

УДК 577.338

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК

© 2025 г. П. А. Тарасов^{a, *}, А. А. Григорьев^b, Е. А. Исаев^c, Г. В. Детков^d

^aНациональный исследовательский университет “Высшая школа экономики”, Москва, 101000 Россия

^bФинансовый университет при правительстве Российской Федерации, Москва, 125167 Россия

^cФизический институт имени П.Н. Лебедева РАН, Москва, 119991 Россия

^dООО “Информационные технологии и электронные коммуникации”, Пущино, Московская обл., 142192 Россия

*E-mail: P.Tarasov@Hse.ru

Поступила в редакцию 31.05.2023 г.

После доработки 06.06.2023 г.

Принята к публикации 12.06.2023 г.

В данной работе проанализирован современный научный подход по использованию квантовых точек (КТ) для различных нужд биомедицины, таких как обеспечение высококачественной биовизуализации опухолей *in vitro* и *in vivo*; визуализация транспортировки лекарств; адресная доставка лекарств; фототермическая и фотодинамическая терапия; сортировка клеток, активируемая флуоресценцией; использование в биосенсорах. Сделан акцент на технологиях терапии и лечения SARS-CoV-2 с помощью КТ: проведен анализ разработок чувствительных и экономичных методов количественного определения противовирусных препаратов в реальных образцах плазмы и фармацевтических таблетках с использованием КТ, рассмотрены свойства полученных из AS квантовых углеродных точек (AS-CD), которые могут потенциально снижать экспрессию провоспалительных цитокинов и возвращать к норме иммунологические aberrации в случае COVID-19, описано использование КТ для распознавания РНК SARS-CoV-2.

Ключевые слова: квантовые точки, визуализация и терапия рака, квантовые технологии

DOI: 10.56304/S2079562924050452

ВВЕДЕНИЕ

Квантовые точки (КТ) представляют собой нанокристаллы размером в диапазоне, как правило, около 1–10 нм, которые создаются на основе неорганических полупроводниковых материалов, таких как CdSe, InP, Si, Au и др., и покрытые монослоем стабилизатора. КТ обладают уникальными оптическими, электрическими, электрохимическими, люминисцентными и каталитическими свойствами, которые зависят от их размера. Кристаллическое ядро квантовой точки содержит около 100–100000 ат. [1]. Размер квантовой точки сравним с длиной волны в материале, на основе которого она изготовлена. Внутри квантовой точки потенциальная энергия электрона ниже, чем вне ее, и поэтому движение электрона ограничено во всех трех измерениях. Энергетические уровни электронов внутри квантовой точки дискретны и разделены областями запрещенных состояний. Поэтому поведение и свойства этих объектов описываются не классической физикой, а квантовой механикой [2].

Таким образом, квантовая точка (КТ) представляет собой полупроводник, имеющий доста-

точно малые размеры, при которых существенно проявляются квантовые эффекты. На примере полупроводникового гетероперехода между GaAs и AlGaAs (правая часть рис. 1) видно, что электроны валентной зоны из области GaAs могут двигаться во всех направлениях (кроме области AlGaAs из-за ступеньки потенциала). При наличии гетероперехода с левой стороны получается квантовая яма. В ней движение электронов ограничено во всех пространственных координатах. Единственной степенью свободы для электронов в этом случае является прыжок в зону проводимости и обратно (с поглощением кванта энергии и с испусканием кванта энергии).

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННОЙ БИОВИЗУАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛЕЙ *IN VIVO* И *IN VITRO*

КТ имеют большой потенциал в области биовизуализации рака из-за их ярких флуоресцентных сигналов и мультиплексных возможностей и предполагают адресную доставку и присоединение КТ к клеткам-мишеням. Они обладают высо-

