

ПРИМЕНЕНИЕ НАНОСЕЛЕНА В СОСТАВЕ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ

© 2020 г. И. А. Шурыгина^{1,*}, М. Г. Шурыгин¹

¹ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия

*E-mail: shurygina@rambler.ru

Поступила в редакцию 03.06.2020 г.

После доработки 21.09.2020 г.

Принята к публикации 30.10.2020 г.

Представлены перспективы разработки новых систем доставки противоопухолевых средств на основе различных форм наноселена. Обобщены данные об использовании в доклинических условиях наноселена в качестве платформы для адресной доставки основных классов противоопухолевых средств: алкилирующих, антиметаболитов, противоопухолевых антибиотиков, противоопухолевых средств растительного происхождения, лекарственных средств для таргетной терапии. Разработка новых лекарственных средств для терапии рака на основе платформ с применением наноселена стала одной из основных тем в области перспективных систем доставки. Судя по положительным результатам испытаний наночастиц селена как основы систем доставки противоопухолевых агентов в доклинических условиях, наночастицы селена в ближайшем будущем будут играть значительную роль в лечении рака, особенно в эпоху персонализированной медицины, когда пациентам предлагается лечение, основанное на индивидуальном подходе.

DOI: 10.1134/S1992722320060187

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

1. Алкилирующие противоопухолевые средства в системах доставки
2. Антиметаболиты и их применение в наноплатформах
3. Противоопухолевые антибиотики в сочетании с наночастицами селена
4. Противоопухолевые средства растительного происхождения и системы доставки
5. Таргетная терапия с использованием наносистем
6. Другие противоопухолевые средства в сочетании с наночастицами селена
7. Перспективы применения наночастиц селена для доставки различных групп лекарственных соединений

Заключение

ВВЕДЕНИЕ

Противоопухолевая химиотерапия занимает важное место в лечении онкологических заболеваний. Выделяют следующие основные группы противоопухолевых агентов: алкилирующие средства; антиметаболиты; противоопухолевые антибиотики; противоопухолевые гормональные средства и

антагонисты гормонов; противоопухолевые средства (ПС) растительного происхождения; таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты (противоопухолевые моноклональные антитела, ингибиторы протеинкиназ); другие ПС [1].

Принципом действия всех ПС являются подавление деления и гибель опухолевых клеток. Этот результат достигается за счет действия на различные мишени: нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК), ферменты, участвующие в репликации и модификации ДНК, внутриклеточные сигнальные каскады. Суммирующим результатом воздействия становится гибель опухолевой клетки.

К сожалению, все широко распространенные ПС не строго специфичны только для опухолевых клеток, что предопределяет побочные эффекты ПС и ограничивает их применение [2].

С этой точки зрения перспективны разработки новых систем доставки ПС, обладающих высокой избирательностью в отношении опухолевых клеток и снижающих побочные эффекты в отношении здоровых тканей и органов.

Как известно, наносистемы являются перспективными для адресной доставки веществ в клетки [3–7]. Наноматериалы имеют тенденцию накапливаться в раковых клетках в процессе пассивного нацеливания [8] и могут рассматриваться

в качестве “наночитателей” для химиотерапии [9–13]. Разница в рН между нормальными и раковыми клетками также может быть использована для целевой доставки лекарств, чтобы уменьшить побочные эффекты в нормальных клетках, поскольку рН раковых клеток будет намного ниже, чем у нормальных клеток [14].

Хорошо известно, что микроэлемент селен проявляет уникальную активность в предотвращении возникновения рака, а также снижает токсичность лекарств, регулирует функцию щитовидной железы и обеспечивает надлежащее функционирование иммунной системы, тем самым играя важную роль в борьбе с болезнями [15].

Возрастает количество работ, освещающих перспективы применения различных форм наноселена, а также способности наночастиц селена (НЧС) создавать депо в зоне введения [16, 17]. База <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> по запросу “selenium nanoparticles” на 07.04.20 г. отражает 2547 работ, в том числе в сочетании с “drug delivery” – 194 работы. Платформы на основе наноселена могут служить для таргетного нацеливания ПС [18].

Известно, что НЧС обладают превосходной адсорбционной способностью благодаря взаимодействию НЧ с группами белков NH, C=O, COO– и C–N, что делает их перспективными для целевой доставки молекул [18]. А также способны связываться с противоопухолевыми агентами, например 5-фторурацилом, посредством образования связей Se–O и Se–N и физической адсорбции, что приводит к стабильной структуре конъюгатов [12].

Перспективы использования наноплатформ на основе селена обусловлены тем, что НЧС обладают способностью преимущественно проникать в опухолевые клетки [19, 20]. Помимо того, подавляющее большинство исследований свидетельствует о том, что элементарный селен в виде НЧ является для млекопитающих мало токсичным [21] и менее токсичным, чем неорганические или органические соединения селена [22–24].

