

О.В. ШЕВЧЕНКО, М.А. МЕДКОВ,
В.И. АПАНАСЕВИЧ, П.А. ЛУКЪЯНОВ

Обзор по контрастным гибридным наноразмерным препаратам на основе тантала, висмута и железа для диагностики и терапии рака

Памяти члена-корреспондента РАН,
доктора химических наук
Валентина Александровича Авраменко
посвящается

Обсуждаются основные проблемы диагностики и терапии онкопатологий, применение нанотехнологий в современной медицине. В качестве альтернативы токсичным низкоэффективным лекарственным средствам рассматриваются наноразмерные препараты на основе тяжелых металлов. Подобные структуры могут быть использованы в качестве рентгеноконтрастных и радиомодифицирующих средств.

Ключевые слова: наночастицы, онкология, рентгеноконтрастность, радиомодификация, токсичность, биосовместимость.

Review on contrast hybrid nanoscale formulations based on tantalum, bismuth and iron for the diagnosis and treatment of cancer. O.V. SHEVCHENKO^{1,2,3}, M.A. MEDKOV², V.I. APANASEVICH⁴, P.A. LUKYANOV¹ (¹G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, ²Institute of Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, ³Far Eastern Federal University, Vladivostok, ⁴Pacific State Medical University, Vladivostok).

The main problems of the diagnosis and therapy of oncopathologies and the possibility of using nanotechnology in modern medicine are discussed. Nanosized preparations based on heavy metals are considered as alternatives to toxic low-efficiency drugs. Such structures can be used as radiopaque and radio-modifying agents.

Key words: nanoparticles, oncology, radiopacity, radiomodification, toxicity, biocompatibility.

Рак – смертельное заболевание, серьезно влияющее на качество жизни пациентов и их семей. Понимание его этиологии и патологии привело к прогрессу в диагностике и лечении опухолей и заметному снижению смертности. Современные методы позволяют диагностировать новообразование на ранних стадиях и проводить эффективную терапию.

*ШЕВЧЕНКО Ольга Вячеславовна – аспирант (Дальневосточный федеральный университет, Владивосток), младший научный сотрудник (Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток), ведущий инженер Инженерно-технологического центра (Институт химии ДВО РАН, Владивосток), МЕДКОВ Михаил Азарьевич – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией (Институт химии ДВО РАН, Владивосток), АПАНАСЕВИЧ Владимир Иосифович – доктор медицинских наук, профессор (Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток), ЛУКЪЯНОВ Павел Александрович – доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий отделом (Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток). *E-mail: tarakovaolga@gmail.com

Работа выполнена при поддержке Президиума ДВО РАН (грант 18-3-042).

В настоящее время для визуализации процессов, протекающих при лечении онкологических заболеваний, используются рентгеноконтрастные нанопрепараты. Несмотря на огромную значимость, физическая химия соединений, применяемых в качестве рентгеноконтрастных веществ (РКВ), разработана недостаточно. Используются рентгенопозитивные препараты, содержащие йод или барий и обладающие рядом побочных эффектов, и рентгенонегативные вещества, такие как воздух, закись азота, углекислый газ. Изучается пригодность в качестве РКВ также тантала, висмута, стронция, брома, фтора и др. [2, 12]. С повышенным вниманием исследуется область наноматериалов и нанотехнологий, открывающая новые перспективы перед онкологической практикой.

Основная сложность, возникающая при лечении, – побочные токсичные эффекты. Наиболее широко применяемые РКВ имеют в составе йод, и использование их для контрастирования органов при внутривенном введении сопряжено с рядом необратимых негативных явлений. Отмечено токсичное действие йодсодержащих контрастов на клетки крови, почек, печени и щитовидной железы. В то же время такие рентгеноконтрастные препараты не могут быть зафиксированы на необходимое время в интересующей области из-за физиологических процессов, обусловленных током крови, лимфы и сократительной способностью органов. В связи с вышесказанным особый интерес проявляется к созданию магнитоуправляемых нетоксичных рентгеноконтрастных средств, например на основе элементов с большой атомной массой.

