

от последних, LSM 880 постоянно отслеживает и калибрует положение сканера, гарантируя стабильное поле обзора и одинаковое время накопления пиксель-сигнала по всей площади скана, что является обязательным условием для количественной и корреляционной визуализации.

Метод базируется на инновационной системе компании Carl Zeiss – AiryScan, а именно использовании новых возможностей уникального гексагонального детектора, что фактически является дальнейшим продолжением. Новые возможности AiryScan –

прижизненные эксперименты быстропротекающих процессов, даже при слабом уровне эмиссионного сигнала образца.

На данный момент времени этот метод прижизненного исследования модельных организмов в биологии и медицине является революционным и инновационным, так как данного решения не имеет ни один производитель конфокальных микроскопов на рынке микроскопов. Данный факт показывает, что компания Carl Zeiss была и остается лидером на рынке конфокальных микроскопов в мире!

© БЕЛЯНИНА И. В., ЗАМАЙ С. С., КОЛОВСКАЯ О. С., ЗАМАЙ Г. С., ГАРАНЖА И. В., ГРИГОРЬЕВА В. В., ГЛАЗЫРИН Ю. Е., ЗАМАЙ Т. Н., КИЧКАЙЛО А. С.

УДК 57.081.22

## АДРЕСНАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОКОНЪЮГАТОВ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ С ДНК-АПТАМЕРАМИ

И. В. Белянина<sup>1,2,3</sup>, С. С. Замай<sup>1</sup>, О. С. Коловская<sup>1,2</sup>, Г. С. Замай<sup>2,3</sup>, И. В. Гаранжа<sup>2,3</sup>,  
В. В. Григорьева<sup>1,3</sup>, Ю. Е. Глазырин<sup>2</sup>, Т. Н. Замай<sup>2,3</sup>, А. С. Кичкайло<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр КНЦ СО РАН; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет, Красноярск.

**Резюме.** Наночастицы благодаря уникальным свойствам и способности к модификациям способствуют развитию новых методов противоопухолевой терапии. Данное исследование посвящено методу магнетодинамической нанотерапии опухоли аденокарциномы Эрлиха, основанной на применении функционализированных ДНК-аптамерами магнитных наночастиц, управляемых низкочастотным переменным электромагнитным полем. В ходе экспериментов в условиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что функционализированные магнитные наночастицы, управляемые переменным магнитным полем, вызывают некротическую гибель опухолевых клеток. Таким образом, магнетодинамическая терапия представляет собой уникальную технологию агрессивной хирургии опухоли на уровне одной клетки.

**Ключевые слова:** терапия, магнитные наночастицы, ДНК-аптамеры, низкочастотное переменное электромагнитное поле, некроз.

## ADDRESS ANTITUMOR THERAPY USING BIOCONJUGATES OF MAGNETIC NANOPARTICLES WITH DNA - APTAMERS

I. V. Belyanina, S. S. Zamay, O. S. Kolovskaya, G. S. Zamay, I. V. Garanzha,  
V. V. Grigoryeva, Yu. E. Glazyrin, T. N. Zamay, A. S. Kichkaylo

**Abstract.** The nanoparticles due to the unique properties and the ability to modifications promote the development of new methods for tumor therapy. This research is devoted to the method of magnetodynamic nanotherapy of Ehrlich adenocarcinoma tumors, based on the use of functionalized DNA aptamers of the magnetic nanoparticles, controlled by low-frequency variable electromagnetic field. During the experiments under conditions *in vitro* and *in vivo* it has shown that the functionalized magnetic nanoparticles, controlled by variable magnetic field, cause a necrotic tumor cell death. Thus magnetodynamic therapy is a unique targeted tumor surgery technology at the single cell level.

**Key words:** therapy, magnetic nanoparticles, DNA aptamers, low-frequency variable electromagnetic field, necrosis.

В последнее время медицинские нанотехнологии приобретают все большую популярность для терапии злокачественных опухолей. Это связано с тем, что при переходе в наноразмерное состояние материалы приобретают новые оптические и магнитные свойства [1,2,3]. Магнитные наночастицы используются в качестве эффективных тепловых посредников, носителей лекарственных средств, а также контрастных агентов [3,4]. Основная проблема заключается в том, что наночастицы также накапливаются в здоровых тканях, вызывая негативный эффект [5,6], следовательно, для опухолевой терапии необходимым является использование биораспознающих молекул, способных связываться только опухолевыми клетками. В качестве таких молекул могут быть использованы антитела или аптамеры, которые специфически связываются с уникальными или гиперэкспрессирующимися биомолекулами раковых клеток [6,7].