Применение НЧ решает многие из биофармацевтических и фармакокинетических проблем, связанных с использованием лекарственных средств в различных классах заболеваний. Наночастицы повышают терапевтическую эффективность ионизированных препаратов; улучшают проникновение водорастворимых соединений, белков, пептидов, вакцин, микроРНК, ДНК и других биологических препаратов. Модификация поверхности НЧ целевыми лигандами делает систему доставки лекарств универсальной и позволяет избирательно доставлять их в целевой участок [25–27].

Таким образом, НЧС обладают достаточно низкой токсичностью, высокой биодоступностью и удобными путями введения [24]. Кроме того, НЧС могут поддерживать длительное высвобождение селена [17] и обладают способностью пассивного нацеливания на опухоль [26], тем самым уменьшая распределение селена в нормальных тканях и увеличивая накопление в опухолевых [28], эффект зависит от размера частиц [29]. Это обеспечивает благоприятные условия для прецизионного применения препаратов [30–34].

1. АЛКИЛИРУЮЩИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА В СИСТЕМАХ ДОСТАВКИ

Различные противоопухолевые препараты используются в форме комплексов/конъюгатов с НЧС.

В группе алкилирующих противоопухолевых средств в комбинации с НЧС исследовали использование цисплатина, нарушающего образование меж- и внутрицепочных сшивок в молекуле ДНК.

Цисплатин – препарат первой линии при остеосаркоме. Однако серьезные побочные эффекты ограничивают его применение в клинике. Использование НЧ для совместной доставки цисплатина и Se в синергетической комбинации имеет большие перспективы для лечения остеосаркомы.

Наночастицы карбоната кальция с присадками и липидным покрытием, наполненные цисплатином (CysPt/Se@CaCO₃ НЧ), получали методом обратной микроэмульсии. Наночастицы доставляли цисплатин и Se к опухолевым клеткам в оптимальном синергетическом соотношении 1:1 (моль/моль) как *in vitro*, так и на модели ксенотрансплантата остеосаркомы. Эти результаты показывают, что Pt/Se@CaCO₃ НЧ имеют большие перспективы для лечения остеосаркомы [35].

Циклофосфамид – цитостатический препарат, способный алкилировать ДНК и белки в клетках, обладает высокой эффективностью, однако высокотоксичен в отношении неопухолевых клеток. Сочетание циклофосфамида с НЧС позволило сохранить противоопухолевый эффект препарата при снижении побочных эффектов на модели опухолевого процесса у мышей в варианте асцитной карциномы Эрлиха [36].

2. АНТИМЕТАБОЛИТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В НАНОПЛАТФОРМАХ

Из группы антиметаболитов использовался 5-фторурацил, ингибирующий активность фермента тимидилатсинтазы.

В [32] было показано, что НЧС могут быть использованы в качестве носителя 5-фторурацила для достижения синергизма в отношении противораковой активности компонентов нанокompозита. Авторы демонстрируют, что НЧС, функционализированные 5-фторурацилом, показали противораковую активность в отношении пяти линий раковых клеток человека (A375, MCF-7, HepG2, Colo201 и PC3) со значениями IC50 в диапазоне от 6.2 до 14.4 мкМ. Примечательно, что при такой активности данное соединение обладает большой тропностью к раковым клеткам.

Аналогичные выводы представлены [33], где НЧС, нагруженные 5-фторурацилом, были активны в отношении клеточных линий MCF7, Са-со-2, MDA-MB-231 и НСТ 116. Причем химиочувствительность была выше в отношении линий MCF7 и Са-со-2, чем MDA-MB-231 и НСТ 116. В [33] синергичный эффект 5-фторурацила и НЧС объясняют блокированием поглощения глюкозы опухолевыми клетками при данном воздействии, что в итоге нарушает их энергетический обмен.

3. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ В СОЧЕТАНИИ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕЛЕНА

Применение НЧС для конструирования платформ для доставки противоопухолевых антибиотиков наиболее полно продемонстрировано в отношении доксорубина, обеспечивающего ин-теркаляцию молекулы ДНК.

Наноплатформа, включающая в себя НЧС и доксорубин, обладает более высокой противоопухолевой активностью, чем каждый из компонентов платформы в отдельности [13, 37].

Наночастицы Bi (mPEG-SeSe)-PCL, синтезированные посредством реакции между дитозилированным поликапролактоном и иницированным диселенидом натрия тозилатом поли (этиленгликоль) метилового эфира, удалось загрузить доксорубином в количестве 5.1 мас. % и эффективностью загрузки 49%. Исследования высвобождения лекарств *in vitro* показали, что около 62.4% доксорубина высвобождалось из наночастиц в течение 72 ч при 37°C в фосфатно-солевом буфере. Синтезированный материал был биосовместимым с жизнеспособностью клеток более чем на 90%, при этом наночастицы Bi (mPEG-SeSe)-PCL, нагруженные доксорубином, обладали высокой противоопухолевой активностью в отношении клеток рака шейки матки (HeLa) [38].

