

НАНОЧАСТИЦЫ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

Алеся Становая,
научный сотрудник
лаборатории
нанобиотехнологий
Института биофизики
и клеточной инженерии
НАН Беларуси, аспирант;
alesiastanovaya@gmail.com

Мария Терехова,
младший научный
сотрудник лаборатории
нанобиотехнологий
Института биофизики
и клеточной инженерии
НАН Беларуси, аспирант;
maryterekhova@tut.by

Виктор Абашкин,
научный сотрудник
лаборатории
нанобиотехнологий
Института биофизики
и клеточной инженерии
НАН Беларуси;
viktar.abashkin@gmail.com

Мехмет Одабаши,
заведующий кафедрой
химии факультета
искусства и науки
Университета Аксарай
(Турция), доктор
химических наук,
профессор;
modabasi@aksaray.edu.tr

Дмитрий Щербин,
заведующий лабораторией
нанобиотехнологий
Института биофизики
и клеточной инженерии
НАН Беларуси, доктор
биологических наук, доцент;
shcharbin@lab.ibp.org.by

Аннотация. Среди возможностей применения нанотехнологий в биологии и медицине особое место занимает использование наночастиц для адресной доставки лекарственных препаратов и транспорта нуклеиновых кислот в опухолевые клетки. Среди преимуществ такого подхода – уменьшение побочного действия химиотерапевтических препаратов на организм. В данном обзоре приведены краткая характеристика наночастиц, используемых в медицине, механизмы транспортировки лекарств с их помощью, а также представлены исследования в этой области, проводимые в Институте биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси.

Ключевые слова: наночастицы, нанотехнологии, свойства наночастиц, транспорт наночастиц.

Для цитирования: Становая А., Терехова М., Абашкин В., Одабаши М., Щербин Д. Наночастицы в биологии и медицине // Наука и инновации. 2022. №11. С. 78–83. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2022-11-78-83>

Вопросы разработки и использования нанотехнологий в медицине и биологии очень актуальны и широко обсуждаются. Наноматериалы органического и неорганического происхождения уже применяются для уничтожения патогенных микроорганизмов, регенерации поврежденных органов, обеспечения организма необходимыми веществами.

Благодаря своим свойствам, обусловленным размерами, наночастицы незаменимы для решения ряда задач. В первую очередь они могут выступать контейнерами для прицельной доставки лекарств и вакцин к определенным органам и клеткам-мишеням. Это можно осуществлять двумя путями: пассивным направленным транспортом и через «узнавание» патологической ткани. Наночастицы и сами могут проявлять свойства лекарств и обладают при этом очевидными преимуществами: высокой скоростью растворения, повышенной биодоступностью, быстрым терапевтическим эффектом, снижением риска побочных реакций.

Также наноматериалы открывают новые возможности в генной терапии злокачественных новообразований. Эффективность данного метода зависит от способа доставки генетического материала. В качестве вектора могут использоваться частицы, которые выступают в роли нанотранспортеров. Они связываются с терапевтической нуклеиновой кислотой, как правило, электростатически, не только обеспечивая направленную доставку к целевому органу, но и защищая молекулу от разрушительного воздействия внутренней среды организма.

Способность наночастиц выступать носителями для диагностических меток и накапливаться в тканях с определенным окружением, позволяя визуализировать пораженные участки, дает возможность задействовать их при диагностике различных заболеваний. Не исключено, что в ближайшее время применение наночастиц будет существенно расширено благодаря исследованиям и открытиям в данной области.

Виды наночастиц

На сегодняшний день разработано множество наночастиц, находящихся применение в различных областях науки, технологии и повседневной жизни. Те, что используются в биомедицинской отрасли, можно разделить на неорганические и органические (рисунок). Первые включают главным образом наночастицы металлов (например, золота, серебра) или их оксидов (оксида железа, оксида цинка и др.), полупроводниковые (сульфида кадмия, оксида кремния и т.д.), к которым относятся и квантовые точки, а также производные углерода (графен, фуллерены, углеродные нанотрубки). Органические представлены структурами на основе липидов и их про-

изводных (липосомы, липидные наночастицы, мицеллы), а также синтетическими соединениями полимерной природы: линейными (классическими) и ветвящимися (дендримеры, дендроны). Преимущества и недостатки наиболее используемых наноструктур представлены в *таблице*.

