

УДК 577.33

# Цианиновые красители, активируемые в ближнем инфракрасном диапазоне, как агенты для фототермической терапии и диагностики опухолевых новообразований

Е. И. Шрамова<sup>1\*</sup>, А. Б. Котляр<sup>2</sup>, Е. Н. Лебеденко<sup>1</sup>, С. М. Деев<sup>1,3</sup>, Г. М. Прошкина<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997 Россия<sup>2</sup>Тель-Авивский университет, Тель-Авив, 69978 Израиль<sup>3</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, 634050 Россия

\*E-mail: shramova.e.i@gmail.com

Поступила в редакцию 28.05.2020

Принята к печати 24.07.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.11028

**РЕФЕРАТ** Инновационные методы лечения, включающие одновременную диагностику и терапию, особенно востребованы в современной онкологии. Развитие наномедицины предлагает новые решения, позволяющие повысить терапевтический индекс и минимизировать побочные эффекты. Так, разработка фотоактивируемых красителей, способных к трансформации энергии поглощенного света в излучение при более высоких длинах волн (флуоресценция) и в тепло, привела к возникновению фототермической терапии – направлению, объединяющего биоимиджинг глубоких опухолей и метастазов с одновременным их устранением посредством термического воздействия. Создание активируемых ближним ИК-светом (700–900 нм) агентов для чувствительного флуоресцентного биоимиджинга и фототерапии является приоритетной задачей фототермической терапии, поскольку свет в ближнем ИК-диапазоне глубоко проникает в ткани и характеризуется низким уровнем автофлуоресценции. В настоящем обзоре рассмотрены красители, поглощающие свет в ближнем ИК-диапазоне, обсуждена перспективность их использования для фототермической терапии и диагностики онкологических заболеваний. Особое внимание уделено рассмотрению новых многофункциональных наноплатформ для фототермической терапии, позволяющих достичь синергического эффекта, сочетая фототермическую и/или фотодинамическую терапию с флуоресцентной, акустической и/или магнитно-резонансной визуализацией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** ближний ИК-диапазон, фототермическая терапия, цианины.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** ICG – indocyanine green (краситель индоцианиновый зеленый); PEG – polyethylene glycol (полиэтиленгликоль); PEI – polyethyleneimine (полиэтиленимин); PLGA – poly(lactic-co-glycolic acid) (полилактидгликолид); PTX – paclitaxel (паклитаксел); АНЧ – апконвертирующие наночастицы; АФК – активные формы кислорода; БР – краситель бенгальский розовый; БСА – бычий сывороточный альбумин; ИК – инфракрасный; ФДТ – фотодинамическая терапия; ФТТ – фототермическая терапия; ЧСА – человеческий сывороточный альбумин.

## ВВЕДЕНИЕ

Фототерапия онкологических образований с использованием органических соединений ведет свою историю с 1972 г., когда И. Диамонд с коллегами в опытах на крысах показали принципиальную возможность использования гематопорфирина в качестве мощного фототерапевтического агента для избирательно уничтожения клеток глиомы [1]. С того времени

было разработано большое количество органических соединений для фототерапии на основе порфирина, цианина и полимерных красителей, часть из которых используется в клинике [2, 3].

Настоящий обзор посвящен применению органических красителей, возбуждаемых инфракрасным (ИК)-светом, в качестве агентов для фототермической терапии и диагностики опухолевых новообра-

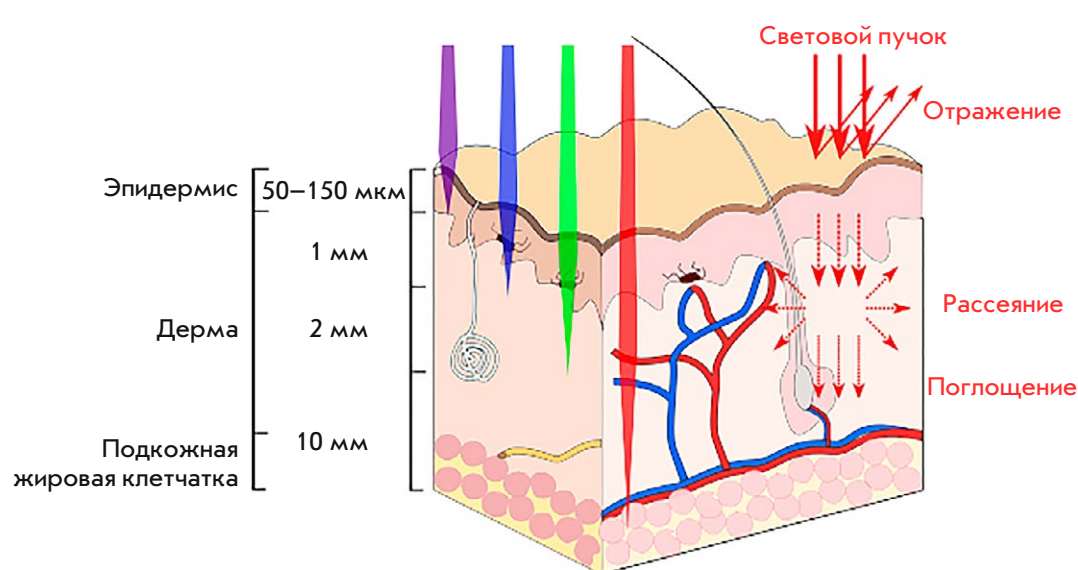


Рис. 1. Глубина проникновения света в ткани человека

зований. Теоретические аспекты фототерапии и физико-химические свойства агентов, используемых в фототерапии, подробно описаны в обзорах [4–7].

В основе фототерапии лежит селективное уничтожение опухолевых клеток под воздействием света. Красители поглощают свет и трансформируют его энергию в тепло, тем самым вызывая повреждение и гибель клеток. Фототерапия с использованием красителей включает в себя фотодинамическую (ФДТ) и фототермическую терапию (ФТТ). В случае ФДТ [7] свет индуцирует химические реакции, продукты которых оказывают негативное воздействие на жизнедеятельность клеток. В случае же ФТТ [8] краситель непосредственно трансформирует энергию света в тепло, вызывая термические повреждения клеток.

Из-за интенсивного поглощения квантов видимого и ультрафиолетового света биологическими тканями (рис. 1) метод фототерапии с использованием света в указанном диапазоне применяется в клинической практике только для терапии поверхностных опухолей, доступных для внешних источников света. Известно, что в ультрафиолетовой области спектра эффективно поглощают белки, нуклеиновые кислоты, витамины и большинство кофакторов, в видимой области спектра (400–650 нм) интенсивно поглощают оксигемоглобин, дезоксигемоглобин и меланин. Поэтому предпочтительным волновым диапазоном возбуждения в медицине («окно прозрачности») является ближний ИК-свет в диапазоне 700–900 нм [4]. Использование света в диапазоне от 900 до 1100 нм не представляется возможным из-за сильного поглощения воды (рис. 2).

Фототерапия имеет несколько очевидных преимуществ, таких, как неинвазивность, возможность

воздействовать на ткани, находящиеся глубоко в организме, локальность и точность облучения, регулирование степени воздействия на опухоль посредством изменения дозы облучения. В дополнение к этим преимуществам при использовании ближнего ИК-света для фототерапии возбуждающий свет глубоко проникает в биологические ткани и вызывает меньшую фоновую флуоресценцию, также для фотоагентов, активируемых ИК-светом, характерна крайне редкая активация видимым светом.