Поиск эффективных и безопасных препаратов в первую очередь на основе РКВ с позитивным контрастом, содержащих атомы тяжелых химических элементов, обусловлен тем, что чем больше атомный номер элемента, тем сильнее поглощение рентгеновского излучения. Это связано с быстрым развитием компьютерной томографии (КТ), предполагающей использование рентгеновского излучения большей мощности (от 50 до 150 кэВ), чем для средств при обычной рентгенографии: например, йод- и барийсодержащие препараты имеют границу К-поглощения 30–40 кэВ, тогда как тантал – 67,4 кэВ.

Помимо рентгеноконтрастности, подобные соединения проявляют и радиомодифицирующие свойства, что крайне актуально при онкотерапии. Это вызвано парадоксом лучевой терапии: максимальной проникающей способностью в тканях обладают фотоны с высокой (более 1 МэВ) энергией, в то время как максимальным повреждающим воздействием – фотоны с энергией в интервале от 20 до 200 кэВ, возникающие, как правило, вследствие Комpton-эффекта и рождения электрон-позитронных пар [3, 6]. Вероятность взаимодействия высокоэнергетических гамма-квантов с биологическим материалом прямо пропорциональна массе атомов, входящих в состав облучаемых тканей. Эта закономерность легла в основу радиомодифицирующей терапии онкозаболеваний. В качестве агентов для нее могут выступать контрастные вещества, содержащие атомы йода, золота, платины, висмута, тантала, а также редкоземельных элементов [4, 6, 7].

Ниже представлена информация о создании и применении гибридных наноразмерных препаратов на основе тантала, висмута и железа, которые могут являться контрастными и терапевтическими онкологическими агентами.

Тантал. Еще в 60-х годах прошлого века были опубликованы сообщения о возможности использования металлического тантала в качестве РКВ. Однако тогда он не нашел применения в медицине из-за малой видимости на слизистых оболочках, а также способности проникать в альвеолы и длительно там задерживаться. По результатам исследований было установлено, что повысить контрастные свойства и снизить побочные эффекты возможно, если вводить тантал в виде соединений, например, с иттрием. На основании этих предпосылок было создано новое фармакологическое средство «Суспензия иттрия ортотанталата для рентгеноскопии 3 %» [1].

Одно из последних крупных достижений в применении тантала – обнаружение опухолей с помощью его наночастиц методом магнитного резонанса. Такие биоинертные наноразмерные частицы широко применяются в качестве нанозондов для КТ, они показывают хорошую контрастность и не снижают жизнеспособность меченых клеток [9].

При использовании нефункционализированных наночастиц из оксида тантала почечный клиренс снижает эффективность медицинской визуализации. Преодолеть это возможно посредством, во-первых, функционализации частиц, улучшающей адресную доставку, а во-вторых, продления периода их циркуляции, чему способствует, например, их синтез методом микроэмульсии. Кроме того, данный метод позволяет получать гибридные наночастицы, комбинирующие в своем составе различные контрастные материалы для мультимодальной визуализации. Были созданы нанопрепараты на основе оксида тантала двойной модальности: КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Частицы имеют ядро из оксида железа и оболочку из оксида тантала (V), являются биосовместимыми, относительно долго циркулируют в крови. По этой причине их можно использовать при МРТ для обеспечения мягкого тканевого контраста. МРТ часто сочетается с КТ, чтобы отличить оксигенированную область от гипоксической области опухоли. Танталовый компонент в структуре наночастиц позволил провести детальную оценку сосудистой системы, включая опухоль, и было показано, что компонент оксида железа различает оксигенированные и гипоксические области. Это важно, поскольку затруднительно доставлять противораковые препараты в гипоксические регионы с низкой перфузией [9].