В настоящем исследовании продемонстрирован метод переменной магнитодинамической терапии для устранения опухоли у мышей. Для этого были использованы функционализированные ДНК-аптамерами магнитные наночастицы (50 нм), покрытые золотом. Активность наночастиц управлялась низкочастотным переменным электромагнитным полем 100 Э с частотой 50 Гц.

Терапевтическая эффективность магнитодинамического метода была проверена в условиях *in vitro* и *in vivo*. Предварительно было проведено исследование эффективности магнитодинамической терапии *in vitro*.

Противоопухолевый эффект оценивали с использованием клеточных культур карциномы Эрлиха методом проточной цитометрии по соотношению живых и мертвых клеток с применением 6-карбоксихлорофлуоресцеин диацетата (6-CFDA) и аннексина V-Cy3, а также по внутриклеточному содержанию натрия для определения механизмов клеточной деструкции.

Результаты показали, что функционализированные ДНК-аптамерами магнитные наночастицы, управляемые низкочастотным магнитным полем, вызывают гибель асцитных клеток карциномы Эрлиха. Кроме того, показано, что в гибель клеток сопровождалась повышением в них концентрации внутриклеточного натрия, что свидетельствует о развитии в опухолевых клетках некротических процессов.

*In vivo* терапевтическую эффективность функционализированных ДНК-аптамерами магнитных наночастиц оценивали на солидной опухоли карциномы Эрлиха. Было проведено три процедуры магнитодинамического

лечения с интервалом в три дня в ходе которого производились инъекции функционализированных ДНК-аптамерами магнитных наночастиц в хвостовую вену с последующим воздействием низкочастотного магнитного поля на опухоль в течение 10 минут. Результаты гистологического анализа опухолевых срезов показали, что наибольший терапевтический эффект наблюдался в опухолевых тканях после третьей процедуры лечения. Большинство опухолевых клеток были разрушены.

Токсикологические исследования показали отсутствие токсичности функционализированных ДНК-аптамерами магнитных наночастиц по отношению к организму.

Таким образом наши исследования продемонстрировали противоопухолевый эффект функционализированных ДНК-аптамерами магнитных наночастиц, управляемых низкочастотным переменным магнитным полем.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 14-15-00805).*

### Литература

1. El-Sayed M. Small is different: Shape-, size-, and composition-dependent properties of some colloidal semiconductor nanocrystals // *Accounts of Chemical Research*. – 2004. – P. 326-333.
2. Davis M, Chen Z, Shin D. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2008. – P. 771-782.
3. Liu Q, Jin C, Wang Y, Fang X, Zhang X, Chen Z, et al. Aptamer-conjugated nanomaterials for specific cancer cell recognition and targeted cancer therapy // *Npg Asia Materials*. – 2014.
4. Malik M, O'Toole M, Casson L, Thomas S, Bardi G, Reyes-Reyes E, et al. AS1411-conjugated gold nanospheres and their potential for breast cancer therapy // *Oncotarget*. – 2015. – P. 270-281.
5. Banerjee R, Katsenovich Y, Lagos L, McIntosh M, Zhang X, Li C. Nanomedicine: Magnetic Nanoparticles and their Biomedical Applications // *Current Medicinal Chemistry*. – 2010. – P. 3120-3141.
6. Dreaden E, Alkilany A, Huang X, Murphy C, El-Sayed M. The golden age: gold nanoparticles for biomedicine // *Chemical Society reviews*. – 2012. – P. 2740-2779.
7. Wu P, Gao Y, Lu Y, Zhang H, Cai C. High specific detection and near-infrared photothermal therapy of lung cancer cells with high SERS active aptamer-silver-gold shell-core nanostructures // *Analyst*. – 2013. – P. 6501-6510.