За последние годы фототерапия достигла значительных успехов благодаря использованию лазеров в качестве источников света, нанобъектов для доставки сенситизаторов [10–13], использованию красителей направленного действия [14, 15], увеличению времени циркуляции красителей в крови

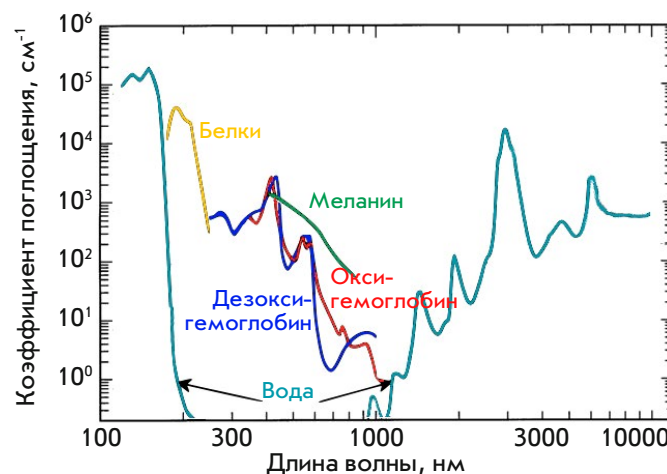
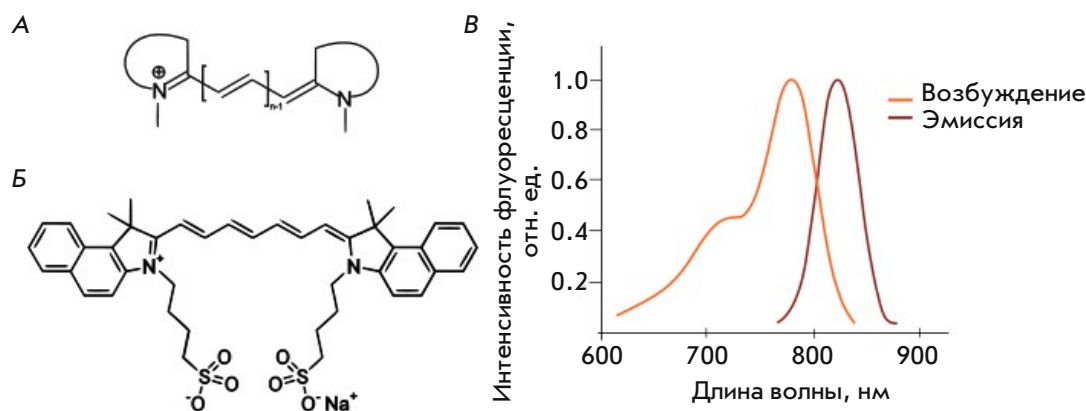


Рис. 2. Спектры поглощения биотканей в видимой и инфракрасной областях (адаптировано из [9])



**Рис. 3.** Структура и оптические свойства цианиновых красителей. Общая структура цианиновых красителей (А), структура индоцианинового зеленого (ICG) (Б), спектры возбуждения и эмиссии ICG (В)

[16], замедленному высвобождению красителей [17]. Также показано, что конъюгация красителей с иммуoadъювантами перспективна в фотоиммунотерапии, поскольку приводит к индукции системного иммунного ответа [18].

Хорошо известно, что гипоксия является отличительной особенностью солидных опухолей [19]. Именно поэтому для фототерапии таких опухолей целесообразно использовать вещества, действующие не фотодинамически, а фототермически.

На сегодняшний день ФТТ является клинически одобренным методом, применяемым при лечении пациентов с солидными опухолями печени, почек, легких, надпочечников, предстательной железы и костей [20]. Повышение температуры опухоли до 42°C делает раковые клетки более восприимчивыми к традиционным методам лечения (лучевая и химиотерапия), поскольку с повышением температуры увеличивается проницаемость биологических мембран, ускоряются эндоцитоз и кровообращение [21]. Повышение температуры ткани до 45°C и выше приводит к некрозу опухолевых клеток [22].

В последнее время с помощью нанотехнологий активно разрабатываются фототермические сенсibiliзирующие агенты, такие, как наночастицы золота [23], золотые наностержни [10], апконвертирующие наночастицы [14, 24–28], углеродные нанотрубки, графен и его производные и многие другие [8].

В биомедицинском имиджинге и фототерапии особое место среди фотоактивируемых агентов занимают органические красители в силу своих разносторонних фотофизических свойств и простоты крупномасштабного синтеза. Органические красители могут быть конъюгированы с различными специфическими биомолекулами, что расширяет круг их применения для терапии. Недостаток большинства красителей в их нестабильности и быстром выведении из кровотока.

Фототермические агенты должны обладать несколькими основными свойствами, такими, как: 1) сильное поглощение света в ближнем ИК-диапазоне (значение коэффициентов экстинкции  $> 1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ); 2) биосовместимость и биоразлагаемость; 3) визуализация в режиме реального времени для контроля терапии [29]. Этими свойствами в полной мере обладают получившие широкое распространение для фототерапии опухолей красители на основе цианина. Цианины – синтетические органические красители (рис. 3А), которые возбуждаются светом в инфракрасном диапазоне (780–820 нм) и отлично подходят для флуоресцентного имиджинга и фототерапии.

### ИНДОЦИАНИНОВЫЙ ЗЕЛЕНЫЙ И НАНОСИСТЕМЫ ДЛЯ ЕГО ДОСТАВКИ

Индоцианиновый зеленый (ICG) (рис. 3Б, В) представляет собой карбоцианиновый краситель, широко используемый в медицинской диагностике [30]. Спектральные характеристики данного красителя позволяют использовать его в качестве контрастного вещества для оптической визуализации в ангиографии [31, 32], биопсии сторожевых лимфоузлов при раке молочной железы [33], для оценки объема плазмы крови после сердечно-сосудистых операций [34, 35] и оценки функциональных резервов печени в гепатологии [36]. Отметим, что ICG является одним из наименее токсичных контрастирующих веществ, разрешенных к применению в медицинской практике [37]. Единственная известная побочная реакция на ICG – анафилактический шок в редких случаях [38]. Под действием ИК-лазера ( $\lambda = 808 \text{ нм}$ , мощность потока  $155 \text{ Вт/см}^2$ ) большую часть энергии возбуждающего света ICG преобразует в тепло и через 30 с облучения вызывает локальный нагрев ткани до 75°C [39]. При этом часть энергии тратится на выработку синглетного кислорода, что позволяет использовать

его для комбинированной фототермической (ФТТ) и фотодинамической терапии (ФДТ) [40].

Было показано, что при интратуморальном введении ICG хорошо накапливается в опухолевых тканях и сторожевых лимфоузлах [41]. В опытах *in vitro* показано, что под действием облучения ICG индуцирует гибель клеток плоскоклеточного рака [42], рака толстой кишки [43], рака поджелудочной железы человека [44].

ICG обладает низким квантовым выходом флуоресценции [45, 46], подвержен фотообесцвечиванию, что ограничивает его использование для продолжительного биоимиджинга *in vivo* [39, 47, 48]. Многие исследователи отмечали, что в водной среде происходит окисление и димеризация молекул ICG, что приводит к снижению поглощения возбуждающего света, уменьшению флуоресценции и изменению максимума длины волны поглощения [30, 49, 50–55]. Кроме того, при системном введении ICG не способен специфически накапливаться в опухолях, поскольку быстро связывается альбумином плазмы крови и быстро выводится из организма (2–4 мин) [49, 52, 56].