Висмут. Висмутсодержащие соединения обладают подсушивающими, вяжущими и антисептическими свойствами, снижают токсический эффект, возникающий при проведении противораковой терапии. Соли висмута, используемые в медицине, слабо растворимы в воде, вследствие чего применяются в виде коллоидных растворов. Несмотря на то что препараты висмута проявляют умеренную токсичность, длительный прием или использование больших концентраций может вызывать осложнения для здоровья. Токсическая и летальная дозы этого элемента для человека не определены; опасным считают диапазон доз от 1 до 1,5 г в день. При отравлении этим металлом поражаются слизистые оболочки, почки, кожа, печень и центральная нервная система. Хроническое отравление висмутом приводит к изменению липидного, белкового и углеводного обмена в организме, снижению содержания гемоглобина в крови и другим нарушениям. При внутривенном введении опасной является доза около 1 мг на 1 кг живого веса. Разумеется, влияние висмутсодержащего препарата зависит от скорости его введения, а также общего состояния организма [19].

Предлагается использовать в качестве РКВ салицилат висмута в цементах. Отмечено, что он оказывает замедляющее действие на скорость схватывания цемента и снижает вязкость цементной пасты, что повышает ее пригодность к инъекции. Результаты показывают, что состав обладает хорошей рентгеноконтрастностью *in vitro*, высокой инъекцируемостью и мощным антисептическим действием. Полученные цементные пасты можно вводить через иглу шприца с внутренним диаметром 2 мм, препарат при этом не расслаивается благодаря введению в него пластификатора – полиэтиленгликоля [2].

Развитие нанотехнологий позволяет получать более современные препараты. Методом лазерной абляции в воде были изготовлены и с использованием различных физических методов охарактеризованы наночастицы висмута: сферическая форма, средний диаметр около 25 нм. Биосовместимый раствор этих наночастиц с концентрацией 0,8 мг/мл можно вводить в живые системы для изучения их распределения в разных органах. Результаты показали, что наночастицы висмута могут быть использованы в качестве высококонтрастной среды для получения изображений высокого разрешения в биологических системах, а также в качестве мишени для воздействия ионизирующего излучения во время радиотерапии или видимого света при гипертермии [19].

В 2016 г. получено первое доказательство радиосенсибилизации наночастицами оксида висмута высокорезистентных раковых клеток (глиосаркома 9L), причем как мегавольтным, так и киловольтным рентгеновским излучением. На эти клетки *in vitro* воздействовали наночастицами в концентрации 50 мкг/мл, затем их подвергали облучению при 125 кВ и 10 мВ. Коэффициенты усиления радиосенсибилизации были соответственно 1,48 и 1,25 [17].

Железо. В конце XVIII в. исследователи установили возможное влияние низкочастотных импульсов магнитных полей на изменения в биологических тканях и, как следствие, осуществимость основанных на этом методов лечения. Начиная с середины прошлого века появились научные работы, которые объясняли механизмы влияния магнитного поля на живую клетку. Было доказано, что под его действием изменяется проницаемость клеточной мембраны, при этом улучшается обмен веществ во внутриклеточной и межтканевой среде. Подбирая параметры магнитного поля, можно управлять режимом работы мембраны, а следовательно, и влиять на клетку в целом. Для придания препарату магнитных свойств в состав вводят магнитный материал малых размеров, чаще всего это ферро- и ферромагнетики [10].

На сегодняшний день среди областей применения магнитных материалов непосредственно в медицине выделяют: магнитоуправляемое контрастирование в ангиографии, искусственное тромбирование пораженных органов с целью хирургического удаления их, а также артериальных аневризм, активный транспорт лекарственных веществ к органу-мишени и создание в нем «лекарственного депо», исследование скорости и микроциркуляции кровотока, высокоградиентную магнитную сепарацию форменных элементов крови. Результаты воздействия магнитного поля на организм человека могут быть объединены в 6 основных терапевтических групп и эффектов, среди которых: болеутоляющие, мышечно-расслабляющие, противоотечные, сосудорасширяющие, детоксикационные, регенерирующие [13].

