

УДК 616-006

Перспективы и проблемы использования неорганических наночастиц в онкологии (обзор)

Юрий П. Мешалкин^{а,б,*}, Наталия П. Бгатова^в

^а Институт лазерной физики СО РАН

пр-т акад. Лаврентьева, 13/3, Новосибирск, 630090 Россия

^б Новосибирский государственный технический университет

пр-т К. Маркса, 20, Новосибирск, 630092 Россия

^в НИИ клинической и экспериментальной лимфологии ГУ СО РАМН

ул. Тимакова, 2, Новосибирск, 630117 Россия¹

Received 26.08.2008, received in revised form 2.09.2008, accepted 9.09.2008

В обзоре отражены возможности применения неорганических наночастиц для диагностики и лечения онкологических заболеваний. Приведены примеры использования наночастиц в качестве контрастирующих агентов в ЯМР-томографии, флуоресцирующих биомаркеров в микроскопии, флуоресцентных меток в прижизненной томографии очагов опухолевого роста. В обзоре методов терапии опухолей рассмотрены перспективы использования наночастиц (на примере фуллеренов) в качестве фотосенсибилизаторов, генерирующих синглетный кислород. На примере металлических наночастиц золота показаны перспективы разработки метода локального термического повреждения опухолевых клеток за счет лазерного разогрева наночастиц на длине волны плазмонного резонанса. Дан обзор использования наночастиц в качестве контейнеров для доставки лекарственных препаратов. Вместе с тем, авторы на собственном экспериментальном материале показывают, что введение наночастиц в область опухолевого роста способствует фагоцитозу и метастазированию опухоли. Показано накопление наночастиц в макрофагах, литоральных, дендритных клетках подвздошного лимфатического узла и в гепатоцитах. Выявлено большое содержание опухолевых клеток в печени при введении наночастиц в область опухолевого роста в бедре экспериментальных животных.

Ключевые слова: неорганические наночастицы, диагностика и терапия онкологических заболеваний, накопление наночастиц в макрофагах и литоральных клетках, региональный лимфатический узел, метастазирование.

Введение

В последнее время широко обсуждаются медицинские технологии, в которых используются материалы с линейными размерами в несколько десятков нанометров. В онкологии на стыке фундаментальных наук – физики, химии

и биологии, а также, медицины и технологии получения наноматериалов – сформировалось направление «Cancer nanotechnology», разрабатывающее методы молекулярной диагностики и терапии онкологических заболеваний (Nie et al., 2007). Предполагается, что с помо-

* Corresponding author E-mail address: yurimesh@ngs.ru

¹ © Siberian Federal University. All rights reserved

щью нанотехнологий будут решены проблемы ранней диагностики злокачественных новообразований, определения их локализации, адресной доставки лекарственных препаратов в опухоль, а также разработаны новые методы селективной (таргентной) терапии.

К настоящему времени в качестве наноматериалов используются металлические, полупроводниковые, углеродные и органические наночастицы с размерами от единиц до сотен нанометров, с различными физико-химическими свойствами, в ряде случаев модифицированные биологическими маркерами. Библиография по данному направлению насчитывает несколько тысяч статей и обзоров, в которых, как правило, описываются замечательные свойства наночастиц и радужные перспективы их применений. В 2004 г. Национальным институтом здоровья (National Institute of Health) и Национальным институтом рака (National Cancer Institute) была принята программа исследований применений нанотехнологий для диагностики и лечения рака сроком на 5 лет с объемом финансирования 144 млн долларов (Kulkarni, 2007).

Значительный интерес к развитию нанотехнологий, в том числе и медицинских, наблюдается и в нашей стране. Организована государственная корпорация «Госнанотех», которая будет внедрять нанотехнологии и инвестировать финансовые средства в их разработку. В Российской академии наук сформирована комиссия по нанотехнологиям, бюро которой в числе других приоритетных направлениях научной деятельности определило нанобиотехнологию и нанодиагностику. Высшее образование также начинает пересматривать образовательный процесс в направлении нанотехнологий. Нобелевский лауреат, академик РАН Ж.И.Алферов призывает активно привлекать к исследованиям в области нанотехнологий аспирантов и магистрантов.

Вместе с тем на фоне всеобщей эйфории от настоящих и будущих успехов нанотехнологий настоятельно звучит призыв не забывать, что наномедицина и нанотехнологии вообще являются новыми областями, и существует мало экспериментальных данных о непреднамеренных и неблагоприятных побочных эффектах действия наночастиц. Практически отсутствуют данные о том, как наночастицы будут встраиваться в биохимические процессы в человеческом теле, каков их дальнейший путь, время пребывания в организме, место накопления, эффекты влияния на клеточные функции и функции ткани, доступ к кровообращению, а также сведения о непредвиденных реакциях *in vivo*.

Существуют и крайне резкие высказывания о том, что «во многом обещания наномедицины – это пускание пыли в глаза». Подобную точку отстаивает известный специалист по токсикологии проф. Гюнтер Обердистер, который еще в 1992 г. показал, что полупроводниковые наночастицы TiO_2 диаметром около 20 нм, вдыхаемые крысами, накапливаются в их печени и мозге (Ferin et al., 1992).