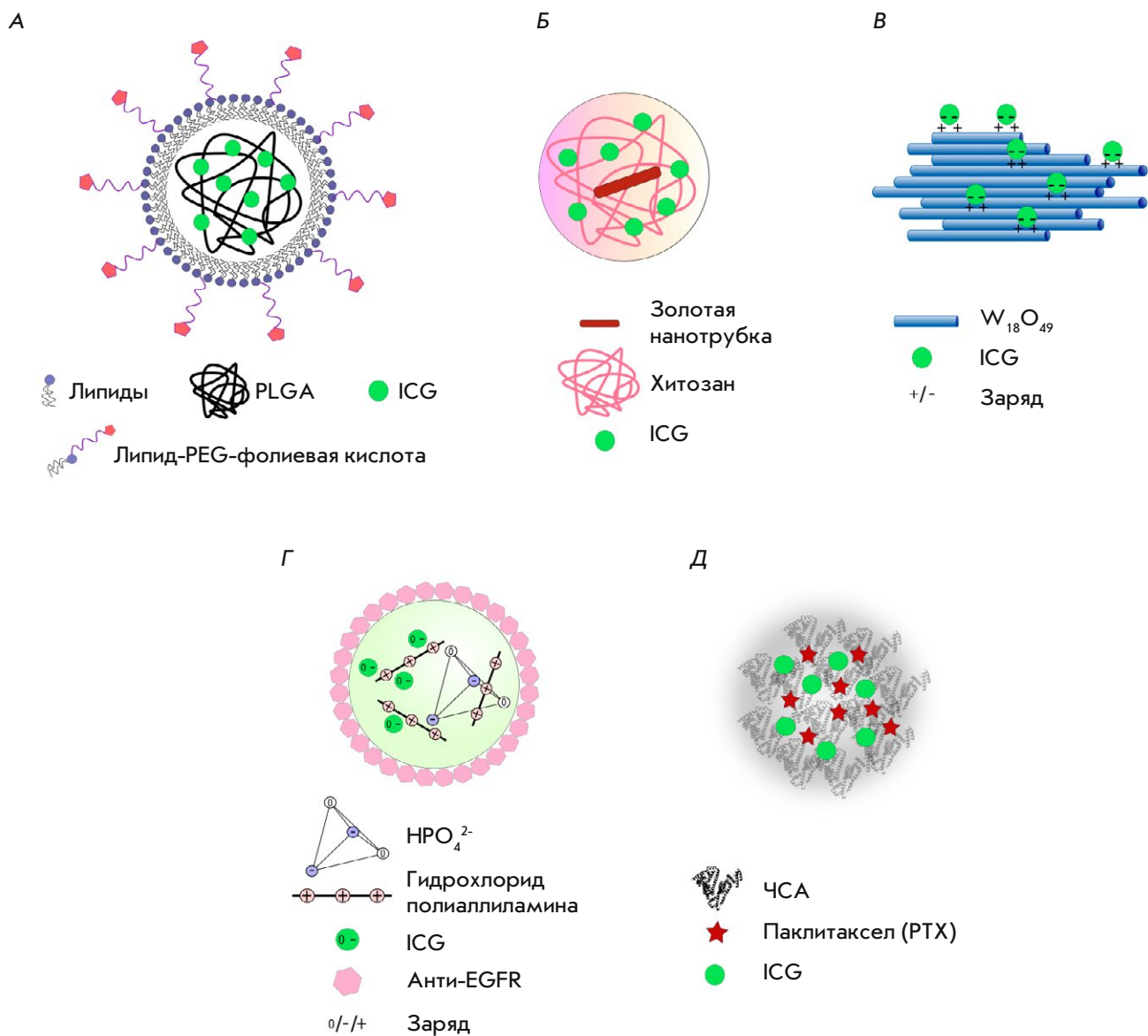
Для увеличения времени циркуляции ICG в организме разработаны различные системы наночастиц. Так, на сегодняшний день созданы наночастицы с включенным ICG на основе полимерных комплексов [57, 58], пептидов [59], белков [60–62], мицелл [63, 64], магнитных [65] и полилактидгликолидных (PLGA) частиц [66]. За счет инкапсулирования красителя в PLGA-частицы удалось улучшить стабильность ICG в воде и повысить его термостабильность [66]. Восьмичасовая инкубация PLGA-частиц в физиологических условиях приводила к утечке 78% красителя. Чтобы преодолеть эту проблему, были разработаны композитные микрокапсулы из кремнеземного полимера. Это привело к сокращению утечки ICG до 17% [39], однако потребовало увеличения размера частиц до 1 мкм. Кроме того, оказалось, что полимерные оболочки практически не защищают инкапсулированные молекулы красителя от димеризации или фотоизомеризации, о чем свидетельствует смещение длины волны пика поглощения в более длинноволновую область [39, 67, 68] и значительное снижение интенсивности пика флуоресценции [66]. Улучшить свойства инкапсулированных молекул ICG удалось при использовании в качестве носителей органически модифицированных силикатов [69], однако и в этом случае размеры полученных частиц были недостаточно малы и составляли около 100 нм, что соответствует верхней границе диапазона размеров носителей, применяющихся в экспериментах *in vivo* [70].

В ряде работ в качестве носителей ICG для терапии и биоимиджинга предложено использовать

биodeградируемые наночастицы фосфата кальция [71–73]. Средний размер таких частиц в суспензии составляет около 16 нм, а функционализация внешней поверхности частиц карбоксилатом или полиэтиленгликолем (PEG) приводила к сохранению стабильности частиц в физиологических растворах в течение длительного времени и одновременному сохранению высокого квантового выхода и фотостабильности красителя. Показано, что при внутривенном введении частицы, покрытые PEG и нагруженные ICG, благодаря эффекту повышенной проницаемости капилляров и нарушенного лимфатического дренажа в опухолевой ткани, накапливаются в ксенотрансплантированных опухолях модельных животных, при этом краситель детектируется *in vivo* в течение четырех дней после его введения. При этом поверхность нагруженных наночастиц может быть функционализирована адресными антителами для усиления направленного накопления частиц в опухоли, что продемонстрировано на опухолях молочной железы посредством нацеливания на трансферриновый рецептор CD71 [72], на клетках рака поджелудочной железы нацеливанием на рецептор гастрин [72], на клетках лейкоза нацеливанием на рецепторную тирозинкиназу CD117 и трансмембранный гликопротеин первого типа CD96 [73].

Комплексы ICG с полиэтиленгликолем (PEI), включенные в наночастицы на основе диоксида кремния [74], обладали улучшенными фотофизическими свойствами по сравнению с самим красителем. Взаимодействие с PEI приводило к предотвращению агрегации ICG и тушению флуоресценции красителя и практически предотвращало вытекание красителя из частиц. Использование комплекса ICG-PEI в сочетании с кремниевыми наночастицами позволило детектировать ИК-сигналы при биоимиджинге на глубине до 2 см от поверхности тела. Взаимодействие ICG с белками приводит к изменению параметров флуоресценции красителя для создания адресных ИК-зондов. После связывания с рецепторами и интернализации краситель диссоциировал от антител, что приводило к восстановлению исходных параметров флуоресценции красителя. Созданы адресные зонды на основе комплексов ICG с даклизумабом, трастузумабом или панитумумабом, взаимодействующими соответственно с рецепторами интерлейкина-2 (CD25), рецепторами II и I эпидермального фактора роста человека (HER2 и HER1) [75].

Адресная доставка ICG в клетки в составе липидных наночастиц, функционализированных молекулами фолиевой кислоты (рис. 4А), является альтернативным методом адресной доставки красителя в клетки [76]. Установлено, что эти биосовместимые



**Рис. 4.** Наносистемы для доставки индоцианинового зеленого ICG в опухолевые клетки. **А** – липидные наночастицы, нагруженные ICG и функционализированные молекулами фолиевой кислоты по внешней поверхности [76]; **Б** – наносферы хитозана с инкапсулированными золотыми нанотрубками и ICG [77]; **В** – наностержни оксида вольфрама со связанными на поверхности молекулами ICG [78]; **Г** – наносферы гидрохлорида полиаллиламина и солей ортофосфорной кислоты, нагруженные ICG и функционализированные антителами к рецептору эпидермального фактора роста человека (EGFR) [57]; **Д** – наночастицы, состоящие из ICG, человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) и паклитаксела (PTX) [79]

частицы обладают хорошей монодисперсностью, сохраняют фотостабильность и характеризуются более продолжительным временем циркуляции в кровотоке по сравнению со свободным ICG. Эксперименты *in vivo* подтвердили адресное накопление описанных частиц в опухоли, что делает липидные наночастицы идеальными агентами для прижизненного биоимиджинга и ранней онкодиагностики.

Для двухмодальной фототерапии, сочетающей в себе одновременно ФТТ и ФДТ, была предложена наноплатформа на основе гибридных наносфер хитозана, инкапсулированных в них золотых стержней и ICG (рис. 4Б) [77]. Гибридные наносферы имели диаметр 180 нм и поглощали в диапазоне от 650 до 900 нм. ICG внутри наносфер защищен от быстрого гидролиза в биологических жидкостях, что увели-

чивает время жизни красителя и эффективность его действия на клетки. Двухмодальная фототерапия показала высокий синергический эффект и улучшила терапевтическую эффективность отдельно взятых ICG и золотых наностержней. Так, при облучении ИК-лазером модельных животных, которым предварительно ввели наносферы, у мышей опытной группы объем опухоли увеличился всего в 16 раз, тогда как у мышей контрольной группы – в 58 раз.

Для двухмодальной фототерапии можно также использовать наностержни оксида вольфрама ( $W_{18}O_{49}$ ) и ICG [78]. В этой конструкции наностержни оксида вольфрама одновременно выступают в роли эффективного фототермического агента для ФТТ и в роли наноносителя, электростатически связывающего на своей поверхности молекулы ICG (рис. 4В). Как и в случае с золотыми наностержнями, при двухмодальной терапии, запускаемой облучением наностержней оксида вольфрама, наблюдается повышенная летальность клеток HeLa по сравнению с мономодальной терапией (только ФТТ или ФДТ). Эксперименты на животных показали, что вольфрамовые наностержни со связанными молекулами красителя эффективно разрушают солидные опухоли при облучении светом (808 нм), демонстрируя таким образом высокий потенциал этих нанокомпозитов в терапии опухолей.