С 2018 г. российскими учеными ведется разработка магнитоуправляемого препарата для расщепления тромбов, что является актуальной задачей [11]. Это связано с тем, что около 60 % смертей в России приходится на инфаркт и инсульт – тромбоэмболические состояния, связанные с закупоркой сосудов. Несмотря на экстренное проведение тромболитика, эффект от этой процедуры достигается только в 2 % случаев, так как время на расщепление тромба ограничено 3–4,5 ч после его образования. По истечении этого срока ткани без притока крови погибают. Основой разработанного препарата являются пористый магнетит и заключенная внутри урокиназа, широко используемая в медицине в качестве тромболитика. Эти компоненты уже прошли клинические испытания и являются разрешенными для внутривенного введения. Еще один положительный момент – способность белка внутри композита выполнять свои функции длительное время, поскольку магнетитовый каркас защищает его от различных дезактивирующих веществ, циркулирующих в крови. Поэтому в перспективе новый препарат можно будет в малых дозах вводить внутрь для терапевтического очищения сосудов еще до образования тромбов, т.е. применять профилактически.

Одним из перспективных направлений в медицине является создание магнитоуправляемых лекарственных препаратов с пролонгированным выделением лекарственного вещества непосредственно в зоне поражения организма [14, 17].

В Российской Федерации получен патент* на способ получения суспензии магнитоуправляемого лекарственного средства, проявляющего противоопухолевое, антиметастатическое, лучевое гемо- и иммуностимулирующее и эмболизирующее действие. Речь идет о препарате, состоящем из композитных железоуглеродных частиц, способных включать внутрь себя различные противоопухолевые препараты на основании адсорбции. Установлено, что железоуглеродные композиты приобретают радиоактивные свойства при облучении. Такое изобретение обеспечивает простоту получения лекарственного средства и высокую эффективность лечения опухолей.

*Пат. 2143266 Российская Федерация, МПК6 А61К 33/26. Магнитоуправляемый носитель, способ его получения, способ получения суспензии магнитоуправляемого лекарственного средства, способ лечения, противоопухолевое, антиметастатическое, химиотерапевтическое, лучевое гемо- и иммуностимулирующее и эмболизирующее средство / Волконский В.А. – № 97103863/14; заявл. 21.03.1997; опубл. 27.12.1999. – <https://ru-patent.info/21/40-44/2143266.html> (дата обращения: 29.12.2019).

Наночастицы на основе железа и его соединений являются очень перспективным материалом для диагностики и терапии рака, поскольку могут выступать как контрастные агенты, доставщики лекарственных средств, наноконтейнеры, они также пригодны для различного рода поверхностной функционализации. В литературе представлено изобилие актуальной информации касательно приложений подобных частиц в области онкотерапии. Некоторые примеры представлены в таблице.

Наночастицы железа в различных структурах для терапии рака [15]

Структура	Результат воздействия, область применения	Источник
Конъюгат НЧ с метотриксатом и хлороксином	Увеличение цитотоксичности в отношении раковых клеток (проверено <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>)	[18]
Меченые моноклональные антитела C595, конъюгированные со SPIONs	Обнаружение муцина 1, экспрессирующего рак яичников, с помощью МРТ	[15]
SPIONs, покрытые фуллереном	Фотодинамическая, радиочастотная термическая и магнитно-таргетная терапия	[16]
SPIONs с бычьим сывороточным альбумином	Контрастное вещество для диагностики рака поджелудочной железы	[20]
НЧ железа нулевой валентности	Торможение роста раковых клеток головы и шеи	[5]
SPIONs, комбинированные с доцетакселом	Продуцирование SPIONs активных форм кислорода, при комбинации с доцетакселом – ингибирование роста раковых клеток предстательной железы (DU145, PC-3), их апоптоз и аутофагическая гибель	[7, 8]
IONPs, комбинированные с соламаргином	Ингибирование роста раковых клеток поджелудочной железы посредством постепенного, в течение длительного периода времени высвобождения соламаргина, вызывающего апоптоз и остановку клеточного цикла. Усиление эффекта соламаргина конъюгатом с оксидом железа	[21]

Примечание. НЧ – наночастицы, IONPs (iron oxide nanoparticles) – наночастицы оксида железа, SPIONs (superparamagnetic iron oxide nanoparticles) – суперпарамагнитные наночастицы оксида железа.