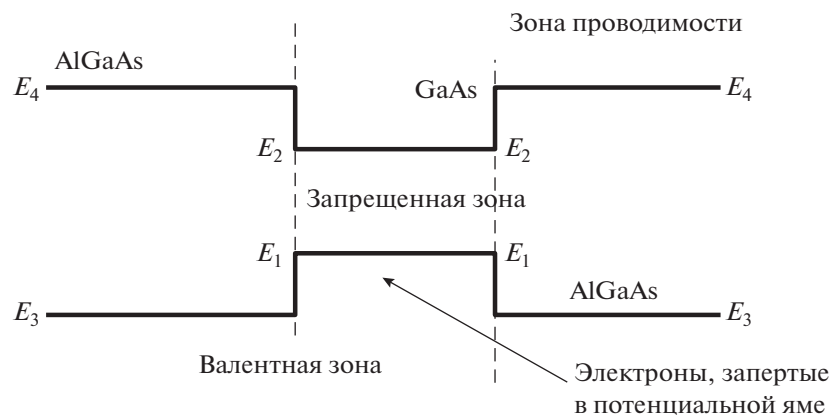


Рис. 1. Формирование квантовой ямы между полупроводниками с разной шириной запрещенной зоны [3].

кой избирательностью и чувствительностью при обнаружении опухолей на ранних стадиях и их метастазов. В новейших перспективных исследованиях показано, что квантовые точки можно использовать для получения *in vitro* и *in vitro* флуоресцентных изображений злокачественных клеток человека.

В работе [4] представлен метод для точной идентификации терапевтических целей при раке молочной железы. Он представляет собой реакцию автоматической сборки ДНК в естественной среде и применение ее для одновременной идентификации двойных терапевтических мишеней с помощью зондов на основе квантовых точек. События смещения цепочечной цепи запускаются после того, как зонды захвата обнаруживают поверхностные биомаркеры рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и молекулу межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) в трижды негативной клетке рака молочной железы MDA-MB-231. Затем, используя КТ в качестве электрохимической маркировки, была установлена повышенная электрохимическая передача сигналов, для выявления коэкспрессии двух мишеней. Результаты опытов продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность метода в отношении идентификации сосуществующих терапевтических мишеней даже в образцах сыворотки, что также позволило проследить повышение эффективности комбинированной терапии.

В исследовании [5] пептид NL2 для нацеливания на клетки опухоли связывался с поверхностью поли-3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (Poly L-DOPA) графеновых квантовых точек (GQD) и отпечатывался доксорубицином (DOX). После прикреплении опухолевые клетки можно визуализировать благодаря присутствию частиц GQD, а в опухолевых клетках можно спектрофотометрически определить высвобождение DOX.

В работе [6] представлены графеновые квантовые точки (GQD), которые подавляют рост опухо-

ли, избирательно повреждая ДНК раковых клеток. Пептиды TAT, нацеленные на ядро (TAT-NG), были добавлены к GQD, функционализированным амином, которые затем были трансплантированы с помощью PEG через дисульфидную связь (FAPEG-TNG). Полученные FAPEG-TNG адсорбируются на ДНК посредством π - π и электростатических взаимодействий, которые вызывают повреждение ДНК, активацию белков, связанных с клеточным апоптозом, и, в конечном счете, подавление роста раковых клеток.

Иммуногистохимия на основе квантовых точек в сочетании с флуоресцентной визуализацией NIR-I (650–950 нм) и NIR-II (1000–1350 нм) широко используется в персонализированной онкологии для оценки происхождения и прогрессирования опухоли *in vivo*. Например, в работе [7] КТ демонстрируют перестраиваемое излучение InP, зависящее от толщины оболочки, с пиками в диапазоне 515–845 нм. Высокая поглощательная способность InP обеспечивает эффективное фотовозбуждение КТ с длинами волн УФ, видимого и ближнего ИК диапазона. Эти наночастицы расширяют диапазон регулируемого излучения прямой запрещенной зоны от наноструктур на основе InP, эффективно преодолевая синтетический барьер, который не позволяет QD на основе InP полностью реализовать свой потенциал в качестве агентов NIR-визуализации. Мультиплексная визуализация лимфатических узлов на модели демонстрирует потенциал испускающих NIR частиц InP для визуализации *in vivo*.