Транспорт наночастиц в опухолевые клетки и в организме

Транспорт наночастиц осуществляется в три этапа: сначала они поступают в различные участки опухоли по кровеносным сосудам, затем проходят через их стенки, и в итоге попадают в интерстициальное пространство, достигая опухолевых клеток [14]. Наночастицы крупнее альбумина (~14x3,8 нм) обычно проникают через межэндотелиальные соединения, которые в некоторых опухолях могут достигать нескольких микрометров [14]. Эффективность лечения рака во многом зависит от адресной доставки



Рисунок. Дендримеры (А), полимерные мицеллы (Б), липосомы (В), полимерные наночастицы (Г), мезопористые наночастицы с твердым ядром (Д), ветвящиеся наночастицы золота (Е), мезопористые наночастицы (Ж), функционализированные наночастицы (З), наностержни (И), наночастицы пористого кремнезема (К), наночастицы металлов (Л), углеродные нанотрубки (М)

Источник: [1]

Виды наночастиц	Характеристика	Преимущества	Недостатки
Липосомы [2, 3]	Сферические везикулы, состоящие из двойной липидной мембраны, которая включает в себя амфифильные фосфолипиды	<ul style="list-style-type: none"> Биосовместимость: обычно не вызывают иммунных реакций у больных (амфифильная структура напоминает биологические мембраны) Длительное время циркуляции в кровотоке Легко модифицировать физико-химические свойства путем добавления различных липидов Возможность изменения размера, поверхностного заряда и свойств без дополнительных стадий синтеза 	<ul style="list-style-type: none"> Недостаточная стабильность в крови при циркуляции Проблемы с производством в промышленных масштабах Трудности с поддержанием стерильности Окисление фосфолипидов Ограниченный контроль выпуска
Липидные наночастицы [4, 5]	Сферические структуры, состоящие из двойного (и более) слоя различных липидов	<ul style="list-style-type: none"> Биосовместимость та же, что и для липосом Прекрасно переносят генетический материал, на их основе созданы вакцины против COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Недостатки те же, что у липосом
Дендримеры [2, 6, 7]	Сильно разветвленные трехмерные сферические наночастицы. Строение дендримеров характеризуется наличием ядра, от которого ответвляются дендриты (дендроны), оканчивающиеся функциональными группами	<ul style="list-style-type: none"> Монодисперсность Четко очерченная форма Возможность точно модифицировать каждую генерацию для достижения желаемой формы и химического состава Биоразлагаемость, биосовместимость Высокая растворимость в воде Высокая грузоподъемность, транспортируемые агенты могут быть прикреплены к поверхностным группам и/или инкапсулированы в полостях между ветвями 	<ul style="list-style-type: none"> Токсичность некоторых видов дендримеров Высокая стоимость многостадийного синтеза
Наночастицы металлов [2, 8, 9]	Наночастицы в форме сфер, нанокапсул, стержней и прочих разнообразных конфигураций	<ul style="list-style-type: none"> Металлические наночастицы обладают высокой устойчивостью с течением времени в различных условиях Легкий контроль физико-химических свойств Высокая эффективность Контролируемое высвобождение лекарств 	<ul style="list-style-type: none"> Проблемы с получением однородных частиц по размеру и заряду Трудности в выведении из организма
Мицеллы [2, 10]	Сферические наночастицы, состоящие из амфифильных блок-сополимеров (имеют гидрофобное ядро и гидрофильный внешний слой)	<ul style="list-style-type: none"> Способность транспортировать нерастворимые в воде лекарственные средства Длительное время циркуляции в кровотоке 	<ul style="list-style-type: none"> Недостаточная стабильность в крови при циркуляции Преждевременное высвобождение содержимого
Углеродные нанотрубки [11, 12]	Углеродные частицы в форме трубок, изготовленные из одноатомных листов углерода (графена) Одностенные углеродные нанотрубки состоят из одного слоя графена, многослойные – из нескольких	<ul style="list-style-type: none"> Высокое соотношение длины к ширине Малый вес Высокая механическая прочность Хорошая электро- и теплопроводность Большая площадь поверхности, которая может поглощать или связывать терапевтические частицы Способность проходить через клеточные мембраны и проникать внутрь клетки, не повреждая ее Поглощение в зависимости от длины нанотрубки 	<ul style="list-style-type: none"> Высокотоксичны для разных популяций клеток (аналогично асбесту) Накопление в органах, вызывающее побочные эффекты
Квантовые точки [13]	Полупроводниковые наночастицы размером не более 10 нм, способные к флуоресценции Оптические свойства квантовых точек могут быть модифицированы путем изменения размера и состава ядра, состава оболочки или поверхностных групп	<ul style="list-style-type: none"> Высокая интенсивность и стабильность их флуоресценции Большая площадь поверхности, функционализированная различными соединениями, в том числе: пептидами, белками, ферментами, антителами, нуклеиновыми кислотами, лекарствами Визуализация высокой интенсивности Квантовые точки могут одновременно выполнять визуализирующую и терапевтическую функции, неся лекарство на своей поверхности 	<ul style="list-style-type: none"> Большинство квантовых точек содержат токсичный кадмий