Очевидно, что истина лежит где-то в середине. Это утверждение подтолкнуло авторов к написанию данного обзора, в котором рассмотрены основные направления применения металлических и полупроводниковых наночастиц в диагностике и терапии онкологических заболеваний, а также приведены собственные результаты по миграции и накоплению наночастиц в экспериментальных опухолях.

Использование неорганических наночастиц в диагностике

Ранняя диагностика онкологических заболеваний обеспечивает успешное лечение. Показатель пятилетней выживаемости больных раком легких, у которых заболева-

ние было диагностировано на ранней стадии и выполнено хирургическое вмешательство, составляет от 60 до 80 %. У больных с диагностикой на поздней стадии такой показатель не превышает 10 % (Weir, 2003). Современные методы раннего детектирования, которые основываются на методах рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, определяют опухоль, когда она становится достаточно большой – размером с кусочек сахарафинада и содержит более 10 миллиардов клеток (Li, 2006). Очевидно, что актуальной задачей является повышение чувствительности и разрешающей способности методов диагностики. Предполагается, что с помощью наночастиц можно будет решить эту задачу. Так, например, полупроводниковые и металлические наночастицы могут использоваться в качестве контрастирующих веществ в магнитно-резонансной терапии, а также в качестве флуоресцентных меток во флуоресцентной микроскопии и флуоресцентной томографии, как и в других системах получения изображения очагов патологии на основе люминесцентного сигнала меток.

Контрастирующие вещества для магнитно-резонансной томографии

Магнитно-резонансная томография (ЯМР-томография) признана одним из наиболее известных неинвазивных методов получения изображения внутренних органов. В его основе лежит взаимодействие радиочастотного поля с магнитными ядрами, находящимися во внешнем магнитном поле. В случае биологических объектов такими магнитными ядрами служат протоны, которые входят в состав молекул воды. Таким образом, биологические объекты, как правило, содержащие большое количество воды, в магнитном поле будут создавать значительные сигналы, кото-

рые можно зарегистрировать техническими средствами.

Существуют три основных способа построения ЯМР-изображения:

- 1) измерение концентрации протонов, а фактически распределения воды в биотканях;
- 2) измерение времени спин-решеточной релаксации T_1 – времени обмена избыточной энергией между магнитными ядрами и решеткой;
- 3) измерение времени спин-спиновой релаксации T_2 – времени обмена избыточной энергией между магнитными ядрами.

На рис. 1 приведен пример: изображение сечения мозга, полученное на основе карты распределения времен спин-решеточной релаксации в каждой точке двумерного пространства (а); на основе карты распределения протонов (b); на основе карты распределения времен спин-спиновой релаксации (с).

К сожалению, ЯМР-томография обладает достаточно низкой чувствительностью, невысоким разрешением и требует достаточно длительного времени для получения изображения одного среза. По этим параметрам ЯМР-томография несколько проигрывает, например, рентгеновской компьютерной томографии.

Однако многочисленными экспериментами показано, что времена релаксации T_1 и T_2 достоверно различаются в нормальных и патологических тканях, что делает возможным выделять на томографическом срезе очаги патологии. Это существенно увеличивает диагностическую ценность ЯМР-томографии.

Несколько повысить чувствительность ЯМР-томографии, а также улучшить пространственное разрешение метода можно с помощью контрастирующих веществ. В качестве контрастирующих веществ в ЯМР-

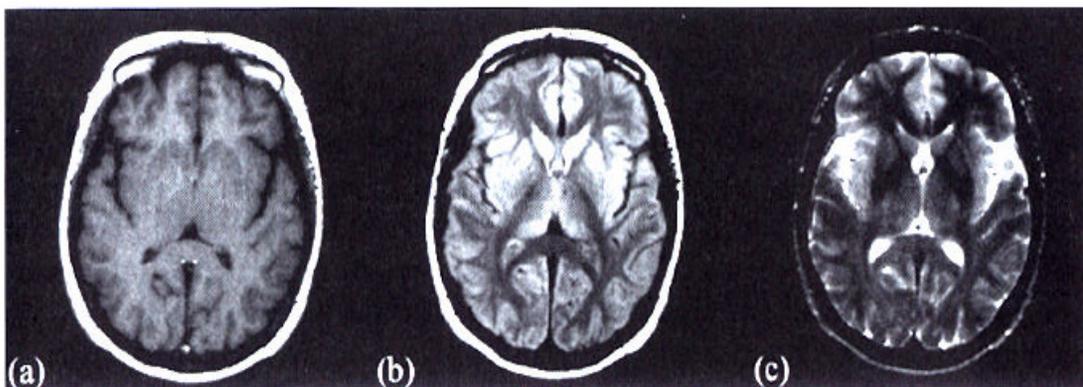


Рис. 1. ЯМР-изображение мозга, полученное тремя способами: а – измерение T_1 , б – измерение протонной плотности, с – измерение T_2 (Matthew, 2004)