В [8] сообщается о синтезировании флуоресцентных контрастных веществ для навигации в хирургии рака легкого с использованием кремниевых квантовых точек (Si QD), конъюгированные с антителами SKAP4. Анализ показал, что мицеллы Si QD-SKAP4 проявляли хорошую способность нацеливания на клетки и ткани рака легких *in vitro*. Анализ флуоресцентной визуализации *in vivo* показал, что мицеллы Si QD-SKAP4 метабо-

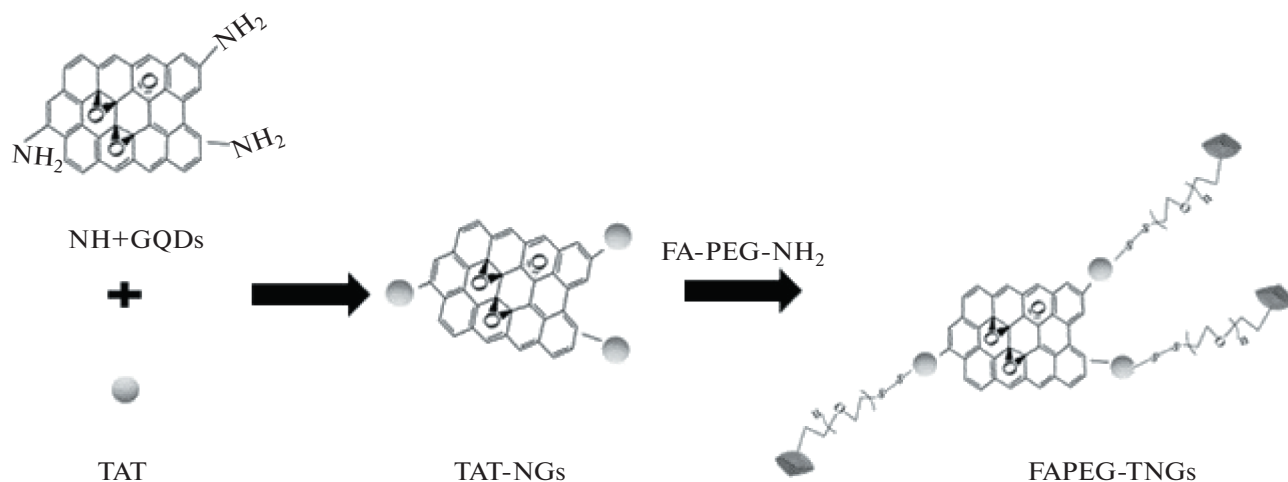


Рис. 2. Схематическая иллюстрация препарата FAPEG-TNG и терапевтического механизма в раковой клетке препарата FAPEG-TNG [9].

лизируются в печени и выводятся почками. Исследования цитотоксичности и окрашивания гематоксилином и эозином показали их высокую биобезопасность.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ ЛЕКАРСТВ; АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА ЛЕКАРСТВ

Системы адресной доставки и визуализации доставки лекарств на основе КТ представляют собой новую технологию доставки химиотерапевтических агентов при лечении рака с низкой токсичностью или полным отсутствием токсичности для здоровых клеток.

В новейшем исследовании [10] сообщается о синтезе и тестировании системы наноносителей на основе конъюгированного хитозана (CS) с КТ Mn:ZnS, инкапсулированными с лекарственным средством Митомин. Для изготовленного наноносителя, MMC@CS-Mn:ZnS, после тестирования на способность загружать лекарственное средство, была доказана эффективность как доставки химиотерапевтических агентов к целевым раковым участкам, так и лекарственной нагрузки в борьбе с рецидивами и прогрессированием рака при немышечно-инвазивных заболеваниях мочевого пузыря.

В работе [11] показан механизм лечения лекарственно-устойчивых бактериальных инфекций, который активируется синим светом. К месту заражения на мышах прикреплялись специальные светодиодные пятна, обеспечивающие свет, необходимый для приведения в активность инъекционных КТ CdTe-2,4 и лечения инфекционного заболевания. Это лечение может произвести ре-

волюцию в лечении ожоговых ран, целлюлита и других кожных инфекций.

КТ CdTe-2,4 эВ также демонстрируют эффективность стерилизации планктонных культур, устойчивых к лекарствам, без повреждения клеток млекопитающих. Исследование показывает, что эффект КТ также может распространяться на биопленки. Комбинированная терапия КТ CdTe-2,4 эВ и антибиотиками может почти уничтожить биопленки кишечной палочки, метициллин-резистентного золотистого стафилококка и синегнойной палочки. Универсальность, безопасность и способность КТ CdTe-2,4 эВ усиливать действие антибиотиков делают их потенциальной стратегией лечения инфекций, связанных с биопленками [12].