Липосомы являются еще одной перспективной и широко используемой платформой для доставки активных ингредиентов. Предпринимались попытки одновременной загрузки липосом НЧС и доксорубином. Было показано, что дан-

ная конструкция способна к пролонгированному высвобождению доксорубина, повышает его биодоступность. Включение в состав липосом НЧС удваивает противоопухолевый эффект липосомального доксорубина [39].

Декорирование НЧС веществами, повышающими взаимодействие с опухолевыми клетками, широко изучалось для наноплатформ селена-доксорубина. Так, доксорубином нагружали НЧС, декорированные гиалуроновой кислотой. Данный композит продемонстрировал избирательное поглощение клетками HeLa по сравнению с эндотелиальными клетками пупочной вены человека (HUVEC). Результат высвобождения *in vitro* показал, что доксорубин высвобождается из композита быстрее в кислой среде по сравнению с нормальной физиологической средой, и 76.9% доксорубина высвобождается при pH 5.4 в течение первых 30 ч. Композит проявлял высокую активность в отношении ингибирования пролиферации клеток HeLa и запускал апоптоз клеток HeLa посредством активации сигнального пути Vcl-2. Противоопухолевое исследование *in vivo* показало, что этот нанокompозит ингибирует рост опухоли путем подавления пролиферации раковых клеток и индукции апоптоза раковых клеток. При этом при низкой токсичности противоопухолевая активность композита была выше, чем у доксорубина *in vitro* и *in vivo* в отношении опухолевых клеток [34].

Аналогичное действие оказывали галактозомодифицированные НЧС, нагруженные доксорубином, в отношении клеток HepG2 [40].

Модификация поверхности НЧС фолиевой кислотой улучшает нацеливание на поверхностные рецепторы опухолевых клеток, обладающих способностью взаимодействовать с фолиевой кислотой (в частности, клетки HeLa). Дополнительная нагрузка таких НЧ доксорубином приводит к активному поглощению НЧ опухолевыми клетками за счет клатрин-опосредованного эндоцитоза, ингибции пролиферации и запуска апоптоза. При этом нанокompозит обладал слабым эффектом в отношении опухолевых клеток, не суперэкспрессирующих рецепторы к фолатам (таких, как клетки рака легких линии A549) [41].

Модификация НЧС циклическим пептидом (Arg-Gly-Asp-d-Phe-Cys) с последующей нагрузкой доксорубином была эффективна в отношении клеточной линии A549 (немелкоклеточного рака легкого). Данная конструкция поглощалась клетками за счет клатрин-опосредованного эндоцитоза и ингибировала пролиферацию клеток. Система целевой доставки оказалась эффективной и в испытаниях *in vivo* [42].

Наночастицы селена, покрытые человеческим сывороточным альбумином, связанные с доксорубином, уменьшали побочные эффекты док-

сорубицина, а также усиливали его противоопухолевую активность, что можно рассматривать как проявление способности “нацеливания” на опухолевую ткань у мышей [43].

Анизомидин – антибиотик, выделенный из *Streptomyces*, – может связываться с рибосомальной субъединицей 60S и предотвращать образование пептидной связи, приводя к блокированию удлинения пептида и деградации полирибосомы, функционально ингибируя синтез белков и ДНК. Анизомидин может значительно подавлять рост раковых клеток *in vitro* [44]. Однако высокая цитотоксичность в отношении нормальных клеток ограничивает использование противоопухолевой эффективности анизомидина. Наночастицы селена, нагруженные анизомидином, размером 56 нм обладали хорошей способностью проникать в клетку. Показано, что данные НЧ проникали в клетки гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 в зависимости от дозы и времени посредством макропиноцитоза и клатрин-опосредованные пути эндоцитоза, ингибировали пролиферацию клеток HepG2 с низкой цитотоксичностью по отношению к нормальным клеткам. Нанокompозит останавливал клеточный цикл в фазе G0/G1 и индуцировал апоптоз клеток [45].

Эпирубицин – полусинтетический антрациклиновый антибиотик с противоопухолевым эффектом. Способен связываться с ДНК путем интеркаляции, нарушает синтез ДНК, РНК, белков, нарушает третичную структуру ДНК. Целевая совместная доставка эпирубицина и NAS-24 аптамера (индуктора апоптоза) в раковые клетки с использованием НЧС для усиления противоопухолевого ответа *in vitro* и *in vivo* была выполнена в [46]. Отмечены значительное снижение токсичности в нецелевых клетках и ингибирование роста опухоли у мышей по сравнению с применением эпирубицина как монопрепарата.

4. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ

Противоопухолевые средства растительного происхождения также применялись в системах нанодоставки с включением НЧС.

Иринотекан, способный подавлять активность топоизомеразы I, в комбинации с НЧС резко ингибировал рост опухоли и значительно индуцировал апоптоз опухолевых клеток на модели ксенотрансплантата клеток НСТ-8, а также снижал системную токсичность [47].