Таблица. Характеристики, преимущества и недостатки различных наноматериалов

лекарственного препарата к опухолевым клеткам, которая может осуществляться пассивным или активным образом [15]. Для таргетной терапии необходимо выполнить три условия: определить оптимальную терапевтическую мишень, найти препарат целенаправленного действия и определить способ его транспортировки [15].

Пассивный транспорт основан на эффекте «enhanced permeability and retention (EPR) effect», проявляющемся в опухолевом окружении [15]. Кровоток и сосудистая морфология влияют на движение соединений по сосудам. Из-за повышенной проницаемости на некоторых участках кровеносных сосудов в опухоли пролиферирующие опухолевые клетки давят на сосуды, что может привести к их коллапсу [14]. Пассивный транспорт заключается в доставке наночастиц через капилляры в межклеточное пространство и клетки путем пассивной диффузии. Эффект EPR лежит в основе таргетной противораковой терапии, он наблюдается при большинстве видов онкозаболеваний, а также при сосудистых опухолях предстательной или поджелудочной желез. Эффект EPR оптимален, когда наночастицы могут избежать любого иммунного ответа и циркулировать в кровотоке длительное время. Их высокие локальные концентрации в очаге опухоли (в 10–50 раз выше, чем в здоровой ткани) могут быть достигнуты в течение 1–2 дней. Чтобы эффективно проникать через кровеносные сосуды, размер наночастиц должен быть <400 нм. Идеальный вариант – 10–100 нм, чтобы избежать почечной фильтрации (>10 нм) и накопления в тканях печени (<100 нм) [15]. Большинство одобренных FDA для клинических испытаний наночастиц используют эффект EPR [16].

Активный транспорт предполагает наличие специфических лигандов (антител, пептидов), прикрепленных к поверхности наночастиц, которые затем связываются со сверхэкспрессированными рецепторами на поверхности целевых клеток. Для клинического применения одобрены только наночастицы с антителами (Зевалин, Милотарг, Онтак, Бексар) [15, 16]. Реакции лиганд – рецептор возможны только в том случае, если два компонента находятся в непосредственной близости (<0,5 нм) [15]. Частые проблемы – высвобождение значительных количеств препарата без стимула или наоборот, наночастицы настолько стабильны, что необходимый для высвобождения лекарственного препарата