В работе [13] представлен процесс сшивки карбодиимидом к графеновым КТ, нагруженным иматинибом (GQDs@imatinib), для терапии лейкемии. GQDs@imatinib продемонстрировали способность эффективно интернализировать и разрушать раковые клетки, вызывая апоптоз.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Фотодинамическая терапия — многообещающее лечение рака, вызывающее апоптоз в результате взаимодействия света и фотосенсибилизирующего препарата. В последнее время появление биосовместимых КТ коренным образом изменило перспективы фотодинамической терапии (ФДТ) в клинических испытаниях. В основном эмиссионными свойствами КТ можно управлять в ближней ИК-области. Свет низкой интенсивности можно использовать для проникновения в более глубокие ткани благодаря низкому рассеянию в ближней ИК-области. Многообещающими явля-

ются успешные отчеты для возможного клинического применения о ФДТ рака с использованием квантовых точек на основе углерода (на основе углерода, графена) и металла (на основе Cd).

Были получены результаты, указывающие на тераностическую способность металлических квантовых точек с использованием излучающих NIR-II и магнитных КТ CuInSe₂@ZnS:Mn [14]. Несмотря на успех металлических КТ для расширенных применений ФДТ, их широкое использование пока ограничено из-за потенциальной токсичности тяжелых металлов, таких как Cd.

Эксперименты как *in vitro*, так и *in vivo* демонстрируют, что Sn nanocluster@CD могут стать многообещающими ФС, обладающими высоким потенциалом для применения в ФДТ. Предлагаем простой метод для создания фотосенсибилизатора со структурой ядро-оболочка нанокластер Sn @ углеродные точки (CD). Синглетный кислород (58.3%), облученный светодиодным светом (400–700 нм, 40 мВт/см²), вызывает снижение жизнеспособности раковых клеток 4T1 на 25% [15].

В качестве эффективного подхода для достижения синергетического эффекта для безопасного лечения рака было предложено сочетание ФДТ и химиотерапии путем загрузки противоракового препарата и фотосенсибилизатора (ФС) в одну и ту же наносистему доставки. Проблема создания стабильных наноструктур с инкапсуляцией молекул лекарств была успешно предложена в работе [16]. Высокое отношение площади поверхности к объему КТ Ag₂S обеспечило достаточное гидрофобное пространство для размещения молекулы доклубина. Более того, КТ Ag₂S служили в качестве фотосенсибилизаторов, запускаемых светом ближней инфракрасной области спектра (БИК) с длиной волны 808 нм, а также в качестве носителей для высокой эффективности доставки молекул лекарства к месту опухоли. Эксперименты по высвобождению лекарств показали умное высвобождение лекарств в кислой микросреде (pH 5.5) в опухолевых клетках.

ФОТОТЕРМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Суть данной терапии при лечении опухоли заключается в том, чтобы накопить и нагреть молекулы или наночастицы в зоне опухоли под воздействием лазера. В этом случае, облучая опухоль, можно создать локальный перегрев клеток опухоли, что приведет к их гибели.

В исследовании [17] была представлена поверхность SiQD с фотосенсибилизатором Се6, фенилбороновой кислотой (РВА) и лигандами, нацеленными на опухолевые клетки, с усиленным на-

коплением их в опухоли. При облучении светом с длиной волны 635 нм SiQDs@Ce6/РВА могут генерировать высокие уровни активных форм кислорода (АФК) и запускать эффективную фототепловую конверсию, что дополнительно изменяло потенциал митохондриальной мембраны и способствовало апоптозу опухолевых клеток.

В статье [18] исследованы КТ типа “ядро-оболочка” CdTeSe/ZnS, которые обладают большим потенциалом в биомедицинской визуализации и биологической абляционной терапии благодаря их преимуществам в ближнем инфракрасном излучении, водном синтезе и биобезопасности. Было показано, что при фототермическом и фотодинамическом воздействии КТ индуцировался апоптоз клеток гепатомы Huh7.

СОРТИРОВКА КЛЕТОК, АКТИВИРУЕМАЯ ФЛЮОРЕСЦЕНЦИЕЙ

Сортировка клеток, активируемая флуоресценцией, — это широко используемая технология для широкого спектра биомедицинских приложений, включая оценку клеточного поглощения систем доставки лекарств, изоляцию отдельных клеточных популяций, характеристику некоторых моделей заболеваний, обнаружение клеточных маркеров и картирование иммунных клеток, и КТ обладают высоким потенциалом для применения в качестве флуоресцентных меток при сортировке клеток.