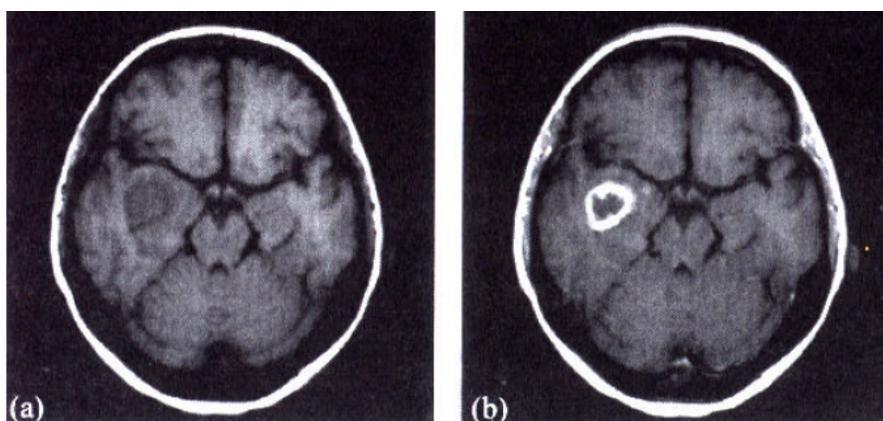


Рис. 2. ЯМР- T_1 – изображение мозга с очагом патологии, полученное без контрастирования (а) и с использованием контраста (б) (Matthew, 2004)

томографии чаще всего используют парамагнитные ионы, которые сокращают времена релаксации, такие, например, как ионы гадолиния (Gd^{3+}). Применение ионов гадолиния в качестве контрастирующих веществ связано с их большим магнитным моментом и наличием неспаренных электронов. В настоящее время разработаны коммерческие препараты с гадолинием для ЯМР-томографии, такие как MagnevistTM, GadovistTM, OmniscanTM и др. (Matthew, 2004).

На рис. 2 изображено использование контрастного вещества для выделения зоны поражения ткани мозга.

Использование наночастиц в качестве контрастирующих веществ позволяет полу-

чить значительное усиление ЯМР-сигналов. Так как ионы гадолиния нельзя получить в виде наночастиц, в качестве контрастирующих веществ предлагается использовать наночастицы оксида гадолиния – Gd_2O_3 . Водная суспензия наночастиц оксида гадолиния, введенная в кровь, достаточно долго в ней задерживается, что дает возможность использовать методику измерения T_1 -релаксации для получения магнитно-резонансных изображений кровеносных сосудов. Без контрастирующих веществ кровеносные сосуды на магнитно-резонансной томографии различить нельзя.

Еще один способ получения наночастиц, содержащих ионы гадолиния, заключается в создании многослойных наночастиц. В каче-

стве основы используется наночастица золота в 2 нм, на поверхности которой находятся около 150 атомов гадолиния. Такие наночастицы, применяемые в качестве контрастного вещества для магнитно-резонансной томографии, способны более чем в 200 раз увеличить ЯМР-сигнал, по сравнению с обычными комплексами гадолиния (Deboutiere et al., 2006).

Другим классом контрастных веществ для магнитно-резонансной терапии являются наночастицы окиси железа, которые существенно увеличивают время спин-спиновой релаксации T_2 . Использование наночастиц окиси железа размером около 50 нм позволяет различать в томографическом изображении опухоли, отеки и лимфатические узлы. Хорошие результаты получены по ранней диагностике рака печени – эффективность ранней диагностики гепатокарциномы печени достигает 90 % (Taylor et al., 1995). ЯМР-томография с использованием контрастных веществ на основе наночастиц окиси железа позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли с достоверностью 88-89 % (Vogl et al., 1996).

Люминесцирующие наночастицы

Полупроводниковые наночастицы первоначально рассматривались как новый класс флуоресцентных проб для молекулярной и клеточной флуоресцентной микроскопии (Alivasatos, 2004). По сравнению с традиционными органическими красителями или флуоресцирующими белками наночастицы обладали уникальными оптическими свойствами. Коэффициент молекулярной экстинкции наночастиц был в 10-50 раз выше, чем у органических красителей, а параметры флуоресценции напрямую зависели от размеров частиц. Например, частицы CdSe/ZnS размером около 2 нм излучали синий свет, тогда как те же частицы размером в 7 нм – красный (Yu et al.,

2003). Еще одним важным свойством флуоресцентных проб на основе наночастиц было наличие большого Стоксова сдвига флуоресценции порядка 300-400 нм (разницы в положениях максимумов поглощения и флуоресценции) (Gao et al., 2004).

Современные технологии позволили изготавливать калиброванные по размерам наночастицы таким образом, чтобы их спектры флуоресценции отличались на 20-60 нм. В этом случае при использовании одного источника возбуждения для смеси наночастиц можно получить разрешенные спектры флуоресценции с минимальным перекрытием полос флуоресценции. Например, четыре типоразмера наночастиц CdTe излучают с длинами волн 530, 590, 632 и 654 нм (Hu et al., 2006), но чаще всего используются наночастицы CdSe, флуоресцирующие с длинами волн 565, 605, 655 и 705 нм (Nie et al., 2007).

Впоследствии были синтезированы наночастицы, излучающие свет в диапазоне 650-950 нм (Kim et al., 2005). Излучение с длиной волны в данном диапазоне наиболее глубоко проникает в биологические ткани, а значит, может использоваться для получения прижизненного изображения очага поражения, т.е. в методах флуоресцентной томографии (fluorescence imaging).

Сочетание широкой полосы поглощения и узкой линии флуоресценции позволило использовать наночастицы в качестве многоцветных флуоресцентных меток в микроскопах с монохроматическим источником возбуждения (лазерные флуоресцентные микроскопы), а также в системах лазерной флуоресцентной томографии.