стимул слишком велик и может привести к нежелательным последствиям для организма [16]. Активный транспорт использует лиганды, распознаваемые рецепторами или антигенами, которые сверхэкспрессируются на поверхности раковых клеток. С помощью альбумина наночастицы связываются с гликопротеиновыми рецепторами, что облегчает прохождение через эндотелий. В опухолевых клетках рецепторы, связывающие белок VM-40, сверхэкспрессируют наночастицы с альбумином. Это явление, например, применяется в препарате Абрахане 3 для терапии рака молочной железы. Моноклональные антитела могут быть лигандами, направляющими наночастицы к выбранным клеткам. Например, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor receptor) сверхэкспрессируется при многих видах рака: молочной и предстательной желез, яичников, мочевого пузыря, головы, шеи, мелкоклеточном раке легкого, глиобластоме.

Особенности транспорта наночастиц. Чтобы максимизировать эффективность лечения, необходимо, чтобы наночастицы имели оптимальный размер. Более мелкие варианты легче транспортировать, но они поступают во многие здоровые ткани, вызывая побочные реакции. Увеличение их размера обеспечивает селективность и снижает экстравазацию через некоторые поры кровеносных сосудов в опухоль, но при этом снижает диффузию через внеклеточный матрикс опухоли. Для достижения более длительной циркуляции в кровотоке наночастицы покрывают ПЭГ (полиэтиленгликоль) [14]. Катионные наночастицы быстрее выводятся из кровотока, чем анионные, а разновидности с нейтральным зарядом или с низкой плотностью отрицательного заряда циркулируют дольше всего [17, 18]. Большинство наночастиц имеют сферическую форму, но недавние изыскания показывают, что несферические их представители имеют тенденцию дрейфовать к стенкам кровеносных сосудов, в результате чего увеличивается их взаимодействие и потенциальное связывание с эндотелиальными клетками. На роль размера и формы в транспортировке и противоопухолевой эффективности ясно указывают и многочисленные исследования наночастиц золота в противоопухолевой терапии. Еще одним важным аспектом является деформируемость. Жесткие наночастицы легко фильтруются поджелудочной железой и печенью. Эластичные материалы же дольше остаются в кровотоке [17].

Исследования Центра наномедицины Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси

При лаборатории нанобиотехнологий Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси в 2020 г. организован Центр наномедицины, который широко сотрудничает в области биофизики наночастиц с учеными Лодзьского университета (Польша), Корейского института науки и технологий (Южная Корея), Университета Алькалы (Испания), Университета Тулузы (Франция), Университета имени Я.А. Коменского (Словакия), Аксарайского университета (Турция), Института физиологии имени Орбели (Армения), Казанского университета (Россия), Института биоорганической химии им. Ак. А.С. Садыкова (Узбекистан), Университета Доньхуа (Шанхай, Китай) и др.

Совместно с зарубежными партнерами в рамках гранта EUROPARTNER и проектов ГКНТ и БРФФИ проведен комплекс исследований по возможности применения карбосилановых, полиамидаминных, фосфорсодержащих дендримеров в качестве носителей антираковых миРНК, мимиков и антагонистов микроРНК, блокирующих синтез антиапоптотических белков в клетках опухолей. Выявлены механизмы взаимодействия дендримеров и модифицированных наночастиц золота и серебра с проапоптотическими миРНК. Установлено, что комплексы на основе наночастиц и смеси из трех миРНК эффективно трансфицировались в раковые клетки и вызывали значительное снижение их жизнеспособности. Таким образом, комплексы дендримеров и наночастиц золота и серебра с миРНК могут быть использованы для разработки основ генной терапии злокачественных новообразований и имеют ряд преимуществ по сравнению с препаратами на основе ДНК, поскольку миРНК в принципе не способны встраиваться в ДНК клетки-мишени, в результате чего исключается опасность изменения генома человека при попадании такого препарата в репродуктивные клетки и органы.