В исследовании [19] представлена модификация гранул GQD для высокопроизводительного анализа и сортировки одиночных раковых клеток линий MCF-7. Наночастицы мезопористого кремнезема, связанные графеновыми квантовыми точками (GQD@MSNP), действуют как флуоресцентные оптические шары, покрытые микрофлюидными каплями, которые захватывают раковые клетки. Чтобы обеспечить сортировку капель с частотой 200 Гц и обогащение клеток, генерируется измеримый флуоресцентный сигнал, после которого раковые клетки связываются с этими гранулами и усиливают флуоресцентное излучение капли.

Проточная цитометрия — это аналитический метод, который обнаруживает и измеряет характеристики клеток в популяции с помощью лазера. Проточная цитометрия используется для измерения многих параметров, включая апоптоз, жизнеспособность клеток, ферментативную активность, ядерные антигены, окислительный взрыв и общее содержание ДНК или РНК в клетках. Для многоцветного оптического детектирования, как правило, в настоящее время применяются КТ [20].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В БИОСЕНСОРАХ

Биосенсоры представляют собой устройства, содержащие три основных компонента: преобразователь сигнала, процессор сигналов и элемент

биологического распознавания для селективного измерения биологического или химического образца путем преобразования биологического сигнала в измеримый сигнал. Считается, что в ближайшем будущем сенсорные фотоэлектрохимические устройства, использующие в качестве биорецептора КТ, особенно те, которые используются для обнаружения биомаркеров заболеваний, биомолекул (глюкоза, дофамин), лекарств и различных патогенов, могут произвести революцию в области биомедицины [21].

ПРИМЕНЕНИЕ КТ В БОРЬБЕ С COVID-19

В конце 2019 г. началась пандемия острого респираторного заболевания COVID-19. По состоянию на 11 ноября 2022 г. в мире было зарегистрировано 630832131 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 6584104 случая смерти, согласно данным ВОЗ [22]. Перспективным является применение КТ в различных областях борьбы с данным заболеванием.