Паклитаксел представляет собой один из наиболее эффективных природных противораковых препаратов, способных ингибировать деполимеризацию тубулина, способствовать образованию

дефектных микротрубочек, нарушению образования веретена деления. В [48] были разработаны НЧС для доставки паклитаксела и оценки их антипролиферативной эффективности против раковых клеток *in vitro*. Селеновые наночастицы, нагруженные паклитакселом, показали значительную антипролиферативную активность против раковых клеток, вызывая апоптоз, связанный с остановкой клеточного цикла в фазе G2/M [48].

Наночастицы селена, связанные с гиалуроновой кислотой и загруженные паклитакселом, продемонстрировали большее поглощение в опухолевых клетках A549 по сравнению с таковым в неопухолевых клетках HUVEC. Нанокompозит проникал в клетки A549 посредством клатрин-ассоциированного эндоцитоза и демонстрировал быстрое высвобождение лекарственного средства в микроокружении раковых клеток по сравнению с нормальной физиологической средой, ингибировал пролиферацию, миграцию и инвазию клеток A549 и запускал их апоптоз. Данный нанокompозит с активным нацеливанием на опухолевые клетки показал более высокую противоопухолевую активность *in vivo* по сравнению со свободной системой доставки паклитаксел или с пассивным нацеливанием системы селен/паклитаксел. Композит проявлял незначительную токсичность для основных органов мышей [49].

Куркумин – полифенол, входящий в состав корня куркумы, – в настоящее время еще не используется как противоопухолевый препарат. Однако в экспериментальных исследованиях демонстрирует противоопухолевую активность [50].

Наночастицы селена, нагруженные куркумином, позволили добиться усиленного противоопухолевого эффекта. Результаты *in vitro* показали, что данный комплекс наиболее эффективен в отношении клеток колоректальной карциномы (НСТ116) и обладает плеiotропными противораковыми эффектами, в первую очередь связанными с повышенным уровнем аутофагии и апоптоза. Исследования *in vivo* на модели асцитной карциномы Эрлиха показали, что куркумин, связанный с НЧС, значительно снижает прогрессирование опухоли и увеличивает среднее время выживания у мышей [51].

Пектинстабилизированные НЧС с инкапсулированным куркумином с эффективностью инкапсуляции 60%, содержанием куркумина 7.4% показали улучшенную растворимость в воде (в 500 раз), диспергируемость и стабильность при хранении по сравнению со свободным куркумином. Композит дозозависимо ингибировал рост клеток HepG2 [52].

Оридонин – дитерпеноид растительного происхождения, традиционно используемый в Восточной Азии, – является еще одним веществом с потенциальными противоопухолевыми свой-

ствами. Чтобы повысить противоопухолевую эффективность оридонина, были синтезированы пептидконъюгированные НЧС, нагруженные оридоном, нацеленные на EGFR-сверхэкспрессирующие раковые клетки. Было обнаружено, что данный композит повышает клеточное поглощение оридонина в раковых клетках, что приводит к усилению ингибирования роста опухолевых клеток и снижению токсичности в отношении нормальных клеток [53].

5. ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОСИСТЕМ ДОСТАВКИ

Целевая доставка противоопухолевых (таргетных) антител с помощью НЧС – еще одно перспективное направление в терапии рака.

Так, флуоресцентный сенсор Ag_2Se , соединенный с цетуксимабом – антителами против рецепторов противоэпидермального фактора роста, продемонстрировал быстрое накопление в месте ортотопического рака языка. Данный нанозонд значительно ингибировал рост опухоли и улучшал выживаемость мышей с ортотопическим раком языка с 0 до 57.1%. Препарат оказался полезным для нанотераностики – одновременной терапии и визуализации опухолей [54].

Наночастицы селена, соединенные с гадолинием, нагруженные цетуксимабом, 5-фторурацилом, полиамидамином применены для лечения и диагностики рака носоглотки в эксперименте. Эта наноплатформа продемонстрировала превосходную способность к визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии и потенциал для ее клинического применения в качестве диагностического средства. Кроме того, введение целевых лекарственных средств увеличило внутриклеточное поглощение наноплатформы в клетках назофарингеальной карциномы, ингибировало рост опухоли [55].

Передовым направлением в лечении рака является таргетная терапия, направленная на блокаду передачи сигналов в опухолевой клетке. Одним из представителей лекарственных средств, направленных на блокаду мультикиназных внутриклеточных механизмов, является сорафениб.