Заключение

3 года назад в Дальневосточном отделении РАН инициированы исследования в области синтеза нанопрепаратов – как диагностических, так и терапевтических агентов в области онкологии. Была организована рабочая группа из сотрудников институтов ДВО РАН и Дальневосточного федерального и Тихоокеанского государственного медицинского университетов. Идейные вдохновители проекта – В.А. Авраменко (ИХ ДВО РАН), В.И. Апанасевич (ТГМУ), М.А. Медков (ИХ ДВО РАН) и П.А. Лукьянов (ТИБОХ ДВО РАН).

Разрабатываемые в рамках проекта препараты представляют собой наночастицы: 1) на основе оксида железа с оболочкой из оксида тантала, имеющие отрицательный заряд поверхности, что подразумевает внутривенное введение (для усиления действия лучевой терапии и визуализации опухолевых новообразований), 2) на основе оксида железа с оболочкой из оксида тантала, несущие на поверхности положительный заряд (для маркирования области резекции опухоли). Новым направлением деятельности является получение препаратов для фотодинамической терапии глубоких опухолей: проводятся изучение физико-химических характеристик перспективных агентов, биотестирование *in vivo*, *in vitro*. В будущем также планируются исследования в области радиофотодинамической терапии и векторной доставки противоопухолевых лекарств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамашина Е.А., Боковицова Т.Н., Герникова Е.П. Методы идентификации нового рентгеноконтрастного фармакологического средства // *Хим.-фармацевт. ж.* 2008. Т. 42, № 7. С. 48–50.
2. Bonnet C.S., Tóth É. Smart contrast agents for magnetic resonance imaging // *Chimia*. 2016. Vol. 70, iss. 1–2. P. 102–108.
3. Chelkowski S., Bandrauk A.D., Corkum P.B. Photon momentum sharing between an electron and an ion in photoionization: From one-photon (photoelectric effect) to multiphoton absorption // *Phys. Rev. Lett.* 2014. Vol. 113, iss. 26. DOI: 10.1103/PhysRevLett.113.263005.
4. Espinosa A., Di Corato R., Kolosnjaj-Tabi J., Flaud P., Pellegrino T., Wilhelm C. Duality of iron oxide nanoparticles in cancer therapy: amplification of heating efficiency by magnetic hyperthermia and photothermal bimodal treatment // *ACS Nano*. 2016. Vol. 10. P. 2436–2446.
5. Huang K.-J., Wu S.-R., Shieh D.-B. Zero-valent iron nanoparticles inhibited head and neck cancer cells growth: a pilot evaluation and mechanistic characterization // *Free Radic. Biol. Med.* 2017. Vol. 108, Suppl. 1. P. S39.
6. Kimlin K., Mitchell J., Knight R.T. Effects of iodinated contrast media on radiation therapy dosimetry for pathologies within the thorax // *Radiographer*. 2006. Vol. 53, iss. 2. P. 30–34.
7. Kojima K., Takahashi S., Saito S., Nittami T., Usugi E., Ishii K., Y. Hirokawa, Watanabe M. Magnetic iron oxide nanoparticles induce apoptosis and autophagic cell death in prostate cancer cells treated with docetaxel via ROS generation and NF-KB signaling // *AACR Annual Meeting*. 2018. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-4827.
8. Lee N., Cho H.R., Oh M.H. et al. Multifunctional Fe₃O₄/TaO_x core/shell nanoparticles for simultaneous magnetic resonance imaging and X-ray computed tomography // *J. Amer. Chem. Soc.* 2012. Vol. 134, iss. 25. P. 10309–10312.