Описано применение ICG сферических композитных капсул, состоящих из молекул гидрохлорида полиаллиллина и солей ортофосфорной кислоты (рис. 4Г) для ФТТ [57]. Поверхность капсул была функционализирована антителами к рецептору эпидермального фактора роста человека (EGFR) для нацеливания на EGFR-положительные раковые клетки. В опытах *in vitro* при облучении клеток ИК-лазером (808 нм) при интенсивности облучения в 6 Вт/см<sup>2</sup> наблюдалась почти 100% гибель клеток, обработанных анти-EGFR-нанокапсулами, нагруженными ICG, в то время как смертность клеток, обработанных свободным красителем, составила лишь 15%.

Разработана нанотераностическая платформа для ФТТ и биоимиджинга, состоящая из трех клинически одобренных препаратов: сывороточного альбумина человека (ЧСА), паклитаксела (РТХ) и ICG (рис. 4Д) [79]. Показано, что смешивание молекул ЧСА, РТХ и ICG приводит к образованию стабильных наночастиц размером 80 нм. В этой системе ЧСА играет роль биосовместимого носителя, РТХ – эффективного противоопухолевого лекарственного средства, а ICG выступает одновременно и в качестве зонда для флуоресцентной визуализации, и в качестве фототермического агента. Показано, что эти трехкомпонентные наночастицы (ЧСА–ICG–РТХ) имеют более высокую стабильность и более длитель-

ное время жизни в кровотоке, чем комплекс ЧСА–ICG. Умеренный фототермический нагрев, вызываемый ICG под воздействием ИК-лазера, способствует увеличению внутриклеточного поглощения ЧСА–ICG–РТХ, что усиливает цитотоксичность комплекса. В опытах *in vivo* с использованием прижизненного биоимиджинга показано, что нанокомплексы эффективно накапливаются в первичной опухоли и в метастазах легких. В случае подкожных опухолей и метастазов терапия трехкомпонентными наночастицами дает отличный синергический эффект, основанный на химическом и фототермическом воздействии. Описанная тераностическая наноплатформа, состоящая из клинически одобренных агентов, обладает высоким потенциалом как для неинвазивного выявления очага заболевания, так и для терапии онкологических заболеваний.

Таргетные липосомные частицы, нагруженные красителем и функционализированные по поверхности фолиевой кислотой [80], успешно использовались для подавления клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF-7, сверхэкспрессирующих на поверхности рецепторы фолиевой кислоты. Показано, что эти липосомные частицы эффективны при ФТТ *in vitro* и *in vivo*.

#### АНАЛОГИ КРАСИТЕЛЯ ИНДОЦИАНИНОВОГО ЗЕЛЕНОГО С УЛУЧШЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ

В современных исследованиях наряду с ICG используют ряд аналогов красителя, характеризующиеся улучшенными фотооптическими свойствами и повышенной стабильностью в биологических средах [81, 82] (таблица, рис. 5).

Красители IR780, IR783, IR800, IR808 с успехом применены для биоимиджинга [86, 93–96]. Обнаружено, что водорастворимые красители IR780, IR783, IR808 предпочтительно накапливаются в опухолевых клетках *in vitro* и *in vivo*. Однако, как и ICG, они быстро выводятся из кровотока и отличаются непродолжительным удержанием в опухоли, что ограничивает временное окно для проведения фототерапии [97].

IRDye800CW (IR800) – водорастворимый аналог ICG, одобрен для клинического применения и используется для биомедицинского имиджинга и флуоресцентной хирургии – методе, включающем использование флуоресцентного контрастного вещества для улучшения интраоперационной визуализации опухоли [96, 98]. Конъюгаты IR800 с различными антителами, нацеленными на факторы роста и протеогликаны, успешно использовали в доклинических и клинических испытаниях для фототераностики опухолей мозга [96, 99–101], молочной железы [102] и рака головы и шеи [103–105].

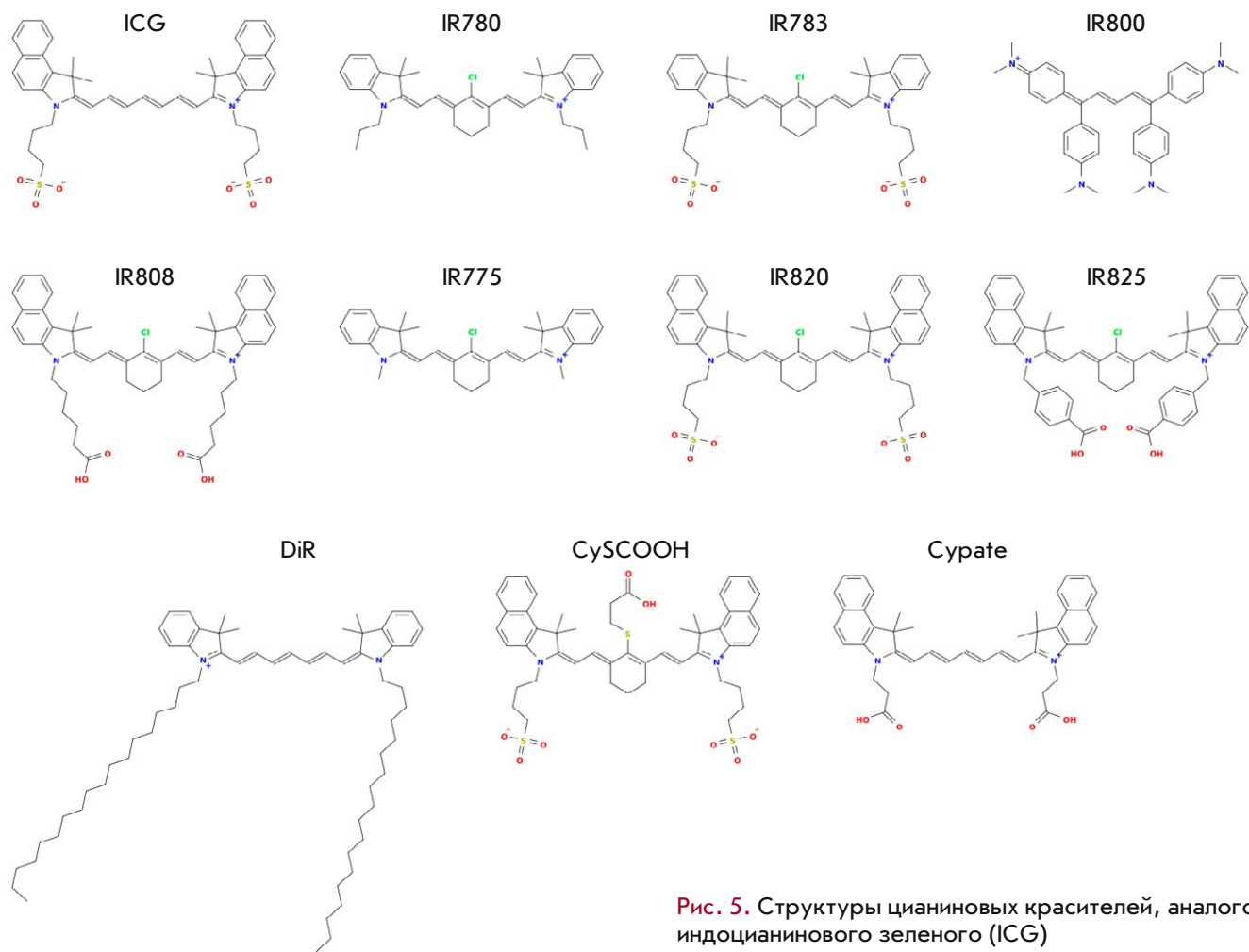


Рис. 5. Структуры цианиновых красителей, аналогов индоцианинового зеленого (ICG)

Основные фотофизические свойства ICG и его аналогов, активируемых в ИК-диапазоне

№	ИК-краситель	Поглощение $\lambda_{\max}$ , нм	Эмиссия $\lambda_{\max}$ , нм	Коэффициент экстинкции, $\epsilon$ , ( $\times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )	Квантовый выход синглетного кислорода, %*	Квантовый выход флуоресценции, %	Ссылка
1	ICG	785	822	2.04	0.8	7.8 <sup>M</sup>	[82]
2	IR780	780	798–823**	2.65	12.7	0.07–0.17%**	[83, 84]
3	IR783	783	804	1.17	3	4	[82]
4	IR800	774	794	2.40	н/д	9	[85]
5	IR808	783 <sup>M</sup>	816	3.00	н/д	5.9	[86, 87]
6	IR775	775 <sup>M</sup>	792	2.37	н/д	7	[88]
7	IR820	820	850	2.02	2	4.4	[82]
8	IR825	825 <sup>M</sup>	-	1.14	н/д	<0.1 <sup>M</sup>	[89]
9	DiR	747 <sup>M</sup>	774 <sup>M</sup>	2.70	н/д	28	[90]
10	CySCOON	820	840	н/д	н/д	н/д	[91]
11	Cypate	785	822	2.16	2	6.5	[92]

\*Относительно бенгальского розового [82]; \*\*в зависимости от растворителя. н/д – нет данных; M – в метаноле.