Флуоресцирующие полупроводниковые наночастицы, такие как ZnS, CdS, ZnSe, CdSe, CdTe, и комбинированные структуры CdSe/Zr, CdTe/CdS и CdS/ZnS имеют большую площадь поверхности. На ней можно

расположить большое количество различных функциональных групп, обеспечивающих связывание с антителами. Таким образом, создаются «умные» наночастицы под различные задачи диагностики и терапии (Nie et al., 2007). Есть опыт создания многофункциональных наночастиц, обладающих, например, люминесцентными и магнитными свойствами (Prinzen et al., 2007).

По мнению ряда исследователей, лабораторные методики выявления биомаркеров с помощью флуоресцирующих полупроводниковых наночастиц станут первым реальным успехом бионанотехнологии. В этом случае высокая токсичность наноматериалов, содержащих атомы из II-VI или III-V групп элементов, не имеет значение, так как лабораторная диагностика биопсийного материала проводится *in vitro*. В табл. 1 можно найти сравнительные характеристики различных современных методов выявления биомаркеров.

Рассмотрим наиболее важные результаты, полученные при использовании флуоресцирующих наночастиц в ранней диагностике опухолей методами флуоресцентной микроскопии, а также в методах прижизненного флуоресцентного изображения опухолей.

По современным представлениям переход от дремлющей опухоли к злокачественной происходит тогда, когда в нее начинают вращать сосуды (Георгиев, 2000). Этот процесс получил название васкуляризации, или ангиогенеза. Запуск ангиогенеза осуществляется сигнальными белками – фактором роста фибробластов (FGFb) и фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), секретируемыми клетками опухолей. Таким образом, определение факторов роста может стать основой для ранней диагностики начала опухолевого роста. Однако чаще всего факторы роста определяют одновременно с другими маркерами. Так, например, для рака яичников 100 %-я вероят-

ность раннего обнаружения достигается при одновременном определении глиеопротейнового антигена CA125, трансмембранного белка клаудина 3, муциноподобного антигена MUC1 и VEGF (Lu et al., 2004).

Для опухолевой клетки характерна способность отделяться от исходной клеточной массы. У нормальной клетки связь с соседней клеткой осуществляется кадхерин-катениновой системой. Белок E-кадхерин соединяет цитоскелеты соседних клеток. В этом процессе участвуют также α - и β -катенины. Другой белок, N-кадхерин, также является белком межклеточной адгезии, но в процессе эпителиально-мезенхимального перехода (изменения эпителиального фенотипа с развитием опухоли) его уровень возрастает, тогда как уровень E-кадхерина падает (Huber et al., 2005).

С. Ни с сотрудниками были созданы флуоресцирующие наночастицы с конъюгированными антителами к четырем маркерам – E-кадхерину, N-кадхерину, виментину и 1-альфа фактору (Nie et al., 2007). Каждый из маркеров флуоресцировал со своей длиной волны: N-кадхерин – 565 нм, 1-альфа фактор – 605 нм, виментин – 655 нм и E-кадхерин – 705 нм.

Для демонстрации возможностей метода были исследованы два фенотипа клеток рака простаты – ARCaP_E (более эпитальные и менее инвазивные) и ARCaP_M (более мезенхимальные и более инвазивные). Все клетки окрашивались наночастицами с антителами, которые позволяли во флуоресцентном микроскопе наблюдать пространственное распределение маркеров и определить их количественное соотношение (рис.3).

В настоящее время этот метод флуоресцирующих биомаркеров разработан для фиксированных формалином и залитых парафином архивных образцов тканей, так как в них

Таблица 1. Сравнение современных методов определения онкологических биомаркеров (True, Gao, 2007)

Технология	Глубина проникновения в ткани	Чувствительность	Количество определяемых маркеров	Количественная оценка
Органические флуоресцентные метки	Высокая	Низкая	Несколько	Низкая
Полупроводниковые наночастицы	Средняя	Высокая	Много	Высокая
Иммуноферментный анализ	Высокая	Высокая	Один	Низкая
Плазмонный резонанс металлических наночастиц	Очень низкая	Высокая	Много	Высокая
Наночастицы золота, покрытые серебром	Высокая	Высокая	Один	Низкая

