322.
- 22 Nakamura M., Ishimura K. // *Langmuir.* 2008 Vol. 24. P. 12228–12234.
- 23 Li W., Xu Y., Zhou Y., Ma W., Wang S., Dai Y. // *Nanoscale Res. Lett.* 2012. Vol. 7. P. 485–492.
- 24 Wu L., Glebe U., Böker A. // *Macromol. Rapid Commun.* 2017. Vol. 38. P. 1600475.
- 25 Park T. J., Seo J. A., Ahn S. H., Kim J. H., Kang S. W. // *J. Indust. Engin. Chem.* 2010. Vol. 16. P. 517–522.
- 26 Qiao B., Liang Y., Wang T.-J., Jiang Y. // *Appl. Surf. Sci.* 2016. Vol. 364. P. 103–109.
- 27 Ebrahimi F., Farazi R., Karimi E.Z., Beygi H. // *Adv. Powder Technol.* 2017. Vol. 28. P. 932–937.
- 28 Mugica L. C., Rodríguez-Molina B., Ramos S., Kozina A. // *Colloids Surf., A.* 2016. Vol. 500. P. 79–87.
- 29 Janib S. M., Moses A. S., MacKay J. A. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2010. Vol. 62. P. 1052–1063.
- 30 Godovikova T. S., Lisitskiy V. A., Antonova N. M., Popova T. V., Zakharova O. D., Chubarov A. S., Koptuyug I. V., Sagdeev R. Z., Kaptein R., Akulov A. E., Kaledin V., Nikolin V. P., Baiborodin S. I., Koroleva L. S., Silnikov V. N. // *Bioconjugate. Chem.* 2013. Vol. 15. P. 780–795.
- 31 Goswami L. N., Khan A. A., Jalisatgi S. S., Hawthorne M. F. // *Chem. Commun.* 2014. Vol. 50. P. 5793–5795.
- 32 Lisitskiy V. A., Khan H., Popova T. V., Chubarov A. S., Zakharova O. D., Akulov A. E., Shevelev O. B., Zavjalov E. L., Koptuyug I. V., Moshkin M. P., Silnikov V. N., Ahmad S., Godovikova T. S. // *Bioorgan. Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 27. P. 3925–3930.
- 33 Porsch C., Zhang Y., Östlund A., Damberg P., Ducani C., Malmström E., Nyström A. M. // *Particle & Particle Systems Characterization.* 2013. Vol. 30. P. 381–390.
- 34 Vu-Quang H., Vinding M. S., Nielsen T., Ullisch M. G., Nielsen N. C., Kjems J. // *Nanomedicine.* 2016. Vol. 12. P. 1873–1884.
- 35 Wang K., He X., Yang X., Shi H. // *Acc. Chem. Res.* 2013. Vol. 46. P. 1367–1376.
- 36 Rampazzo E., Prodi L., Petrizza L., Zaccheroni N. // *Top Curr. Chem.* 2016. Vol. 370. P. 1–28.
- 37 Kumar R., Roy I., Ohulchanskyy T. Y., Goswami L. N., Bonoiu A. C., Bergey E. J., Tramosch K. M., Maitra A., Prasad P. N. // *ACS Nano.* 2008. Vol. 2. P. 449–456.
- 38 Helle M., Rampazzo E., Monchanin M., Marchal F., Guillemin F., Bonacchi S., Salis F., Prodi L., Bezdetnaya L. // *ACS Nano.* 2013. Vol. 7. P. 8645–8657.
- 39 Loudet A., Burgess K. // *Chem. Rev.* 2007. Vol. 107. P. 4891–4932.
- 40 Koren E., Torchilin V. P. // *IUBMB Life.* 2011. Vol. 63. P. 586–595.
- 41 Chen Y., Chen H., Shi J. // *Expert Opin Drug Deliv.* 2014. Vol. 11. P. 917–930.
- 42 Ren W. X., Han J., Uhm S., Jang Y. J., Kang C., Kim J.-H., Kim J. S. // *Chem Commun.* 2015. Vol. 51. P. 10403–10418.
- 43 Popova T. V., Khan H., Chubarov A. S., Lisitskiy V. A., Antonova N. M., Akulov A. E., Shevelev O. B., Zavjalov E. L., Silnikov V. N., Ahmad S., Godovikova T. S. // *Bioorgan. Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 28. P. 260–264.
- 44 Hu Z., Tan J., Lai Z., Zheng R., Zhong J., Wang Y., Li X., Yang N., Li J., Yang W., Huang Y., Zhao Y., Lu X. // *Nanoscale Res Lett.* 2017. Vol. 12. DOI 10.1186/s11671-017-1890-6.