Использование высокоэффективных гидрофобных аналогов ICG потребовало разработки систем доставки красителей к очагу заболевания на основе наночастиц различной природы [106, 107]. Так, в 2017 г. [108] была разработана фототераностическая наноплатформа для бимодальной терапии (ФДТ и ФТТ) в сочетании с биоимиджингом в режиме реального времени на основе гидрофобного аналога ICG, IR775. Водорастворимый IR775 с целью его доставки в опухоли был загружен в биосовместимые полимерные наночастицы размером 40 нм на основе PEG и поликапролактона. Инкапсулированный в наночастицы IR775 вызывает разогрев тестируемой жидкости до 55°C и генерирует выработку активных форм кислорода под действием облучения. В опытах *in vivo* показано, что инкапсулированный в наночастицы IR775 после системного введения эффективно накапливается в раковых опухолях, дает четкий флуоресцентный сигнал при ИК-облучении и приводит к полному уничтожению опухоли, устойчивой к традиционной химиотерапии, после всего лишь однократного сеанса комбинаторной фототерапии.

Для мультимодальной ФТТ с одновременной флуоресцентной и фотоакустической визуализацией разработана тераностическая наноплатформа на основе наночастиц ферритина, нагруженных IR820, названная «хамелеон» [62]. В спектре поглощения свободного IR820 присутствует минорный пик на длине волны 550 нм. При возбуждении как свободного красителя, так и в составе частиц источником света с длиной волны 550 нм наблюдается эмиссия с максимумом при 604 нм. Возбуждение красителя на длине волны основного пика поглощения (770 нм) приводило к эмиссии с максимумом при 834 нм. Это свойство IR820 позволило использовать возбуждение наночастиц на длине волны 550 нм для флуоресцентной визуализации, а возбуждение ИК-лазером на 808 нм для фотоакустической визуализации и высокоэффективной ФТТ. После внутривенной инъекции наночастиц модельным животным и последующего ИК-облучения с низкой интенсивностью (0,5 Вт/см<sup>2</sup>) отмечали полное исчезновение опухолей без выраженной токсичности и рецидивов.

В комбинированной терапии используются также и апконвертирующие наночастицы (АНЧ) (рис. 6А). Для увеличения растворимости и стабильности в физиологических жидкостях АНЧ были покрыты бычьим сывороточным альбумином (БСА). При этом непосредственно в белковую шубу комплекса БСА с АНЧ были интегрированы два красителя – бенгальский розовый (БР), поглощающий свет на длине волны 560 нм, и IR825, поглощающий свет при 808 нм [109]. При возбуждении лазером на длине волны 980 нм АНЧ переизлучают свет в зеленой области

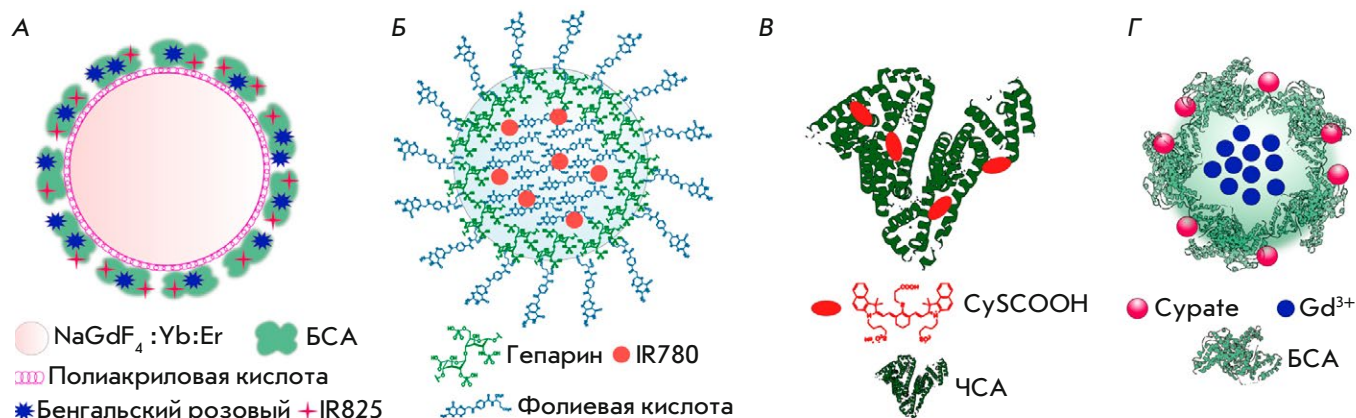
спектра, возбуждая тем самым БР, который, генерируя АФК, оказывает фотодинамический эффект. Краситель IR825 возбуждается лазером на длине волны 808 нм, генерируя тепло. Синергический эффект разработанной бимодальной системы доказан в опытах *in vitro* и *in vivo*.

На основе мицелл, нагруженных красителем IR780 и радиоактивным изотопом рения-188 (<sup>188</sup>Re), разработана многофункциональная платформа для ФТТ, флуоресцентной визуализации и однофотонной эмиссионной томографии [110]. Данная платформа позволяет отслеживать накопление и распределение мицелл в опухоли, а также кинетику высвобождения нагруженных в мицеллы препаратов в режиме реального времени. В опытах *in vivo* при проведении ФТТ на модельных животных с ксенографтными опухолями (рак прямой кишки) удалось добиться торможения роста опухолей у животных опытной группы на 82,6%. Гистопатологический анализ выявил необратимые повреждения тканей некротического характера, снижение пролиферативной активности, усиление апоптоза клеток и увеличение экспрессии белков теплового шока в опухолях, подверженных ФТТ.

Показано [58], что водорастворимые наночастицы на основе гепарина и фолиевой кислоты (рис. 6Б) способны связывать водонерастворимый краситель, IR780. Нерастворимые в воде молекулы фолиевой кислоты формируют гидрофобное ядро с включенным IR780 в центре частицы, молекулы же гепарина – гидрофильный слой на поверхности частицы. Небольшая часть молекул фолиевой кислоты находится на поверхности частицы, формируя адрес для нацеливания на опухолевые клетки, экспрессирующие рецептор фолата. Эти частицы показывают хорошую монодисперсность, высокую стабильность и специфичность в отношении фолат-положительных клеток MCF-7. Опыты *in vivo* показали, что частицы на основе фолиевой кислоты и гепарина вызывают не только фототермический эффект при облучении, но и служат инструментом для визуализации опухолевого очага.

Еще один йодированный аналог ICG – DiR (йодид 1,1-диоктадецил-3,3,3,3-тетраметиллиндотрикарбоцианина), поглощающий при 808 нм, был использован для визуализации в ИК-диапазоне и одновременной фототермической абляции опухолей и метастазов рака молочной железы [64]. Краситель пассивно доставляется к очагам воспаления в составе полимерных наночастиц. DiR обладает как фототермическими, так и фотодинамическими свойствами: при введении красителя непосредственно в опухоль и последующем облучении происходит разрушение раковых клеток за счет одно-





**Рис. 6.** Многофункциональные платформы на основе аналогов красителя индоцианинового зеленого (ICG) для фототераностики. А – апконвертирующие наночастицы с БСА, в глобулу которого интегрированы бенгальский розовый и IR825 [109]; Б – наночастицы на основе гепарина и фолиевой кислоты, нагруженные IR780 [58]; В – конъюгаты человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) и CySCOON [91]; Г – наночастицы гадолиния, покрытые конъюгатом БСА-Cypate [113]

временной генерации красителем тепла и активных форм кислорода [111].

