

Рис. 1. Пример реализации чипа для биотестирования.

Литература

1. Jung W. et al. Point-of-care testing (POCT) diagnostic systems using microfluidic lab-on-a-chip technologies // *Microelectron. Eng.* – 2015. – Vol. 132. – P. 46-57.
2. Iliuk A.B., Hu L., Tao W.A. Aptamer in Bio-analytical Applications // *Anal. Chem.* – 2011. – Vol. 83, № 12. – P. 4440-4452.
3. Roda A. et al. A 3D-printed device for a smartphone-based chemiluminescence biosensor for lactate in oral fluid and sweat // *The Analyst.* – 2014. – Vol. 139, № 24. – P. 6494-6501.
4. Kratasyuk V.A., Esimbekova E.N. Applications of luminous bacteria enzymes in toxicology // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* – 2015. – Vol. 18, № 10. – P. 952-959.
5. Guckenberger D.J. et al. Micromilling: a method for ultra-rapid prototyping of plastic microfluidic devices // *Lab Chip.* – 2015. – Vol. 15, № 11. – P. 2364-2378.
6. Golovin V., Saveliev V. Novel type of avalanche photodetector with Geiger mode operation // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. Accel. Spectrometers Detect. Assoc. Equip.* – 2004. – Vol. 518, № 1-2. – P. 560-564.

© ДУБЫНИНА А. В., ЗАМАЙ Т. Н., КОЛОВСКАЯ О. С., КИЧКАЙЛО А. С., БЕЛЯНИНА И. В., ЧАНЧИКОВА Н. Г., ТОКАРЕВ Н. А., КАРЛОВА Е. А., АЛЕКСАНДРОВСКИЙ А. С., ШЕПЕЛЕВИЧ Н. В., ОЗЕРСКАЯ А. В., БАДРИН Е. А., БЕЛУГИН К. В., БЕЛКИН С. А.

УДК 577.2

АДРЕСНАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ БИОКОНЪЮГАТАМИ НА ОСНОВЕ АПТАМЕРОВ

А. В. Дубынина^{2,3}, Т. Н. Замай^{1,2,3}, О. С. Коловская^{1,3}, А. С. Кичкайло¹, И. В. Белянина^{1,2,3},
Н. Г. Чанчикова⁴, Н. А. Токарев⁴, Е. А. Карлова⁴, А. С. Александровский³,
Н. В. Шепелевич⁴, А. В. Озерская⁴, Е. А. Бадрин⁴, К. В. Белугин⁴, С. А. Белкин⁴

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

²ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», Красноярск;

³Институт физики СО РАН, Красноярск;

⁴Центр ядерной медицины Сибирского клинического центра ФМБА России.

Резюме. Широкое распространение в терапии онкологических заболеваний в последние годы получили методы, основанные на применении различных типов наночастиц. Для повышения адресности

воздействия применяют различные молекулы, обладающие высокой специфичностью, одними из которых являются аптамеры. В работе исследовался эффект воздействия на опухоль конъюгатов наночастиц золота с аптамерами при воздействии лазера, а также оценивалась гибель клеток опухоли при использовании конъюгатов магнитных микродисков с аптамерами в условиях переменного магнитного поля. Исследование показало возможность применения исследуемых конъюгатов в качестве средств адресной деструкции опухоли.

Ключевые слова: аптамеры, золотые наночастицы, магнитные микродиски, гипертермия, плазмонный резонанс.

TARGETED DESTRUCTION OF MALIGNANT TUMORS BY BIOCONJUGATES ON THE BASE OF APTAMERS

A. V. Dubynina, T. N. Zamay, O. S. Kolovskaya, A. S. Kichkaylo, I. V. Belyanina,
N. G. Chanchikova, N. A. Tokarev, E. A. Karlova, A. S. Aleksandrovskiy, N. V. Shepelevich,
A. V. Ozerskaya, E. A. Badrin, K. V. Belugin, S. A. Belkin

Abstract. Widespread in cancer therapy in recent years have become the methods based on the use of different types of nanoparticles. To improve the targeting of the impact are used various molecules having high specificity, some of them are aptamers. The paper studied the effect of influence on the tumor the conjugates of gold nanoparticles with aptamers at laser exposure, as well as tumor cell death was assessed after using the conjugates of magnetic microdiscs with aptamers in a variable magnetic field. The study showed the possibility of using the studied conjugates as agents of targeted destruction of tumor.

Key words: Aptamers, gold nanoparticles, magnetic microdiscs, hyperthermia, plasmon resonance.

В последние годы для решения проблем, связанных с терапией онкологических заболеваний, стали разрабатываться нестандартные средства, основанные на нанотехнологиях, предполагающих физические способы деструкции опухоли с использованием наночастиц, обладающих уникальными свойствами. Успех новых методов обусловлен удачной комбинацией методов физического воздействия с биомолекулами, обеспечивающими адресное воздействие, наиболее перспективными из которых являются антитела и аптамеры.