В рамках проектов БРФФИ и ГКНТ Республики Беларусь совместно с Лодзьским университетом, Университетом Алькалы и Институтом биоорганической химии НАН Беларуси (лаборатория химии белковых гормонов) установлены особенности взаимодействия дендримеров и дендронизированных золотых наноча-

стиц с белками. Показано, что связывание наночастицы – белок происходит преимущественно на поверхности белковой глобулы и определяется электростатическими взаимодействиями между заряженными группами наночастиц и аминокислотными остатками белка. В зависимости от природы белковой макромолекулы взаимодействие затрагивает вторичную структуру белка, может менять его конформацию и внутримолекулярную динамику. Установлены различия в степени влияния наночастиц на белки в зависимости от уровня жесткости структуры белковой макромолекулы.

В кооперации с Аксарайским университетом в рамках проектов БРФФИ исследована способность наночастиц «наноцветов» к комплексообразованию с биоструктурами. Установлено, что «наноцветы» могут связывать флуоресцентные зонды, белки и нуклеиновые кислоты, что говорит о возможности их применения в химической промышленности в системах гель-фильтрации. В настоящее время проводятся исследования эффективности аминокислотных и пептидных наночастиц для переноса антираковых миРНК в клетки.

Вместе с Корейским институтом науки и технологий и Институтом физико-органической химии НАН Беларуси (лаборатория биоконъюгатов) разрабатываются новые липидные наночастицы на основе натуральных и модифицированных липидов и аполипротеина А1 с целью эффективной доставки противоопухолевых миРНК, направленных против рака печени.

В сотрудничестве со специалистами Казанского университета в рамках проекта БРФФИ исследуются каликсареновые дендримеры в качестве эффективных наноносителей, а с Институтом физиологии имени Орбели, в рамках проекта ГКНТ – совместное действие наночастиц серебра и химиопрепаратов *in vitro* и *in vivo*.

Совместно с узбекскими коллегами (Институт биоорганической химии им. Ак. А.С. Садыкова) в рамках проекта БРФФИ исследуется антираковая активность комплексов циклодекстринов и липосом с растительными экстрактами.

Вместе с Университетом Доньхуа (Шанхай, Китай) начат новый совместный проект ГКНТ-MOST по разработке двух противоопухолевых многофункциональных дендримерных наноконъюгатов, предназначенных для переработки лактата и ингибирования транспортера лактата в раковых клетках.

Вместе с БГУИР (научно-исследовательская лаборатория «Интегрированные микро- и наносистемы») изучается антиоксидантная активность и противоопухолевое действие наночастиц на основе графена, оксида железа и салициловой кислоты.

Заключение

Применение нанотехнологий на практике – одно из активно развиваемых научных направлений. Свойства наночастиц определяются их химической структурой, их разные классы имеют свои сферы использования, а химическая модификация позволяет приспособлять их под конкретные нужды. Разнообразие данных частиц обуславливает их потенциал в самых разных областях, в том числе в медицине, где уже проходят кли-

нические и доклинические испытания липидные наночастицы, мицеллы, дендримеры, нанотрубки и др. Ведутся активные изыскания по задействию наночастиц в диагностике и терапии раковых заболеваний. Использование их в качестве носителей лекарственных средств позволит повысить эффективность и снизить токсичность противоопухолевых препаратов. Наночастицы также нашли широкое применение в генной терапии. Они выполняют роль переносчиков терапевтических нуклеиновых кислот в опухолевые клетки. ■

Работа поддержана Государственным комитетом по науке и технологиям Республики Беларусь и Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований, гранты Б21КОРГ-001, Б21АРМГ-002, Б22УЗБ-003, Б21ТЮБ-001, Б21РМ-045, Б21М-001.