Цианиновый краситель CySCOON, полученный путем введения жесткого циклогексенильного кольца в гептаметиновую цепь ICG (таблица и рис. 5) и конъюгированный с ЧСА (рис. 6В), показал улучшенное накопление и более продолжительное удержание в опухоли по сравнению со свободным красителем CySCOON. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что он может применяться для фотоакустической визуализации, ИК-флуоресцентного биоимиджинга и термической терапии [91]. В опытах *in vivo* полная фототермическая абляция опухоли достигалась при однократном внутривенном введении препарата с последующим ИК-облучением (808 нм, 1 Вт/см<sup>2</sup>, 5 мин).

Карбоцианиновый краситель Cypate – еще один краситель цианиновой группы, который поглощает в ближней ИК-области (~800 нм, таблица) и проявляет при облучении фотоакустический и фототермический эффекты [81, 112]. Для доставки этого красителя использовали наночастицы гадолиния, покрытые белковой оболочкой (рис. 6Г) [113]. Молекулы красителя присоединялись к белковой оболочке ковалентно с помощью карбодимидной реакции. В опытах *in vivo* показано, что полученные наночастицы отлично визуализируют опухолевый очаг методами фотоакустического, магнитно-резонансного и флуоресцентного имиджинга, пассивно накапливаются в клетках опухоли и вызывают полную фототермическую абляцию опухоли после одного сеанса фототерапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фототермическая терапия опухолевых новообразований на основе органических красителей с возбуждением светом в ближней инфракрасной области представляет собой активно развивающееся и перспективное направление биомедицины. Благодаря относительно низкой (по сравнению с другими фототермическими агентами) стоимости используемых красителей, их способности к пассивному накоплению в опухолях, возможности их включения в широкий спектр наноносителей для активной доставки, в том числе таргетной, а также благодаря минимальной инвазивности лечения и незначительным побочным эффектам по сравнению с фототермическими агентами неорганической природы органические красители в последнее время все больше и больше привлекают внимание исследователей. Для улучшения биосовместимости и усиления фототермических свойств индоцианиновых красителей, наряду с созданием новых модификаций красителей, ведется разработка новых способов их доставки на основе наноагентов.

Способность фотоактивируемых красителей к мультимодальному имиджингу, например, одновременной ИК-флуоресценции и фотоакустической визуализации, делает их предпочтительными агентами для фототераностики онкологических заболеваний. Точкой роста в данной области исследований является разработка многофункциональных наноплатформ, сочетающих в себе способность при облучении не только флуоресцировать, но и проявлять фототермические и/или фотодинамические свой-

ства. Описанные в обзоре мультимодальные наноплатформы позволяют не только проводить терапию с сочетанием различных терапевтических подходов, приводящих к впечатляющим синергическим эффектам, но и одновременно визуализировать очаги заболевания, а также осуществлять неинвазивный мониторинг отклика на лечение.

Особое внимание исследователей вызывает разработка таргетных препаратов, позволяющих минимизировать нежелательное токсическое воздействие и побочные эффекты онкотерапии. В настоящее время это направление стремительно развивается не только на основе использования традиционных антител, но и новых адресных скаффолдов неиммуноглобулиновой природы (аффибо-

ди, антикалинов, белков с анкириновыми повторами и т.д.).

По мнению авторов, разработка подобного рода мультимодальных тераностических наноплатформ будет находиться на переднем крае экспериментальной онкологии, позволяя решать сложнейшие задачи неинвазивной диагностики, высокоэффективного прецизионного лечения, а также мониторинга результативности проводимой терапии в режиме реального времени. ●

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-54-06001 «Разработка новых технологий для специфического уничтожения раковых клеток и опухолей».*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Diamond I., McDonagh Antony F., Wilson Charles B., Granelli Steven G., Nielsen S., Jaenicke R. // *Lancet*. 1972. V. 300. № 7788. P. 1175–1177.
- Lucky S.S., Soo K.C., Zhang Y. // *Chem. Rev.* 2015. V. 115. № 4. P. 1990–2042.
- Zhang P., Hu C., Ran W., Meng J., Yin Q., Li Y. // *Theranostics*. 2016. V. 6. № 7. P. 948–968.
- Plaetzer K., Krammer B., Berlanda J., Berr F., Kiesslich T. // *Lasers Med. Sci.* 2009. V. 24. № 2. P. 259–268.
- Wilson B.C., Patterson M.S. // *Phys. Med. Biol.* 2008. V. 53. № 9. P. R61–R109.
- Fan W., Huang P., Chen X. // *Chem. Soc. Rev.* 2016. V. 45. № 23. P. 6488–6519.
- Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O., Hahn S.M., Hamblin M.R., Juzeniene A., Kessel D., et al. // *CA. Cancer J. Clin.* 2011. V. 61. № 4. P. 250–281.
- Zhang H., Chen G., Yu B., Cong H. // *Rev. Adv. Mater. Sci.* 2018. V. 53. № 2. P. 131–146.
- Vogel A., Venugopalan V. // *Chem. Rev.* 2003. V. 103. № 2. P. 577–644.
- Proshkina G., Deyev S., Ryabova A., Tavanti F., Menziani M.C., Cohen R., Katrivas L., Kotlyar A. // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2019. V. 11. № 38. P. 34645–34651.
- Shipunova V.O., Zelepukin I.V., Stremovskiy O.A., Nikitin M.P., Care A., Sunna A., Zvyagin A.V., Deyev S.M. // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2018. V. 10. № 20. P. 17437–17447.
- Shipunova V.O., Kotelnikova P.A., Aghayeva U.F., Stremovskiy O.A., Novikov I.A., Schulga A.A., Nikitin M.P., Deyev S.M. // *J. Magn. Magn. Mater.* 2019. V. 469. P. 450–455.
- Belova M.M., Shipunova V.O., Kotelnikova P.A., Babenyshev A.V., Rogozhin E.A., Cherednichenko M.Yu., Deyev S.M. // *Acta Naturae*. 2019. V. 11. № 2. P. 47–53.
- Guryev E.L., Volodina N.O., Shilyagina N.Y., Gudkov S.V., Balalaeva I.V., Volovetskiy A.B., Lyubeshkin A.V., Sen' A.V., Ermilov S.A., Vodenev V.A., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018. V. 115. № 39. P. 9690–9695.
- Shilova O.N., Deyev S.M. // *Acta Naturae*. 2019. V. 11. № 4. P. 42–53.
- Zelepukin I.V., Yaremenko A.V., Shipunova V.O., Babenyshev A.V., Balalaeva I.V., Nikitin P.I., Deyev S.M., Nikitin M.P. // *Nanoscale*. 2019. V. 11. № 4. P. 1636–1646.
- Pekkanen A.M., Dewitt M.R., Rylander M.N. // *J. Biomed. Nanotechnol.* 2014. V. 10. № 9. P. 1677–1712.
- Chen W.R., Huang Z., Korbelyk M., Nordquist R.E., Liu H. // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2006. V. 25. № 1–2. P. 281–292.
- Harris A.L. // *Nat. Rev. Cancer*. 2002. V. 2. № 1. P. 38–47.
- Huang H.-W., Liauh C.-T. // *J. Med. Biol. Eng.* 2012. V. 32. № 1. P. 1.
- Hong G., Wu J.Z., Robinson J.T., Wang H., Zhang B., Dai H. // *Nat. Commun.* 2012. V. 3. № 1. P. 700.
- Hildebrandt B. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2002. V. 43. № 1. P. 33–56.
- Deyev S., Proshkina G., Ryabova A., Tavanti F., Menziani M.C., Eidelshstein G., Avishai G., Kotlyar A. // *Bioconjug. Chem.* 2017. V. 28. № 10. P. 2569–2574.
- Grebenik E.A., Generalova A.N., Nechaev A.V., Khaydukov E.V., Mironova K.E., Stremovskiy O.A., Lebedenko E.N., Zvyagin A.V., Deyev S.M. // *Acta Naturae*. 2014. V. 6. № 4. P. 48–53.
- Grebenik E.A., Kostyuk A.B., Deyev S.M. // *Russ. Chem. Rev.* 2016. V. 85. № 12. P. 1277–1296.
- Guryev E.L., Shilyagina N.Y., Kostyuk A.B., Sencha L.M., Balalaeva I.V., Vodenev V.A., Kutova O.M., Lyubeshkin A.V., Yakubovskaya R.I., Pankratov A.A., et al. // *Toxicol. Sci.* 2019. V. 170. № 1. P. 123–132.
- Mironova K.E., Khochenkov D.A., Generalova A.N., Rocheva V.V., Sholina N.V., Nechaev A.V., Semchishen V.A., Deyev S.M., Zvyagin A.V., Khaydukov E.V. // *Nanoscale*. 2017. V. 9. № 39. P. 14921–14928.
- Khaydukov E.V., Mironova K.E., Semchishen V.A., Generalova A.N., Nechaev A.V., Khochenkov D.A., Stepanova E.V., Lebedev O.I., Zvyagin A.V., Deyev S.M., et al. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. № 1. P. 35103.
- Melancon M.P., Zhou M., Li C. // *Acc. Chem. Res.* 2011. V. 44. № 10. P. 947–956.
- Landsman M.L., Kwant G., Mook G.A., Zijlstra W.G. // *J. Appl. Physiol.* 1976. V. 40. № 4. P. 575–583.
- Schutt F., Fischer J., Kopitz J., Holz F.G. // *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002. V. 30. № 2. P. 110–114.
- Benson R.C., Kues H.A. // *Phys. Med. Biol.* 1978. V. 23. № 1. P. 159–163.
- Motomura K., Inaji H., Komoike Y., Kasugai T., Noguchi S., Koyama H. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1999. V. 29. № 12. P. 604–607.
- Ishihara H., Okawa H., Iwakawa T., Umegaki N., Tsubo T., Matsuki A. // *Anesth. Analg.* 2002. V. 94. № 4. P. 781–786.
- Ott P. // *Pharmacol. Toxicol.* 1998. V. 83. P. 1–48.