Термочувствительный композит, включающий в себя НЧС и сорафениб, использован для локализованной химиолучевой терапии гепатоцеллюлярной карциномы в эксперименте. Сорафениб является одним из важных препаратов для лечения неоперабельной и прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциномы. Однако неконтролируемое высвобождение сорафениба приводит к серьезным побочным эффектам. Включение сорафениба в наносистему гидрогеля в качестве эффективного депо высвобождения ле-

карственного средства в комбинации с лучевой терапией привело к длительному непрерывному высвобождению сорафениба в течение 15 дней. Терапия ускорила апоптоз клеток HepG2 за счет снижения экспрессии Ki67 и CD34 и активации сигнального пути каспазы-3. Наносистема показала долгосрочные противоопухолевые эффекты у мышей в течение 21 дня после однократной подкожной инъекции без выраженных побочных эффектов [56].

Низкомолекулярный селективный блокатор тирозинкиназ дазатиниб использован в системе доставки с НЧС, связанными с циклическим пептидом W5R4C, для таргетной терапии. Такая конструкция повысила поглощение дазатиниба в клетках лейкоза человека (CCRF-CEM) и аденокарциномы яичника человека (SK-OV-3) [57].

Наноплатформ, являющихся противоопухолевыми гормональными средствами и антагонистами гормонов, связанными с НЧС, в доступной литературе найти не удалось.

6. ДРУГИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА В СОЧЕТАНИИ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕЛЕНА

Для противоопухолевой терапии пытаются применять и другие вещества, пока не включенные ни в одну из рубрик классификации противоопухолевых средств.

Применение малых интерферирующих РНК (siRNA – small interfering RNA) – одно из перспективных современных направлений терапии рака. Однако традиционные вирусные носители склонны к иммуногенности и риску инсерционного мутагенеза. Применение методов лечения с использованием siRNA по-прежнему затрудняется отсутствием эффективной системы доставки [58].

Наночастицы селена, модифицированные полиамидаминным дендримером, одновременно доставляли цисплатин и siRNA. Комплекс индуцировал апоптоз клеток A549/DDP и остановку клеточного цикла в фазе G1. Совместная доставка в опухоль siRNA и цисплатина не сопровождалась системной токсичностью [59].

Есть сообщение об успешной адресной доставке siRNA с использованием RGDfC-конъюгированных функционализированных НЧС для терапии рака печени. Наночастицы селена, нагруженные siРНК, активировали передачу сигналов через Wnt-путь и запускали Bcl-2-опосредованный апоптоз [60].

Наночастицы селена, функционализированные siRNA против β -тубулина III, оказались эффективны при раке молочной железы с множественной лекарственной устойчивостью. Плат-

форма эффективно индуцировала клеточный апоптоз [61].

Для того чтобы обеспечить конструирование направленной на опухоль платформы, содержащей siRNA, в [62] использовали НЧС, декорированные гиалуроновой кислотой и полиэтиленгликолем, а затем нагружали их siRNA посредством электростатического взаимодействия между siRNA и полиэтиленгликолем. Полученный комплекс проникал в клетки HepG2 главным образом путем клатринопосредованного эндоцитоза. Благодаря активному нацеленному на опухоль эффекту, опосредованному гиалуроновой кислотой, siRNA достигла более высокой эффективности трансфекции, большей способности подавлять гены и более сильной цитотоксичности в клетках HepG2 по сравнению с пассивным нацеливанием на опухоль. Наблюдались остановка клеточного цикла в HepG2 в фазе G0/G1 и апоптоз. Комплекс был практически не токсичен.

Наночастицы селена, нагруженные пептидом (Arg–Gly–Asp–d–Phe–Cys) и связанные siRNA, продемонстрировали большее поглощение в клетках рака шейки матки HeLa по сравнению с таковым в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC) посредством пептидопосредованного специфического поглощения НЧ. Этот наноконструкт также проникал в клетки HeLa посредством клатрин-ассоциированного эндоцитоза, демонстрировал эффективность слайсинга генов в клетках HeLa, подавлял инвазию, миграцию и пролиферацию клеток HeLa, запускал апоптоз клеток HeLa, индуцировал нарушение мембранных потенциалов митохондрий, усиливал генерацию активных форм кислорода в клетках HeLa [63].

7. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕЛЕНА ДЛЯ ДОСТАВКИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Как известно, наноплатформы позволяют осуществлять целевую доставку лекарственных препаратов, снижая их токсичность. В онкологии уже используются системы на основе липосом, полимеров, НЧ золота и железа. С тех пор как в 1995 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило липосомальную форму противоракового химиотерапевтического доксорубина Doxil®, было разработано много новых липосомальных составов, которые прошли клинические испытания и были одобрены FDA для клинического использования [64]. Основными ограничениями липосом являются их низкая стабильность и быстрое высвобождение лекарства, что резко ограничивает применение таких систем.

Наночастицы на основе полимеров обладают контролируемым высвобождением для химиотерапевтических и других противораковых агентов. Они обычно используются в качестве системы долгосрочной контролируемой доставки из-за их медленной скорости разложения [65]. Соплимер полимолочной кислоты и гликолевой кислоты одобрен FDA для доставки лекарств. Примером препарата на этой платформе является Lurpon Depot® – препарат для лечения рака простаты [64].