Аптамеры представляют собой искусственные одноцепочечные короткие последовательности ДНК или РНК, которые благодаря своей вторичной

и третичной структуре способны связываться со своими мишенями с очень высокой специфичностью [1]. По сравнению с антителами аптамеры обладают рядом преимуществ, в частности, низкой иммуногенностью,

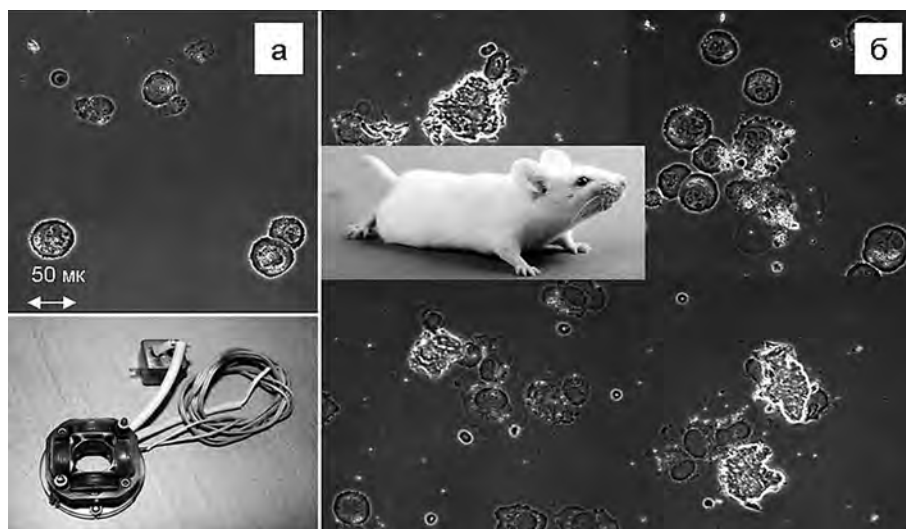


Рис. 1. Асцитные клетки карциномы Эрлиха через 90 мин после воздействия переменного магнитного поля: (а) контрольных мышей; (б) мышей, которым вводили модифицированные ДНК-аптамерами магнитные микродиски.



Рис. 2. Мониторинг терапии опухоли с помощью радиоактивной глюкозы с использованием ПЭТ-КТ.

1 – мышь до начала лечения на 6-й день после трансплантации опухоли;
2-5 – 14-й день развития опухоли после трех сеансов лечения на 7, 9, 11 дни.

малыми размерами, простотой в хранении и использовании. Таким образом, аптамеры способны обеспечить адресную доставку наночастиц к клеткам.

Для изучения воздействия конъюгатов аптамеров с золотыми наночастицами и комплексов с магнитными микродисками использовались асцитные клетки карциномы Эрлиха, трансплантированные в бедро для формирования солидной опухоли.

Для исследования биологического эффекта магнитных микродисков в условиях действия магнитного поля *in vivo* мышам с асцитной карциномой Эрлиха в брюшную полость вводили микродиски, модифицированные ДНК-аптамерами. После введения микродисков мышей помещали в установку, генерирующую переменное магнитное поле 0,01Тл на 20 минут.

В образцах асцитных клеток мышей, которые получали конъюгаты микродисков с аптамерами, наблюдаются случаи некроза и апоптоза, тогда как в контрольных образцах подобного эффекта не наблюдается (рис. 1). Это подтверждает возможность применения конъюгатов микродисков с аптамерами для адресной деструкции опухоли.

Популярным в последние годы методом воздействия на опухоль является термотерапия, основанная на более высокой чувствительности опухолевых тканей к повышению температуры. Так, нагрев опухоли до +43,5°C вызывает необратимое нарушение

конформации белков из-за более высокой кислотности, характерной для опухолевой ткани, в то время как белки нормальных тканей к этой температуре нечувствительны (рис. 2). Применение наночастиц золота, обладающих уникальными оптическими свойствами, позволяет увеличить термосенсибилизацию опухолевых клеток за счет возбуждения плазмонного резонанса [2].

Инъекции конъюгатов золотых наночастиц с аптамерами с последующим лазерным облучением привели к визуальному уменьшению размера опухоли.

Таким образом, исследуемые конъюгаты магнитных микродисков под влиянием переменного магнитного поля способствуют гибели опухолевых клеток в условиях *in vivo*. Облучение опухоли, меченой конъюгатами золотых наночастиц, лазером на длине волны, попадающей в полосу плазмонного резонанса наночастиц, индуцирует клеточную гибель.

Литература

1. Iliuk A.B., Hu L., Tao W.A. Aptamer in bioanalytical applications // *Anal. Chem.* – 2011. – Vol. 83, № 12. – P. 4440-4452.
2. Iancu C. Photothermal Therapy of Human Cancers (PTT) Using Gold Nanoparticles// *Biotechnology, Molecular Biology and Nanomedicine.* – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 53-60.