Предложено использовать КТ для количественного определения противовирусных препаратов (например, молнупиравир) в реальных образцах плазмы и фармацевтических таблетках [23]. Квантовые углеродные точки, полученные из AS (AS-CD), могут обладать потенциалом для снижения экспрессии провоспалительных цитокинов и возвращения иммунологических аберраций к норме в случае COVID-19 [24]. Показано, что в некоторых случаях капсидные белки и нуклеиновая кислота SARS-CoV-2 могут быть мишенью для метода фотодинамической терапии [25]. Для распознавания РНК SARS-CoV-2 также могут применяться квантовые точки. Например, в работе [26] представлен нанобиосенсор CdTe QDs-DNA для быстрого распознавания РНК SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Были рассмотрены новейшие достижения и перспективные технологии по применению КТ в биомедицине, в том числе при терапии рака и в борьбе с COVID-19. Было отмечено, что КТ демонстрируют большой потенциал для таких приложений биомедицины, как доставка лекарств, биовизуализация, использование в биосенсорах, а также для диагностических применений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Chen L., Lian J. // Mater. Sci. Eng. C. 2020. P. 110924.
2. Tarasov P.A., Isaev E.A., Grigoriev A.A., Morgunov A.F. J. Phys.: Conf. Ser. 2020. V. 1439. P. 012040.
3. Грибачев В. // Компоненты и технологии. 2009. № 9 (98). С. 127–130.
4. Bing H.A., Ls A., Xu A., Mei Y.B., Ye A., Jing Z.A. // Biosens. Bioelectron. 2020. V. 176. P. 112913.
5. Mirzababaei M., Larijani K., Hashemi-Moghaddam H., Mirjafary Z., Madanchi H. // J. Fluoresc. 2021. V. 31. P. 279–88.
6. Singh G., Kumar M., Soni U., et al. // J. Nanosci. Nanotechnol. 2016. V. 16 (1). P. 130.
7. Saeboe A.M., Nikiforov A.Y., Toufanian R., Kays J.C., Dennis A.M. // Nano Lett. 2021. V. 21 (7). P. 3271.
8. Huang X., Chen Q., Li X., et al. // Nanoscale Res. Lett. 2021. V. 16 (1). P. 124.
9. https://www.researchgate.net/figure/Schematic-illustration-of-the-FAPEG-TNGs-preparation-and-the-therapeutic-mechanism-in_fig1_349366534.
10. Manan F.A.A., Yusof N.A., Abdullah J., et al. // Pharmaceutics. 2021. V. 13 (9). P. 1379.
11. McCollum C.R., Levy M., Bertram J.R., Nagpal P., Chatterjee // ACS Biomater. Sci Eng. 2021. V. 7 (5). P. 863–1875.
12. Stamo D.F., Nagpal P., Chatterjee A. // Nanoscale Adv. 2021. V. 3 (10). P. 2782–2786.
13. Mendes D.M., Rebelo Alencar L.M., Duarte de Menezes F., et al. // J. Drug Deliv. Sci. Tech. 2021. V. 61. P. 102117.
14. Li Y., Zhang P., Tang W., et al. // ACS Nano. 2022. V. 16. P. 8076–8094.
15. Hu X., Wang S., Luo Q., et al. // Chin. Chem. Lett. 2021. V. 32. P. 2287–2291.
16. Wu X., Yang J., Xing J., et al. // J. Mater. Chem. B. 2023. V. 11. P. 4855–4864.
17. Liu F., Lin J., Luo Y., et al. // Biomater. Sci. 2023. V. 11. P. 4009–4021.
18. Wang J. et al. // Anal. Methods. 2021. V. 13. P. 5509–5515.
19. Ramedani A. et al. // Jorjani Biomed. J. 2022. V. 10 (3). P. 43–50.
20. Davey R. Quantum Dots in Flow Cytometry. <https://www.news-medical.net/life-sciences/Quantum-Dots-in-Flow-Cytometry.aspx>.
21. Pourmadadi M. et al. // J. Drug Deliv. Sci. Technol. 2023. V. 80. P. 104156.
22. World Health Organization official site. <https://covid19.who.int/>.
23. Salman B., Ibrahim A., El Deeb S., Sarayac R. // RSC Adv. 2022. V. 12. P. 16624–16631.
24. Kalkal A., Allawadhi P., Pradhan R., Khuranaa., Bharani K., Packirisamy G. // Sens. Int. 2021. V. 2. P. 100102.
25. Sanchez H. // Quantum Eng. 2021. V. 3 (4). P. e78. <https://doi.org/10.1002/que2.78>.
26. Rabiee N., Ahmadi S., Soufi G.J., Hekmatnia A., Khataami M., Fatahi Y., Iravani S., Varma R.S. // Chem. Technol. Biotechnol. 2022. V. 97 (7). P. 1640–1654.

Innovative Methods of Therapy Using Quantum Dots

P. A. Tarasov^{1, *}, A. A. Grigoriev², E. A. Isaev³, and G. V. Detkov⁴

¹*National Research University “Higher School of Economics”, Moscow, 101000 Russia*

²*Financial University under the Government of the Russian Federation, Moscow, 125167 Russia*

³*Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia*

⁴*LLC “Information Technology and Electronic Communications”, Pushchino, Moscow oblast, 142191 Russia*

**e-mail: PTarasov@Hse.ru*

Received May 31, 2023; revised June 6, 2023; accepted June 12, 2023

Abstract—Quantum dots (QD) are semiconductor nanocrystals with a size in the range of 1–10 nanometers. They are created on the basis of inorganic semiconductor materials Si, InP, CdSe, etc., and are coated with a stabilizer monolayer. QD have unique optical, electrical, electrochemical, and catalytic properties. The crystal core of a quantum dot contains about 100–100000 atoms. Quantum dot size is comparable to the wavelength in the material on the basis of which it is made. Inside quantum dot, the potential energy of an electron is lower than outside it, and thus the motion of the electron is limited in all three dimensions. The energy levels of electrons inside quantum dot are discrete and are separated by regions of forbidden states. The behavior and properties of these objects are described not by classical physics, but by quantum mechanics. The current review focuses on applications of QD such as providing high-quality bioimaging of tumors in vitro and in vivo; visualization of drug transportation; targeted drug delivery; photothermal and photodynamic therapy; cell sorting activated by fluorescence; use in biosensors. Emphasis is placed on the technology of accurate detection and inhibition of SARS-CoV-2 using quantum dots.

Keywords: quantum dots, laser plasma, low-density material