■ **Summary.** Nanotechnology offers unique approaches for studying various biological and medical processes. Nanoparticles have the unique advantages to serve as targeted drug delivery systems and the nucleic acids carriers into human cells. There are several types of nanoparticles used in biology and medicine such as: liposomes, lipid nanoparticles, dendrimers, metal nanoparticles, lipid nanoparticles, carbon nanotubes, and quantum dots. Nanomaterials used in antitumor therapy can act as advanced drug carriers and nucleic acid delivery vehicles into tumor cells; nanomaterials also can reduce the side effects of chemotherapy on the human body. This review provides a brief description of nanoparticles, the mechanisms of their cellular transport, as well as the studies on them in the institute of Biophysics and Cell Engineering of NASB.

■ **Keywords:** nanoparticles, nanotechnology, features, active and passive transport.

■ <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2022-11-78-83>

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. An Overview of the Applications of Nanomaterials and Nanodevices in the Food Industry / M. Shafiq [et al.] // *Foods*. 2020. Vol. 9, №2. P. 148.
2. E. Pérez-Herrero. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy / E. Pérez-Herrero, A. Fernández-Medarde // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015. Vol. 93. P. 52–79.
3. D. M. Moss. Optimizing nanomedicine pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetics modelling / D.M. Moss, M. Siccardi // *Br.J. Pharmacol.* 2014. Vol. 171. №17. P. 3963–3979.
4. E. Samaridou. Lipid nanoparticles for nucleic acid delivery: Current perspectives / E. Samaridou, J. Heyes, P. Lutwyche // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2020. Vol. 154–155. P. 37–63.
5. Chemistry of Lipid Nanoparticles for RNA Delivery / Y. Eygeris [et al.] // *Acc. Chem. Res.* 2022. Vol. 55. №1. P. 2–12.
6. D. A. Tomalia. In quest of a systematic framework for unifying and defining nanoscience / D.A. Tomalia // *J. Nanopart. Res.* 2009. Vol. 11. №6. P. 1251–1310.
7. How to study dendrimers and dendriplexes III. Biodistribution, pharmacokinetics and toxicity *in vivo* / D. Shcharbin [et al.] // *J. Control. Release.* 2014. Vol. 181, №1. P. 40–52.
8. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer / K. Cho [et al.] // *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14. №5. P. 1310–1316.
9. M. Wang. Targeting nanoparticles to cancer / M. Wang, M. Thanou // *Pharmacol. Res.* 2010. Vol. 62. №2. P. 90–99.
10. M. Rippe. Design of soft nanocarriers combining hyaluronic acid with another functional polymer for cancer therapy and other biomedical applications / M. Rippe, V. Cosenza, R. Auzély-Velty // *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11, №7. P. 338.
11. Carbon Nanotubes in Cancer Therapy and Drug Delivery / A. Elhissi [et al.] // *Emerging Nanotechnologies in Dentistry*. 2012. Vol. 2012. P. 347–363.
12. Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance / J.L. Markman [et al.] // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013. Vol. 65. №13–14. P. 1866–1879.
13. Nanomaterials in combating cancer: Therapeutic applications and developments / S. Nazir [et al.] // *Nanomedicine*. 2014. Vol. 10. №1. P. 19–34.
14. R.K. Jain. Delivering nanomedicine to solid tumors / R.K. Jain, T. Stylianopoulos // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 7. №11. P. 653–664.
15. F. Danhier. To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery / F. Danhier, O. Feron, V. Préat // *J. Control. Release.* 2010. Vol. 148. №2. P. 135–146.
16. Drug targeting to tumors: Principles, pitfalls and (pre-) clinical progress / T. Lammers [et al.] // *J. Control. Release.* 2012. Vol. 161. №2. P. 175–187.
17. E. Blanco. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery / E. Blanco, H. Shen, M. Ferrari // *Nat. Biotechnol.* 2015. Vol. 33. №9. P. 941–951.
18. Y.H. Bae. Targeted drug delivery to tumors: Myths, reality and possibility / Y.H. Bae, K. Park // *J. Control. Release.* 2011. Vol. 153. №3. P. 198–205.

Статья поступила в редакцию 27.07.2022 г.