Другие широко используемые наноносители включают в себя НЧ на основе металлов, такие как наночастицы золота и оксида железа. Например, НЧ золота применяют в качестве сочетания химиотерапевтического воздействия и фотодинамической терапии [66, 67]. В этом плане НЧС как системы доставки в онкологии обладают несомненным преимуществом, поскольку сами обладают противоопухолевым эффектом [20], способностью к связыванию с противоопухолевыми агентами посредством образования связей Se–O и Se–N и физической адсорбции, что приводит к стабильной структуре конъюгатов [12].

Двойное слепое, плацебоконтролируемое и рандомизированное клиническое исследование, проведенное в 1990-х годах (Nutritional Prevention of Cancer), подтвердило перспективность использования селена как потенциального химиопрофилактического агента в онкологии [68]. Однако до настоящего времени ни одно из соединений селена не было клинически признано в качестве противоопухолевого препарата, отчасти потому, что за прошедшие годы исследователи получили противоречивые результаты в рамках эпидемиологических, клинических и лабораторных исследований [69, 70].

Химиотерапевтическое воздействие НЧС, нагруженных химиотерапевтическими агентами, можно считать наиболее перспективным применением селена. Результаты лабораторных исследований в отношении противоопухолевого свойства НЧС были положительными. Они показали противоопухолевые эффекты в ряде видов рака, включая гепатокарциному [62], рак кишечника [33], рак молочной железы [33], яичников [14].

Наибольшее количество исследований посвящено использованию НЧС как систем доставки противоопухолевых антибиотиков (в частности доксорубина [13, 34, 37–43], анизомицина [44, 45], эпирубина [46]) и средств растительного происхождения. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить возможные применения НЧС в онкологии [71]. Судя по текущим положительным результатам, НЧС как системы доставки будут играть более важную роль в профилактике и лечении рака в ближайшем будущем, особенно в