- 45 Tan J., Yang N., Hu Z., Su J., Zhong J., Yang Y., Yu Y., Zhu J., Xue D., Huang Y. // *Nanoscale Res. Lett.* 2016. Vol. 11. DOI: 10.1186/s11671-016-1512-8.
- 46 Tang L., Yang X., Dobrucki L. W., Chaudhury I., Yin Q., Yao C., Lezmi S., Helferich W. G., Fan T. M., Cheng J. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2012. Vol. 14. P. 12721–12726.
- 47 Gao M., Yu F., Lv C., Choo J., Chen L. // *Chem. Soc. Rev.* 2017. Vol. 46. P. 2237–2271.
- 48 Vasilyeva S. V., Levina A. S., Li-Zhulanov N. S., Natalia V. S., Repkova M. N., Zarytova V. F., Mazurkova N. A., Silnikov V. N. // *Bioorgan. Med. Chem.* 2015. Vol. 23. P. 2168–2175.
- 49 Holý A., Votruba I., Merta A., Cerný J., Veselý J., Vlach J., Sedivá K., Rosenberg I., Otmar M., Hrebabecký H., Trávníček M., Vonka V., Snoeck R., De Clercq E. // *Antiviral Res.* 1990. Vol. 13. P. 295–311.
- 50 Tsai C. Y., Ray A. S., Tumas D. B., Keating M. J., Reiser H., Plunkett W. // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15. P. 3760–3769.
- 51 Suzuki N., Nakagawa F., Nukatsuka M., Fukushima M. // *Exp. Ther. Med.* 2011. Vol. 2. P. 393–397.
- 52 Temmink O. H., Bijnsdorp I. V., Prins H. J., Losekoot N., Adema A. D., Smid K., Honeywell R. J., Ylstra B., Eijk P. P., Fukushima M., Peters G. J. // *Mol. Cancer Ther.* 2010. Vol. 9. P. 1047–1057.
- 53 URL: [https://www.rlsnet.ru/fg\\_index\\_id\\_270.htm](https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_270.htm)
- 54 Pastor-Anglada M., Cano-Soldado P., Molina-Arcas M., Lostao M. P., Larrayoz I., Martínez-Picado J., Casado F. J. // *Virus Res.* 2005. Vol. 107. P. 151–164.

- 55 Cano-Soldado P., Pastor-Anglada M. // *Med. Res. Rev.* 2012. Vol. 32. P. 428–457.
- 56 Galmarini C. M., Mackey J. R., Dumontet C. // *Lancet Oncol.* 2002. Vol. 3. P. 415–424.
- 57 Rompay A. R. van, Johansson M., Karlsson A. // *Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 100. P. 119–139.
- 58 Malik P., Cashen A. F. // *Cancer Management and Res.* 2014. Vol. 6. P. 53–61.
- 59 Bender A. R., von Briesen H., Kreuter J., Duncan I. B., Rubsamens-Waigmann H. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996. Vol. 40. P. 1467–1471.
- 60 Bender A., Schfer V., Steffan A. M., Royer C., Kreuter J., Rubsamens-Waigmann H., von Briesen H. // *Res. Virol.* 1994. Vol. 145. P. 215–220.
- 61 Arbos P., Arango M. A., Campanero M. A., Irache J. M. // *Int. J. Pharm.* 2002. Vol. 242. P. 129–136.
- 62 Arbos P., Campanero M. A., Arango M. A., Renedo M. J., Irache J. M. // *J. Control. Rel.* 2003. Vol. 89. P. 19–30.
- 63 Arbos P., Campanero M. A., Irache J. M. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2002. Vol. 28. P. 857–866.
- 64 Arbos P., Campanero M. A., Arango M. A., Irache J. M. // *J. Control. Rel.* 2004. Vol. 96. P. 55–65.
- 65 Keating M. J., O'Brien S., Kantarjian H., Robertson L. B., Koller C., Beran M., Estey E. // *Leuk Lymphoma.* 1993. S. 10. P. 139–145.
- 66 Galmarini C. M., Mackey J. R., Dumontet C. // *Leukemia.* 2001. Vol. 15. P. 875–890.
- 67 Galmarini C. M., Mackey J. R., Dumontet C. // *Lancet Oncol.* 2002. Vol. 3. P. 415–424.
- 68 Lobenberg R., Kreuter J. // *AIDS. Res. Hum Retroviruses.* 1996. Vol. 12. P. 1709–1715.
- 69 Lobenberg R., Araujo L., von Briesen H., Rodgers E., Kreuter J. // *J. Control. Rel.* 1998. Vol. 50. P. 21–30.