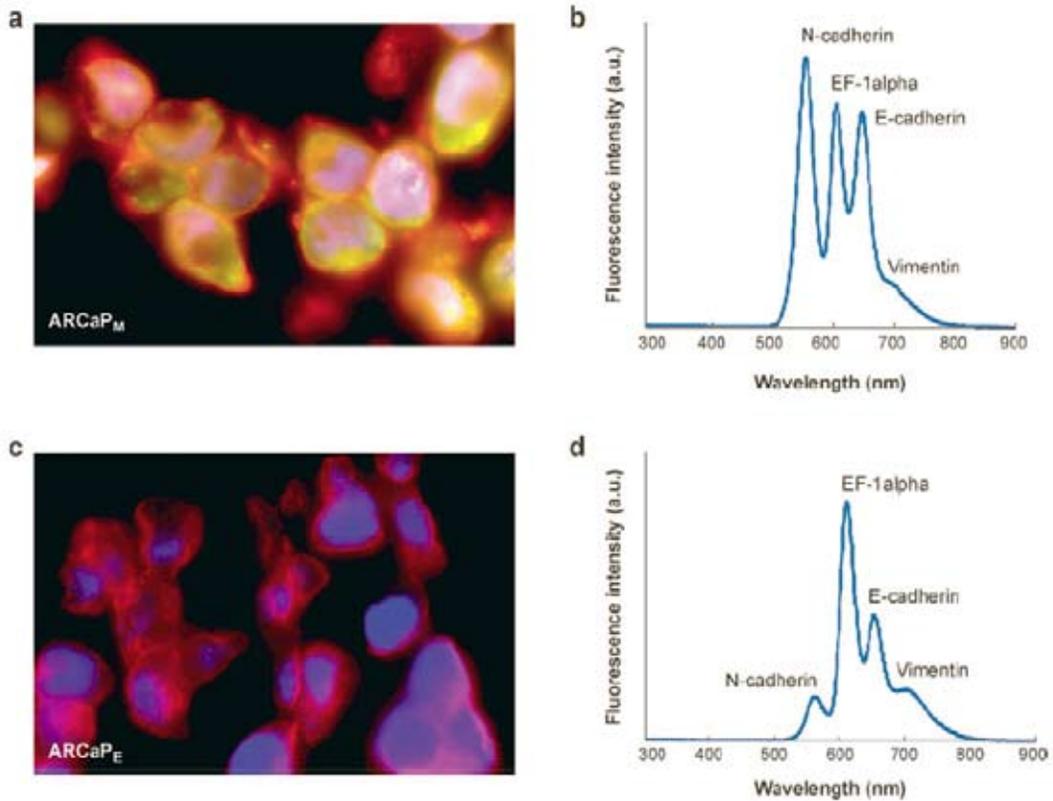


Рис. 3. Флуоресцентные изображения клеток двух фенотипов рака простаты ARCaP_M (a) и ARCaP_E (c), полученные с использованием полупроводниковых наночастиц с антителами к четырем опухолевым маркерам. Спектры флуоресценции, полученные для индивидуальных клеток ARCaP_M (b) и ARCaP_E (d) (Nie et al., 2007). Количественные соотношения маркеров, полученные на основе анализа спектров флуоресценции, соответствуют данным, полученным методом Western blot

минимальный уровень автофлуоресценции. Однако авторы работают над возможностью его использования для образцов биопсий тканей.

Для ранней диагностики рака простаты можно использовать и другие биомаркеры: рецепторы андрогена, CD10, Ki-67, p27, c-met, EZH2, her2-нец, инсулинподобный рецептор фактора роста-1, MTA1 и syvivin (True, Gao, 2007).

Прижизненное изображение опухолей основано на способности патологических клеток накапливать флуоресцирующие вещества (флуорофоры). Еще в 1924 г. Поликардом была обнаружена характерная красная флуоресценция эндогенных порфиринов, содержащихся в опухолях (Policard, 1924). В 1961 г. интенсивная флуоресценция опухоли наблюдалась при введении в нее производных гематопорфирина, приготовленных из гемоглобина (Lipson et al., 1961).

С появлением современных регистрирующих устройств, и прежде всего высокочувствительных CCD камер, стало относительно просто получать изображения опухоли на основе измерения интенсивности флуоресценции накопленных в ней флуорофоров. Типичная схема эксперимента *in vivo*, получившего название фотографического метода, приведена на рис. 4. В таком эксперименте можно относительно легко обнаружить поверхностную опухоль, но так как отсутствует изображение всего объекта, возникают проблемы с ее анатомической привязкой. Иногда флуоресцентный метод сочетают с традиционной рентгенографией. Это позволяет выделить очаг патологии на фоне анатомической структуры организма (рис.5).

Однако в фотографическом методе основной проблемой остается получение изображения глубокозалегающих опухолей, так как излучение УФ и видимого света, исполь-

зуемое для возбуждения флуоресценции, недостаточно глубоко проникает в биологические ткани. В связи с этим были предприняты попытки создания флуоресцентных меток, избирательно накапливающихся в патологических клетках, но излучающих в ближнем ИК-диапазоне. В этом случае излучение попадает в «окно прозрачности» биологической ткани и может регистрироваться на поверхности исследуемого объекта. Наночастицы, излучающие на длине волны 700-800 нм с высоким квантовым выходом флуоресценции, оказались весьма перспективным материалом для получения изображения опухоли. На рис. 5 дано комбинированное рентгеновское и флуоресцентное изображение животного с опухолью, полученное с использованием полупроводниковых наночастиц.

Использование флуоресцентных нанометок, по сравнению с красителями, дает некоторые преимущества при получении изображения опухоли. Флуоресценцию наночастиц технически легче выделить на фоне автофлуоресценции различных компонентов ткани или флуоресценции красителей за счет большего стоксова сдвига, а также благодаря тому, что время жизни флуоресценции наночастиц (20-50 нс) на порядок больше времени жизни красителей (Gao, 2007). В настоящее время чувствительность фотографического метода позволяет получать изображение опухоли, если в ней содержится от 10 до 100 патологических клеток (Gao, 2007).

Для получения изображения опухоли фотографическим методом необходимо освещать объект светом от некогерентного источника или сканировать по объекту лазерным излучением.