эпоху персонализированной медицины, где пациентам предоставляется лечение, основанное на индивидуальном подходе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка новых лекарственных средств, нацеленных на опухоль, для терапии рака очень важна и стала одной из основных тем для разработки систем доставки химиотерапии [72]. Судя по положительным результатам испытания наночастиц селена как систем доставки противоопухолевых агентов в доклинических условиях, наночастицы селена в ближайшем будущем будут играть более важную роль в лечении рака, особенно в эпоху персонализированной медицины, когда пациентам предоставляется лечение, основанное на индивидуальном подходе. Для полного раскрытия потенциала наночастиц селена в лечении рака необходимы дальнейшие исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рациональная фармакотерапия в онкологии: руководство для практикующих врачей / Под ред. Давыдова М.И., Горбуновой В.А. М.: Литтерра, 2017. 880 с.
2. Avramović N., Mandić B., Savić-Radojević A., Simić T. // *Pharmaceutics*. 2020. V. 12. № 4. P. E298. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12040298>
3. Кузнецова С.А., Орецкая Т.С. // *Российские нанотехнологии*. 2010. Т. 5. № 9–10. С. 40.
4. Chenthamara D., Subramaniam S., Ramakrishnan S.G. et al. // *Biomater. Res*. 2019. V. 23. P. 20. <https://doi.org/10.1186/s40824-019-0166-x>
5. Baeza A. // *Molecules*. 2020. V. 25. № 7. P. E1508. <https://doi.org/10.3390/molecules25071508>
6. Khan A.U., Khan M., Cho M.H., Khan M.M. // *Bioprocess Biosyst. Eng*. 2020. V. 43. P. 1339. <https://doi.org/10.1007/s00449-020-02330-8>
7. Liu C.G., Han Y.H., Kankala R.K. et al. // *Int. J. Nanomedicine*. 2020. V. 15. P. 675. <https://doi.org/10.2147/IJN.S226186>
8. Yang F., Tang Q., Zhong X. et al. // *Int. J. Nanomedicine*. 2012. V. 7. P. 835. <https://doi.org/10.2147/IJN.S28278>
9. Kano M.R., Bae Y., Iwata C. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. № 9. P. 3460. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611660104>
10. Yang X., Grailer J.J., Pilla S. et al. // *Bioconjug. Chem*. 2010. V. 21. № 3. P. 496. <https://doi.org/10.1021/bc900422j>
11. Cho H.S., Dong Z., Pauletti G.M. et al. // *ACS Nano*. 2010. V. 4. № 9. P. 5398. <https://doi.org/10.1021/nn101000e>
12. Liu W., Li X., Wong Y.S. et al. // *ACS Nano*. 2012. V. 6. № 8. P. 6578. <https://doi.org/10.1021/nn202452c>
13. Ramamurthy C.H., Sampath K.S., Arunkumar P. et al. // *Bioprocess Biosyst. Eng*. 2013. V. 36. № 8. P. 1131. <https://doi.org/10.1007/s00449-012-0867-1>
14. Luesakul U., Puthong S., Neamati N., Muangsin N. // *Carbohydr. Polym*. 2018. V. 181. P. 841. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.11.068>
15. Chen Q., Yu Q., Liu Y. et al. // *Nanomedicine*. 2015. V. 11. № 7. P. 1773. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.04.011>
16. Rodionova L.V., Shurygina I.A., Sukhov B.G. et al. // *Russ. J. Gen. Chem*. 2015. V. 85. P. 485. <https://doi.org/10.1134/S1070363215020218>
17. Shurygina I.A., Rodionova L.V., Shurygin M.G. et al. // *Bull. Russ. Acad. Sci. Phys*. 2015. V. 79. P. 256. <https://doi.org/10.3103/S1062873815020276>
18. Chaudhary S., Umar A., Mehta S.K. // *J. Biomed. Nanotechnol*. 2014. V. 10. № 10. P. 3004. <https://doi.org/10.1166/jbn.2014.1985>
19. Faghfuri E., Yazdi M.H., Mahdavi M. et al. // *Arch. Med. Res*. 2015. V. 46. № 1. P. 31. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.01.002>
20. Сухов Б.Г., Ганенко Т.В., Погодаева Н.Н. и др. Средство, обладающее противоопухолевой активностью на основе наноконструкций арабиногалактана с селеном, и способы получения таких нанобиоконструкций. Патент RU 2614363, 24.03.2017.
21. Соседова Л.М., Рукавишников В.С., Сухов Б.Г. и др. // *Российские нанотехнологии*. 2018. Т. 13. № 5–6. С. 76.
22. Zhang J.S., Gao X.Y., Zhang L.D., Bao Y.P. // *Biofactors*. 2001. V. 15. № 1. P. 27. <https://doi.org/10.1002/biof.5520150103>
23. Zhang J., Wang H., Yan X., Zhang L. // *Life Sci*. 2005. V. 76. № 10. P. 1099. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.08.015>
24. Wang H., Zhang J., Yu H. // *Free Radic. Biol. Med*. 2007. V. 42. № 10. P. 1524. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.013>
25. Guan B., Yan R., Li R., Zhang X. // *Int. J. Nanomedicine*. 2018. V. 13. P. 7473. <https://doi.org/10.2147/IJN.S181343>
26. Sperling R.A., Parak W. // *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci*. 2010. V. 368. № 1915. P. 1333. <https://doi.org/10.1098/rsta.2009.0273>
27. Khurana A., Tekula S., Saifi M.A. et al. // *Biomed. Pharmacother*. 2019. V. 111. P. 802. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.146>
28. Wang X., Sun K., Tan Y. et al. // *Free Radic. Biol. Med*. 2014. V. 72. P. 1. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.04.003>
29. Wang Y., Chen P., Zhao G. et al. // *Food Chem. Toxicol*. 2015. V. 85. P. 71. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.08.006>
30. Menon S., Ks S.D., R.S. et al. // *Colloids Surf. B*. 2018. V. 170. P. 280. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.06.006>
31. Chen T., Wong Y.S., Zheng W. et al. // *Colloids Surf. B*. 2008. V. 67. № 1. P. 26. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2008.07.010>