36. Sakka S.G. // *J. Clin. Monit. Comput.* 2018. V. 32. № 5. P. 787–796.
37. Frangioni J. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2003. V. 7. № 5. P. 626–634.
38. Olsen T.W. // *Arch. Ophthalmol.* 1996. V. 114. № 1. P. 97.
39. Yu J., Yaseen M.A., Anvari B., Wong M.S. // *Chem. Mater.* 2007. V. 19. № 6. P. 1277–1284.
40. Chen W.R., Adams R.L., Higgins A.K., Bartels K.E., Nordquist R.E. // *Cancer Lett.* 1996. V. 98. № 2. P. 169–173.
41. Li X., Beauvoit B., White R., Nioka S., Chance B., Yodh A.G. // *Optical tomography, photon migration, and spectroscopy of tissue and model media: Theory, human studies, and instrumentation* / Eds Chance B., Alfano R.R. SPIE, 1995. V. 2389. P. 789–797.
42. Abels C., Fickweiler S., Weiderer P., Bäumler W., Hofstädter F., Landthaler M., Szeimies R.-M. // *Arch. Dermatol. Res.* 2000. V. 292. № 8. P. 404–411.
43. Bäumler W., Abels C., Karrer S., Weiß T., Messmann H., Landthaler M., Szeimies R.-M. // *Br. J. Cancer.* 1999. V. 80. № 3–4. P. 360–363.
44. Tseng W.W., Saxton R.E., Deganutti A., Liu C.D. // *Pancreas.* 2003. V. 27. № 3. P. e42–e45.
45. Philip R., Penzkofer A., Bäumler W., Szeimies R.M., Abels C. // *J. Photochem. Photobiol. Chem.* 1996. V. 96. № 1–3. P. 137–148.
46. Soper S.A., Mattingly Q.L. // *J. Am. Chem. Soc.* 1994. V. 116. № 9. P. 3744–3752.
47. Sevick-Muraca E.M., Houston J.P., Gurfinkel M. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2002. V. 6. № 5. P. 642–650.
48. Yan J., Estévez M.C., Smith J.E., Wang K., He X., Wang L., Tan W. // *Nano Today.* 2007. V. 2. № 3. P. 44–50.
49. Desmettre T., Devoisselle J.M., Mordon S. // *Surv. Ophthalmol.* 2000. V. 45. № 1. P. 15–27.
50. Gathje J., Steuer R.R., Nicholes K.R. // *J. Appl. Physiol.* 1970. V. 29. № 2. P. 181–185.
51. Holzer W., Mauerer M., Penzkofer A., Szeimies R.-M., Abels C., Landthaler M., Bäumler W. // *J. Photochem. Photobiol. B.* 1998. V. 47. № 2–3. P. 155–164.
52. Mordon S., Devoisselle J.M., Soulie-Begu S., Desmettre T. // *Microvasc. Res.* 1998. V. 55. № 2. P. 146–152.
53. Maarek J.-M.I., Holschneider D.P., Harimoto J. // *J. Photochem. Photobiol. B.* 2001. V. 65. № 2–3. P. 157–164.
54. Zhang Y., Wang M. // *Mater. Lett.* 2000. V. 42. № 1–2. P. 86–91.
55. Saxena V., Sadoqi M., Shao J. // *J. Pharm. Sci.* 2003. V. 92. № 10. P. 2090–2097.
56. Muckle T.J. // *Biochem. Med.* 1976. V. 15. № 1. P. 17–21.
57. Yu J., Javier D., Yaseen M.A., Nitin N., Richards-Kortum R., Anvari B., Wong M.S. // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. V. 132. № 6. P. 1929–1938.
58. Yue C., Liu P., Zheng M., Zhao P., Wang Y., Ma Y., Cai L. // *Biomaterials.* 2013. V. 34. № 28. P. 6853–6861.
59. Huang P., Gao Y., Lin J., Hu H., Liao H.-S., Yan X., Tang Y., Jin A., Song J., Niu G., et al. // *ACS Nano.* 2015. V. 9. № 10. P. 9517–9527.
60. Sheng Z., Hu D., Zheng M., Zhao P., Liu H., Gao D., Gong P., Gao G., Zhang P., Ma Y., et al. // *ACS Nano.* 2014. V. 8. № 12. P. 12310–12322.
61. Chen Q., Liang C., Wang X., He J., Li Y., Liu Z. // *Biomaterials.* 2014. V. 35. № 34. P. 9355–9362.
62. Huang P., Rong P., Jin A., Yan X., Zhang M.G., Lin J., Hu H., Wang Z., Yue X., Li W., et al. // *Adv. Mater.* 2014. V. 26. № 37. P. 6401–6408.
63. Zheng M., Yue C., Ma Y., Gong P., Zhao P., Zheng C., Sheng Z., Zhang P., Wang Z., Cai L. // *ACS Nano.* 2013. V. 7. № 3. P. 2056–2067.
64. He X., Bao X., Cao H., Zhang Z., Yin Q., Gu W., Chen L., Yu H., Li Y. // *Adv. Funct. Mater.* 2015. V. 25. № 19. P. 2831–2839.
65. Ma Y., Tong S., Bao G., Gao C., Dai Z. // *Biomaterials.* 2013. V. 34. № 31. P. 7706–7714.
66. Saxena V., Sadoqi M., Shao J. // *J. Photochem. Photobiol. B.* 2004. V. 74. № 1. P. 29–38.
67. Gomes A.J., Lunardi L.O., Marchetti J.M., Lunardi C.N., Tedesco A.C. // *Photomed. Laser Surg.* 2006. V. 24. № 4. P. 514–521.
68. Rodriguez V.B., Henry S.M., Hoffman A.S., Stayton P.S., Li X., Pun S.H. // *J. Biomed. Opt.* 2008. V. 13. № 1. P. 014025.
69. Kim G., Huang S.-W., Day K.C., O'Donnell M., Agayan R.R., Day M.A., Kopelman R., Ashkenazi S. // *J. Biomed. Opt.* 2007. V. 12. № 4. P. 044020.
70. Goldberg M., Langer R., Jia X. // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2007. V. 18. № 3. P. 241–268.
71. Altinoğlu E.I., Russin T.J., Kaiser J.M., Barth B.M., Eklund P.C., Kester M., Adair J.H. // *ACS Nano.* 2008. V. 2. № 10. P. 2075–2084.
72. Barth B.M., Sharma R., Altinoğlu E.İ., Morgan T.T., Shanmugavelandy S.S., Kaiser J.M., McGovern C., Matters G.L., Smith J.P., Kester M., et al. // *ACS Nano.* 2010. V. 4. № 3. P. 1279–1287.
73. Barth B.M., Altinoğlu E., Shanmugavelandy S.S., Kaiser J.M., Crespo-Gonzalez D., DiVittore N.A., McGovern C., Goff T.M., Keasey N.R., Adair J.H., et al. // *ACS Nano.* 2011. V. 5. № 7. P. 5325–5337.
74. Quan B., Choi K., Kim Y.-H., Kang K.W., Chung D.S. // *Talanta.* 2012. V. 99. P. 387–393.
75. Ogawa M., Kosaka N., Choyke P.L., Kobayashi H. // *Cancer Res.* 2009. V. 69. № 4. P. 1268–1272.
76. Zheng C., Zheng M., Gong P., Jia D., Zhang P., Shi B., Sheng Z., Ma Y., Cai L. // *Biomaterials.* 2012. V. 33. № 22. P. 5603–5609.
77. Chen R., Wang X., Yao X., Zheng X., Wang J., Jiang X. // *Biomaterials.* 2013. V. 34. № 33. P. 8314–8322.
78. Deng K., Hou Z., Deng X., Yang P., Li C., Lin J. // *Adv. Funct. Mater.* 2015. V. 25. № 47. P. 7280–7290.
79. Chen Q., Liang C., Wang C., Liu Z. // *Adv. Mater.* 2015. V. 27. № 5. P. 903–910.
80. Zheng M., Zhao P., Luo Z., Gong P., Zheng C., Zhang P., Yue C., Gao D., Ma Y., Cai L. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2014. V. 6. № 9. P. 6709–6716.
81. Luo S., Zhang E., Su Y., Cheng T., Shi C. // *Biomaterials.* 2011. V. 32. № 29. P. 7127–7138.
82. James N.S., Chen Y., Joshi P., Ohulchanskyy T.Y., Ethirajan M., Henary M., Strekowsk L., Pandey R.K. // *Theranostics.* 2013. V. 3. № 9. P. 692–702.
83. Singh A.K., Hahn M.A., Gutwein L.G., Rule M.C., Knapik J.A., Moudgil B.M., Grobmyer S.R., Brown S.C. // *Int. J. Nanomedicine.* 2012. V. 7. P. 2739–2750.
84. Alves C.G., Lima-Sousa R., de Melo-Diogo D., Louro R.O., Correia I.J. // *Int. J. Pharm.* 2018. V. 542. № 1–2. P. 164–175.
85. Marshall M.V., Draney D., Sevick-Muraca E.M., Olive D.M. // *Mol. Imaging Biol.* 2010. V. 12. № 6. P. 583–594.
86. Tan X., Luo S., Wang D., Su Y., Cheng T., Shi C. // *Biomaterials.* 2012. V. 33. № 7. P. 2230–2239.
87. Deng G., Li S., Sun Z., Li W., Zhou L., Zhang J., Gong P., Cai L. // *Theranostics.* 2018. V. 8. № 15. P. 4116–4128.
88. Strehmel B., Schmitz C., Kütahya C., Pang Y., Drewitz A., Mustroph H. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2020. V. 16. P. 415–444.
89. Cheng L., He W., Gong H., Wang C., Chen Q., Cheng Z., Liu Z. // *Adv. Funct. Mater.* 2013. V. 23. № 47. P. 5893–5902.
90. Texier I., Goutayer M., Da Silva A., Guyon L., Djaker N,