Группой французских ученых была предложена методика построения изображения опухоли без облучения объекта светом. С этой целью были синтезированы люминес-

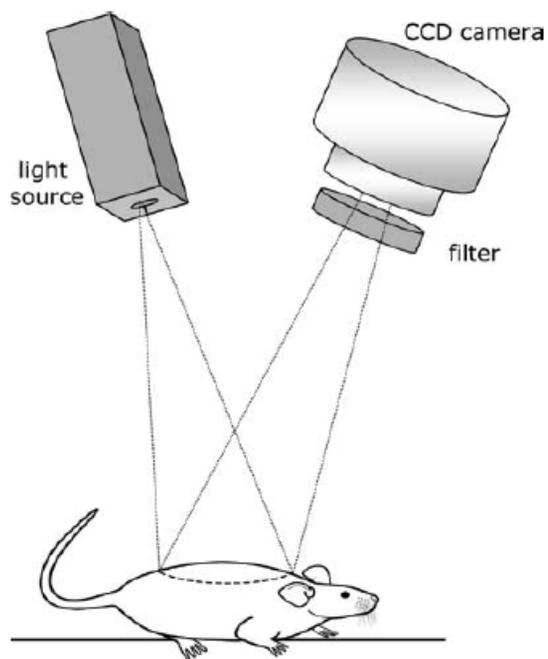


Рис. 4. Схема «фотографического метода» получения изображения с помощью флуоресцентных меток

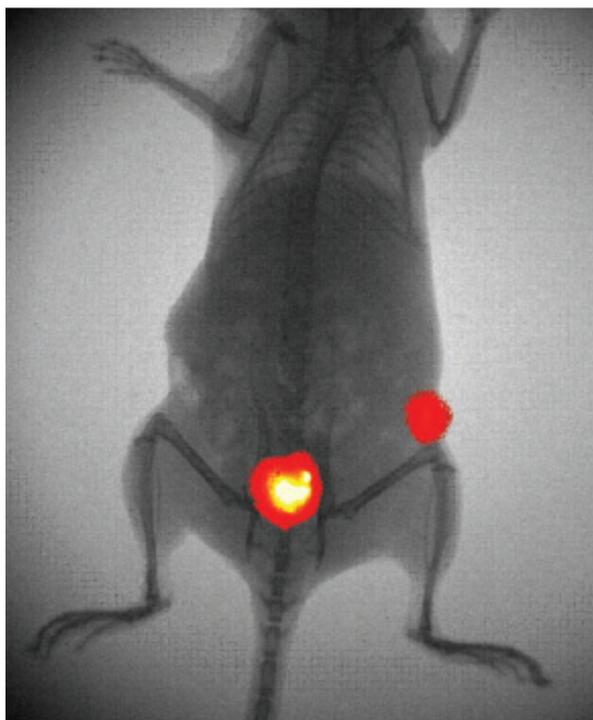


Рис. 5. Комбинированное рентгеновское и флуоресцентное изображение, полученное с использованием флуоресцирующих полупроводниковых нанометок (Nie et al., 2007)

цирующие наночастицы на основе композита $Ca_{0,2}Zn_{0,9}Mg_{0,9}Si_2O_6$, допированного ионами европия Eu^{2+} (Chermon et al., 2007). Особенностью этих наночастиц являлось то, что они продолжали люминесцировать спустя час после облучения. Было предложено использовать их для флуоресцентного анализа опухоли, что продемонстрировали на экспериментальных животных. Предварительно наночастицы облучали *in vitro* УФ-лампой мощностью 6 Вт в течение 5 минут с расстояния 2 см. Затем раствор наночастиц в концентрациях 100, 10 и 1 мкг/мл в объеме 20 мкл вводили в три разные области спины экспериментального животного. Люминесценция наночастиц регистрировалась охлаждаемой CCD камерой. Наибольший сигнал люминесценции наблюдался от 2 мкг наночастиц. Возможности данной методики были продемонстрированы на моделях опухолей печени и легких (рис. 6). Предполагается, что атомы европия концентрировались в центре наночастиц размером 50-100 нм, формируя электронное ядро, которое могло аккумулировать световую энергию.

Исследования, направленные на получение флуоресцентных изображений опухолей *in vivo* с использованием наночастиц в каче-

стве флуоресцентных меток, пока ограничиваются экспериментальными животными. Однако очевидны перспективы их применения и для диагностики опухолей человека.

Использование наночастиц в терапии онкологических заболеваний

Терапия онкологических заболеваний с использованием наночастиц развивается по нескольким направлениям, как по традиционным, так и по совершенно новым.

В качестве традиционного направления рассматривается использование наночастиц в качестве фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии (ФДТ). Фотодинамическая терапия основана на избирательном накоплении фотосенсибилизатора в опухолевых клетках и его способности генерировать синглетный кислород в результате облучения светом с определенной длиной волны. Точнее, с помощью фотосенсибилизатора под действием света происходит переход обычного кислорода в возбужденное состояние, которое вызывает гибель раковых клеток. Большинство существующих фотосенсибилизаторов можно отнести к токсичным веществам, что приводит к возникновению множества побочных эффектов при ФДТ. Для снижения токсично-