9. Li D., Tang X., Pulli B., Lin C., Zhao P., Cheng J., Lv Z., Yuan X., Luo Q., Cai H., Ye M. Theranostic nanoparticles based on bioreducible polyethylenimine-coated iron oxide for reduction-responsive gene delivery and magnetic resonance imaging // *Int. J. Nanomedicine*. 2014. Vol. 9. P. 3347–3361.
10. Pilapong C., Sitthichai S., Thongtem S., Thongtem T. Smart magnetic nanoparticle-aptamer probe for targeted imaging and treatment of hepatocellular carcinoma // *Int. J. Pharm.* 2014. Vol. 473. P. 469–474.
11. Prilepskii A.Y., Fakhardo A.F., Drozdov A.S., Vinogradov V.V., Dudanov I.P., Shtil A.A., Vinogradov V.V. Urokinase-conjugated magnetite nanoparticles as a promising drug delivery system for targeted thrombolysis: synthesis and preclinical evaluation // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2018. Vol. 10, N 43. P. 36764–36775.
12. Pugazhendhi A., Edison T.N.J.I., Karuppusamy I., Kathirvel B. Inorganic nanoparticles: a potential cancer therapy for human welfare // *Int. J. Pharm.* 2018. Vol. 539, iss. 1–2. P. 104–111.
13. Radomska A., Jurasz P., Alonso-Escolano D., Drews M., Morandi M., Malinski T., Radomski M.W. Nanoparticle-induced platelet aggregation and vascular thrombosis // *Brit. J. Pharmacol.* 2005. Vol. 146, iss. 6. P. 882–893.
14. Rajkumar S., Prabakaran M. Multi-functional core-shell Fe₃O₄@Au nanoparticles for cancer diagnosis and therapy // *Colloids Surf. B: Biointerfaces*. 2019. Vol. 174. P. 252–259.
15. Shahbazi-Gahrouei D., Abdolahi M. Detection of MUC1-expressing ovarian cancer by C595 monoclonal antibody-conjugated SPIONs using MR imaging // *The Scientific World Journal*. 2013. DOI: 10.1155/2013/609151.
16. Shi J., Wang L., Gao J., Liu Y., Zhang J., Ma R., Liu R., Zhang Z. A fullerene-based multi-functional nanopatform for cancer theranostic applications // *Biomaterials*. 2014. Vol. 35. P. 5771–5784.
17. Stewart C., Konstantinov K., McKinnon S., Guatelli S., Lerch M., Rosenfeld A., Tehei M., Corde S. First proof of bismuth oxide nanoparticles as efficient radiosensitisers on highly radioresistant cancer cells // *Phys. Med.* 2016. Vol. 32, iss. 11. P. 1444–1452.
18. Sun C., Fang C., Stephen Z., Veiseh O., Hansen S., Lee D., Ellenbogen R.G., Olson J., Zhang M. Tumor-targeted drug delivery and MRI contrast enhancement by chlorotoxin-conjugated iron oxidenanoparticles // *Nanomedicine*. 2008. Vol. 3. P. 495–505.
19. Torrissi L., Silipigni L., Restuccia N., Cuzzocrea S., Cutroneo M., Barrea F., Fazio G., Marco D., Guglielmino S. Laser-generated bismuth nanoparticles for applications in imaging and radiotherapy // *J. Phys. Chem. Solids*. 2018. Vol. 119. P. 62–70.
20. Wang X., Xing X., Zhang B., Liu F., Cheng Y., Shi D. Surface engineered antifouling optomagnetic SPIONs for bimodal targeted imaging of pancreatic cancer cells // *Int. J. Nanomedicine*. 2014. Vol. 9. P. 1601–1615.
21. Xie X., Zhang X., Chen J., Tang X., Wang M., Zhang L., Shen W. Fe₃O₄-solamargine induces apoptosis and inhibits metastasis of pancreatic cancer cells // *Int. J. Oncol.* 2019. Vol. 54, iss. 3. P. 905–915.