32. *Liu W., Li X., Wong Y.S. et al.* // ACS Nano. 2012. V. 6. № 8. P. 6578.
<https://doi.org/10.1021/nn202452c>
33. *Abd-Rabou A.A., Shalby A.B., Ahmed H.H.* // Biol. Trace Elem. Res. 2019. V. 187. № 1. P. 80.
<https://doi.org/10.1007/s12011-018-1360-8>
34. *Xia Y., Xiao M., Zhao M. et al.* // Mater. Sci. Eng. C. 2020. V. 106. P. 110100.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110100>
35. *Zhao P., Li M., Chen Y. et al.* // Int. J. Pharm. 2019. V. 570. P. 118638.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118638>
36. *Bhattacharjee A., Basu A., Biswas J. et al.* // Mol. Cell Biochem. 2017. V. 424. № 1–2. P. 13.
<https://doi.org/10.1007/s11010-016-2839-2>
37. *Tan L., Jia X., Jiang X. et al.* // Biosens. Bioelectron. 2009. V. 24. № 7. P. 2268.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2008.10.030>
38. *Hailemeskel B.Z., Hsu W.H., Addisu K.D. et al.* // Mater. Sci. Eng. C. Appl. 2019. V. 103. P. 109803.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109803>
39. *Xie Q., Deng W., Yuan X. et al.* // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2018. V. 122. P. 87.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.10.010>
40. *Xia Y., Zhong J., Zhao M. et al.* // Drug Deliv. 2019. V. 26. № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1556359>
41. *Xia Y., Xu T., Zhao M. et al.* // Int. J. Mol. Sci. 2018. V. 19. № 11. P. E3582.
<https://doi.org/10.3390/ijms19113582>
42. *Xia Y., Chen Y., Hua L. et al.* // Int. J. Nanomedicine. 2018. V. 13. P. 6929.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S174909>
43. *Zhao S., Yu Q., Pan J. et al.* // Acta Biomater. 2017. V. 54. P. 294.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.02.042>
44. *You P., Xing F., Huo J. et al.* // Oncol. Rep. 2013. V. 29. P. 2227.
<https://doi.org/10.3892/or.2013.2355>
45. *Xia Y., You P., Xu F. et al.* // Nanoscale Res. Lett. 2015. V. 10. № 1. P. 1051.
<https://doi.org/10.1186/s11671-015-1051-8>
46. *Jalalian S.H., Ramezani M., Abnous K., Taghdisi S.M.* // Cancer Lett. 2018. V. 416. P. 87.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.12.023>
47. *Gao F., Yuan Q., Gao L. et al.* // Biomaterials. 2014. V. 35. № 31. P. 8854.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.07.004>
48. *Bidkar A.P., Sanpui P., Ghosh S.S.* // Nanomedicine (Lond.). 2017. V. 12. № 21. P. 2641.
<https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0189>
49. *Zou J., Su S., Chen Z. et al.* // Artif. Cells Nanomed. Biotechnol. 2019. V. 47. № 1. P. 3456.
<https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1626863>
50. *Bachmeier B.E., Killian P.H., Melchart D.* // Int. J. Mol. Sci. 2018. V. 19. № 6. P. E1716.
<https://doi.org/10.3390/ijms19061716>
51. *Kumari M., Ray L., Purohit M.P. et al.* // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2017. V. 117. P. 346.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.05.003>
52. *Wu Y., Liu H., Li Z. et al.* // IET Nanobiotechnol. 2019. V. 13. № 8. P. 880.
<https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2019.0144>
53. *Pi J., Jiang J., Cai H. et al.* // Drug Deliv. 2017. V. 24. № 1. P. 1549.
<https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1386729>
54. *Zhu C.N., Chen G., Tian Z.Q. et al.* // Small. 2017. V. 13. № 3.
<https://doi.org/10.1002/smll.201602309>
55. *Huang J., Huang W., Zhang Z. et al.* // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2019. V. 11. № 12. P. 11177.
<https://doi.org/10.1021/acsami.8b22678>
56. *Zheng L., Li C., Huang X. et al.* // Biomaterials. 2019. V. 216. P. 119220.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.05.031>
57. *Shirazi A.N., Tiwari R.K., Oh D. et al.* // Mol. Pharm. 2014. V. 11. № 10. P. 3631.
<https://doi.org/10.1021/mp500364a>
58. *Ozpolat B., Sood A.K., Lopez-Berestein G.* // Adv. Drug Deliv. Rev. 2014. V. 66. P. 110.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.12.008>
59. *Zheng W., Cao C., Liu Y. et al.* // Acta Biomater. 2015. V. 11. P. 368.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.08.035>
60. *Xia Y., Lin Z., Li Y. et al.* // J. Mater. Chem. B. 2017. V. 5. № 33. P. 6941.
<https://doi.org/10.1039/C7TB01315A>
61. *Zheng W., Yin T., Chen Q. et al.* // Acta Biomater. 2016. V. 31. P. 197.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.11.041>
62. *Xia Y., Guo M., Xu T. et al.* // Int. J. Nanomedicine. 2018. V. 13. P. 1539.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S157519>
63. *Xia Y., Tang G., Wang C. et al.* // Drug Deliv. 2020. V. 27. № 1. P. 15.
<https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1667452>
64. *Amreddy N., Babu A., Muralidharan R. et al.* // Adv. Cancer Res. 2018. V. 137. P. 115.
<https://doi.org/10.1016/bs.acr.2017.11.003>
65. *Danafar H., Schumacher U.* // Cogent Medicine. 2016. V. 3. P. 1142411.
<https://doi.org/10.1080/2331205X.2016.1142411>
66. *Vankayala R., Huang Y.K., Kalluru P. et al.* // Small. 2014. V. 10. P. 1612.
<https://doi.org/10.1002/smll.201302719>
67. *Li H., Wang P., Deng Y. et al.* // Biomaterials. 2017. V. 139. P. 30.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.05.030>
68. *Duffield-Lillico A.J., Reid M.E., Turnbull B.W. et al.* // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2002. V. 11. № 7. P. 630.
69. *Vinceti M., Filippini T., Cilloni S., Crespi C.M.* // Adv. Cancer Res. 2017. V. 136. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/bs.acr.2017.07.001>
70. *Collery P.* // J. Trace Elem. Med. Biol. 2018. V. 50. P. 498.
<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.02.024>
71. *Tan H.W., Mo H.Y., Lau A.T.Y., Xu Y.M.* // Int. J. Mol. Sci. 2018. V. 20. № 1. P. E75.
<https://doi.org/10.3390/ijms20010075>
72. *Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г.* // Вестник новых медицинских технологий. 2020. № 1. С. 81.
<https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16517>