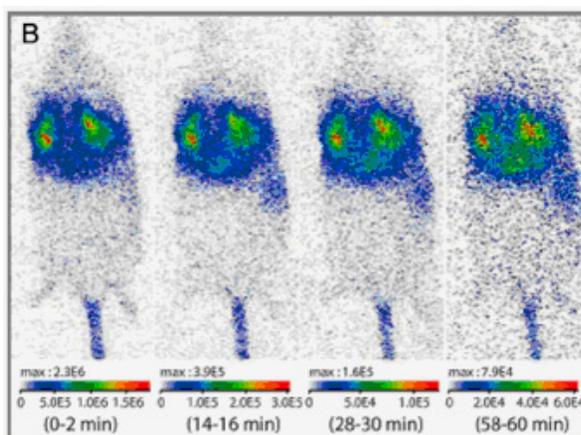


Рис. 6. Оптическое изображение легких мыши, полученное с использованием нанометок с пролонгированной люминесценцией (Chermon et al., 2007)

сти фотодинамической терапии проводится целенаправленный поиск веществ, способных генерировать синглетный кислород, но, вместе с тем, не являющихся токсичными. В последнее время в поле зрения исследователей попали полупроводниковые и углеродные наночастицы.

Среди полупроводниковых наночастиц в качестве генераторов синглетного кислорода предполагается использовать наночастицы пористого кремния (Kovalev et al., 2002). Как механизм фотосенсибилизации рассматривается передача энергии возбуждаемых светом на поверхности кремния экситонов к адсорбированным на кремнии молекулам кислорода. Однако эти работы пока не вышли на уровень биологических объектов.

Существенно более эффективно генерируют синглетный кислород наночастицы другого класса – углеводные наноструктуры – фуллерены. Несмотря на то, что данный обзор, посвящен использованию в онкологии полупроводниковых и металлических наночастиц, мы тем не менее кратко рассмотрим последние результаты по применению фуллеренов в ФДТ.

Впервые молекулы фуллерена были синтезированы в 1985 г. Фуллерены представляют собой молекулы сферической формы, состоящие из 60-ти, 70-ти или большего числа атомов углерода (C_{60} или C_{70} и т.д.) с большой внутренней полостью. Размер отдельной молекулы фуллерена C_{60} составляет около 0,7 нм. Так как молекулы фуллерена являются гидрофобными веществами, плохо растворимыми в воде, это существенно ограничивает их возможность применения в медицине.

Способность фуллерена C_{60} генерировать синглетный кислород была открыта канадскими учеными еще в 1992 г. (Nissen et al., 1992). Однако длительное время считалось, что фуллерены токсичны, и их способность

генерировать кислород не была востребована в медицине. С появлением водорастворимых форм фуллеренов удалось обнаружить их способность проникать через клеточные мембраны (Foley et al., 2002), а также стимулировать трансфекцию (transfection) – искусственное введение в бактериальные клетки изолированных молекул фаговой ДНК (Nakamura et al., 2000). В связи с этим появился интерес к применению фуллеренов в диагностике и медицине, в том числе и в качестве контрастных агентов для ЯМР-томографии (Mikawa et al., 2001).

Идея использовать фуллерены в фотодинамической терапии выдвинута японскими учеными в 1997 г. (Tabata et al., 1997). В последующих экспериментах *in vitro* с асцитными клетками карциномы Эрлиха было продемонстрировано снижение жизнеспособности клеток на 58 % после внесения в них облученного раствора фуллерена C_{60} . Облучение водного раствора фуллерена в концентрации 10^{-5} М проводилось в видимом диапазоне излучением ртутной лампы. Методом электронного парамагнитного резонанса была доказана генерация фуллереном радикальных форм кислорода со скоростью 10 нмоль/мл в минуту (Burlaka et al., 2004). В настоящее время фотосенсибилизаторы на основе углеродных наноструктур не прошли клинических испытаний и пока не разрешены к практическому применению. Тем не менее, для различных типов рака показано, что инкубация опухолевых клеток с фуллеренами с последующим облучением белым светом вызывает апоптоз клеток через 4-6 часов после облучения (Mroz et al., 2007). Различными методами показано, что фототоксические реакции в клетках протекают по механизму фотохимических реакций I типа – генерация супероксидного радикала в присутствии NADH.

Второе направление в терапии онкологических заболеваний, основанное на использо-

вании наночастиц, связано с нагревом металлических наночастиц излучением ИК-лазера.

В качестве наночастиц, как правило, используются наночастицы золота или серебра. Особенностью металлических наночастиц является наличие резонансного поглощения энергии электромагнитного поля для случаев, когда размер наночастицы много меньше длины волны. Это поглощение связано с поверхностным плазмонным резонансом – коллективным колебанием электронного газа на поверхности наночастицы. Для большинства металлов длина волны плазмонного резонанса лежит в области видимых и более коротких волн. Так, например, поверхностный плазмонный резонанс золотого наночастицы, помещенного в воду, лежит вблизи 520 нм, а серебряного – вблизи 390 нм. Длина волны поверхностного плазмонного резонанса зависит от размеров и формы наночастиц, межчастичного расстояния, нахождения в составе кластеров или агрегатов, особенно упорядоченных, а также свойств их локального диэлектрического окружения (Дыкман и др., 2008).