- Josserand V., Neumann E., Bibette J., Vinet F. // *J. Biomed. Opt.* 2009. V. 14. № 5. P. 054005.
91. Rong P., Huang P., Liu Z., Lin J., Jin A., Ma Y., Niu G., Yu L., Zeng W., Wang W., et al. // *Nanoscale. Royal Soc. Chem.* 2015. V. 7. № 39. P. 16330–16336.
92. Achilefu S., Dorshow R.B., Bugaj J.E., Rajagopalan R. // *Invest. Radiol.* 2000. V. 35. № 8. P. 479–485.
93. Zhang C., Liu T., Su Y., Luo S., Zhu Y., Tan X., Fan S., Zhang L., Zhou Y., Cheng T., et al. // *Biomaterials.* 2010. V. 31. № 25. P. 6612–6617.
94. Yang X., Shi C., Tong R., Qian W., Zhou H.E., Wang R., Zhu G., Cheng J., Yang V.W., Cheng T., et al. // *Clin. Cancer Res.* 2010. V. 16. № 10. P. 2833–2844.
95. Luo S., Tan X., Qi Q., Guo Q., Ran X., Zhang L., Zhang E., Liang Y., Weng L., Zheng H., et al. // *Biomaterials.* 2013. V. 34. № 9. P. 2244–2251.
96. Miller S.E., Tummers W.S., Teraphongphom N., van den Berg N.S., Hasan A., Ertsey R.D., Nagpal S., Recht L.D., Plowey E.D., Vogel H., et al. // *J. Neurooncol.* 2018. V. 139. № 1. P. 135–143.
97. Haugland R.P. *Handbook of fluorescent probes and research products*. 9. ed. Eugene, Or.: Molecular Probes, Inc, 2002.
98. van Keulen S., Nishio N., Fakurnejad S., Birkeland A., Martin B.A., Lu G., Zhou Q., Chirita S.U., Forouzanfar T., Colevas A.D., et al. // *J. Nucl. Med.* 2019. V. 60. № 6. P. 758–763.
99. Warram J.M., de Boer E., Korb M., Hartman Y., Kovar J., Markert J.M., Gillespie G.Y., Rosenthal E.L. // *Br. J. Neurosurg.* 2015. V. 29. № 6. P. 850–858.
100. Kovar J.L., Curtis E., Othman S.F., Simpson M.A., Michael Olive D. // *Anal. Biochem.* 2013. V. 440. № 2. P. 212–219.
101. Polikarpov D.M., Campbell D.H., McRobb L.S., Wu J., Lund M.E., Lu Y., Deyev S.M., Davidson A.S., Walsh B.J., Zvyagin A.V., et al. // *Cancers.* 2020. V. 12. № 4. P. 984.
102. Sampath L., Kwon S., Ke S., Wang W., Schiff R., Mawad M.E., Sevic-Muraca E.M. // *J. Nucl. Med.* 2007. V. 48. № 9. P. 1501–1510.
103. Heath C.H., Deep N.L., Beck L.N., Day K.E., Sweeny L., Zinn K.R., Huang C.C., Rosenthal E.L. // *Otolaryngol. Neck Surg.* 2013. V. 148. № 6. P. 982–990.
104. Rosenthal E.L., Warram J.M., de Boer E., Chung T.K., Korb M.L., Brandwein-Gensler M., Strong T.V., Schmalbach C.E., Morlandt A.B., Agarwal G., et al. // *Clin. Cancer Res.* 2015. V. 21. № 16. P. 3658–3666.
105. Zinn K.R., Korb M., Samuel S., Warram J.M., Dion D., Killingsworth C., Fan J., Schoeb T., Strong T.V., Rosenthal E.L. // *Mol. Imaging Biol.* 2015. V. 17. № 1. P. 49–57.
106. Mérian J., Gravier J., Navarro F., Texier I. // *Molecules.* 2012. V. 17. № 5. P. 5564–5591.
107. Yuan A., Wu J., Tang X., Zhao L., Xu F., Hu Y. // *J. Pharm. Sci.* 2013. V. 102. № 1. P. 6–28.
108. Duong T., Li X., Yang B., Schumann C., Albarqi H.A., Taratula O., Taratula O. // *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 2017. V. 13. № 3. P. 955–963.
109. Chen Q., Wang C., Cheng L., He W., Cheng Z., Liu Z. // *Biomaterials.* 2014. V. 35. № 9. P. 2915–2923.
110. Peng C.-L., Shih Y.-H., Lee P.-C., Hsieh T.M.-H., Luo T.-Y., Shieh M.-J. // *ACS Nano.* 2011. V. 5. № 7. P. 5594–5607.
111. Cao J., Chi J., Xia J., Zhang Y., Han S., Sun Y. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2019. V. 11. № 29. P. 25720–25729.
112. Yang H., Mao H., Wan Z., Zhu A., Guo M., Li Y., Li X., Wan J., Yang X., Shuai X., et al. // *Biomaterials.* 2013. V. 34. № 36. P. 9124–9133.
113. Wang Y., Yang T., Ke H., Zhu A., Wang Y., Wang J., Shen J., Liu G., Chen C., Zhao Y., et al. // *Adv. Mater.* 2015. V. 27. № 26. P. 3874–3882.