- 70 Lobenberg R., Maas J., Kreuter J. // *J. Drug Target.* 1998. Vol. 5. P. 171–179.
- 71 Kuo Y. C. // *Int. J. Pharm.* 2005. Vol. 290. P. 161–172.
- 72 *Analogue-Based Drug Discovery* / J. Fischer, C. R. Ganellin (Eds.). Weinheim: John Wiley & Sons, 2006. P. 505.
- 73 Guise V., Drouin J. Y., Benoit J., Mahuteau J., Dumont P., Couvreur P. // *Pharm. Res.* 1990. Vol. 7. P. 736–741.
- 74 Leist T. P., Weissert R. // *Clinical Neuropharmacology.* 2011. Vol. 34. P. 28–35.
- 75 Rai K. R., Peterson B. L., Appeldrick F. R., Kolitz J., Elias L., Shepard L., Hines J., Threutte G., Larson R. A., Cheson B. D., Schiffer C. A. // *The New England J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 1750–1757.
- 76 Fresta M., Fontana G., Bucolo C., Cavallaro G., Giammona G., Puglisi G. // *J. Pharm. Sci.* 2001. Vol. 90. P. 288–297.
- 77 Giannavola C., Bucolo C., Maltese A., Paolino D., Vandelli M. A., Puglisi G., Lee V. H., Fresta M. // *Pharm. Res.* 2003. Vol. 20. P. 584–590.
- 78 Irache J. M., Merodio M., Arnedo A., Camapanero M. A., Mirshahi M., Espuelas S. // *Mini. Rev. Med. Chem.* 2005. Vol. 5. P. 293–305.
- 79 Merodio M., Campanero M. A., Mirshahi T., Mirshahi M., Irache J. M. // *J. Chromatogr.* 2000. A. 870. 159–167.
- 80 Merodio M., Arnedo A., Renedo M. J., Irache J. M. // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2001. Vol. 12. P. 251–259.
- 81 Merodio M., Irache J. M., Valamanesh F., Mirshahi M. // *Biomaterials.* 2002. Vol. 23. P. 1587–1594.
- 82 Marcellin P., Chang T. T., Lim S. G., Tong M. J., Sievert W., Shiffman M. L., Jeffers L., Goodman Z., Wulfsohn M. S., Xiong S., Fry J., Brosgart C. L. // *The New England J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 808–816.
- 83 Manolakopoulos S., Bethanis S., Koutsounas S., Goulis J., Vlachogiannakos J., Christias E., Saveriadis A., Pavlidis C., Triantos C., Christidou A., Papatheodoridis G., Karamanolis D., Tzourmakliotis D. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2008. Vol. 27. P. 266–273.
- 84 A Randomized Placebo-Controlled Trial of Adefovirdipivoxil in Advanced HIV Infection: the ADHOC Trial // *HIV Medicine.* 2002. Vol. 3. P. 229–238.
- 85 Fisher E. J., Chaloner K., Cohn D. L., Grant L. B., Alston B., Brosgart C. L., Schmetter B., El-Sadr W. M., Sampson J. // *AIDS (London, England).* 2001. Vol. 15. P. 1695–1700.
- 86 Kay N. E., Geyer S. M., Call T. G., Shanafelt T. D., Zent C. S., Jelinek D. F., Tschumper R., Bone N. D., Deward G. W., Lin T. S., Heerema N. A., Smith L., Grever M. R., Byrd J. C. // *Blood.* 2007. Vol. 109. P. 405–411.
- 87 Sauter C., Lamanna N., Weiss M. A. // *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2008. Vol. 4. P. 1217–1222.
- 88 Okwundu C. I., Uthman O. A., Okoromah C. A. // *Cochrane Database Syst. John Wiley & Sons,* 2012. P. 45.
- 89 Cundy K. C. // *Clinical Pharmacokinetics.* 1999. Vol. 36. P. 127–143.
- 90 *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease* / S. S. Long, L. K. Pickering, C. G. Prober (Eds.). Elsevier Health Sciences, 2012. P. 1502.
- 91 Bijnsdorp I. V., Peters G. J., Temmink O. H., Fukushima M., Kruyt F. A. // *Int. J. Cancer.* 2010. Vol. 126. P. 2457–2468.
- 92 Rizzuto I., Ghazaly E., Peters G. J. // *Pharmacogenomics.* 2017. Vol. 18(9). P. 911–925.
- 93 Vasilyeva S. V., Silnikov V. N., Shatskaya N. V., Levina A. S., Repkova M. N., Zarytova V. F. // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21. P. 703–711.
- 94 Vasilyeva S. V., Grin I. R., Chelobanov B. P., Stetsenko D. A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. Vol. 28. P. 1248–1251.