Идея нагрева золотых наночастиц лазерным излучением ИК-диапазона с целью локального термического повреждения клеток была предложена в 2003 г. К. Питсиллидисом и соавторами (Pitsillides et al., 2003). В том же году доказали возможность применения данного метода в онкологии (Hirsch et al., 2003). Золотые наночастицы были признаны нетоксичными, и на мышах была показана возможность их введения в дозах до 2,7 г на 1 кг веса животного (Hainfeld et al., 2006). Однако в настоящее время основные эксперименты по лазерному термическому повреждению патологических клеток выполнены в условиях *in vitro* на культурах клеток (El-Sayed et al., 2006). Это связано с тем, что для нагрева наночастиц золота на длине волны плазмонно-

го резонанса их необходимо облучать лазерным излучением с длиной волны около 520 нм, а излучение с такой длиной волны практически не проходит в биологическую ткань. Поэтому актуальна задача синтеза металлических наночастиц с длиной волны поверхностного плазмонного резонанса, попадающего в «окно прозрачности» биологической ткани – 800-900 нм. Это можно достигнуть, например, путем модификации формы наночастиц. Расчеты показывают, что для наночастиц золота эллипсоидальной формы частота плазмонного резонанса значительно сдвигается в красную область (Ораевский, Ораевский, 2002). Экспериментально установлено, что золотые наностержни обладают уникальными оптическими свойствами. Они имеют два пика поверхностного плазмонного резонанса – поперечного с длиной волны 520 нм и продольного с длиной волны в области ближнего ИК-диапазона (Link et al., 1999). На культуре клеток HeLa была продемонстрирована их тепловая деструкция при облучении лазерным излучением с длиной волны 1064 нм (Nd:YAG лазер) после введения в клетки золотых наностержней с молекулами фосфатидилхолина на их поверхности, используемых в качестве стабилизатора (Takahachi et al., 2006). Используемые наностержни золота с фосфатидилхолином имели продольный поверхностный плазмонный резонанс на длине волны около 900 нм. Облучение клеток в течение 2 минут излучением Nd:YAG лазера с частотой следования импульсов – 10 Гц и энергией в импульсе 250 мДж привело к 100 % – ной гибели клеток, тогда как в случае сферических наночастиц при тех же условиях эксперимента погибли не более 10 % клеток. В последнем случае эффект гибели клеток мог быть обусловлен двухфотонным взаимодействием лазерного излучения с поверхностным плазмонным

резонансом сферических наночастиц золота на длине волны 520 нм.

Вместе с тем, необходимо отметить, что наноструктуры с различными геометрическими формами по-разному взаимодействуют с биологическими структурами на клеточном и субклеточном уровнях. Однако этот вопрос требует более детального дальнейшего изучения.

Использование наночастиц в качестве контейнера для лекарственных препаратов

К настоящему времени создано довольно много эффективных противоопухолевых препаратов, и на первый план выходит проблема их адресной доставки с минимальным разрушением в процессе транспортировки, минимальным взаимодействием с нормальными клетками и другими биологическими структурами. В большинстве случаев эти препараты являются гидрофобными, что также усложняет способы их доставки.

Еще более 100 лет назад отец химиотерапии нобелевский лауреат Пауль Эрлих (1854-1915) предложил идею «магической пули». В современном понимании эта идея выглядит следующим образом: нанокапсулы с лекарством внутри и химическими рецепторами на внешней поверхности достигают определенного места, где и выделяют лекарство в ответ на изменение окружающих условий, которое чувствуют рецепторы. Самое сложное в подобных способах терапии – точная дозировка и постепенный, в течение многих дней, выпуск лекарства непосредственно в очаге патологии.

В настоящее время в качестве наноконтейнеров используются наночастицы пористого кремния, углеродные нанотрубки, биodeградируемые липосомы, мицеллы и полимерные наночастицы, которые обладают

наилучшими характеристиками для инкапсулирования многих лекарственных средств.

Получен ряд принципиально важных результатов для развития этого направления нанотехнологии. Так, с помощью методов математического моделирования определялись параметры «наноконтейнера», в котором молекуле лекарства энергетически будет выгодно находиться до того момента, пока не изменятся условия окружения (Hilder, Hill, 2007). В измененных условиях окружения молекуле выгоднее выйти из контейнера. При моделировании в качестве лекарственного препарата использовался противоопухолевый препарат цисплатин. Было показано, что для всех трех возможных ориентаций цисплатина минимальный диаметр нанотрубки должен составлять 0,4785 нм. Максимальная всасывающая способность по результатам вычислений должна быть у нанотрубки с диаметром примерно 0,53 нм. Ученые полагают, что представленный ими подход можно распространить и на другие молекулы. Однако, выброс молекулы лекарства из углеродной нанотрубки – очень сложное явление, тем более, что оно происходит в клетке, – и его ученые пока не могут моделировать математически.

Недавно экспериментально удалось поместить в нанотрубки углерода другой противоопухолевый препарат – карбоплатин, являющийся ингибитором клеточного роста и в экспериментах на клеточных культурах показать эффективность его действия (Hamperl et al., 2008).

А вот использование в качестве контейнеров липосом и мицелл уже вышло на коммерческий уровень. Нанопрепарат первого поколения «Доксил» представляет собой инкапсулированное противоопухолевое лекарство – доксорубицин. Еще доклинические испытания показали, что наноформа препарата существенно более эффективна, по сравнению

со свободной формой (Steiniger et al., 2004). Клинические испытания в виде липосомальных наночастиц проходят противоопухолевые препараты цисплатин и фторурацил.

Миграция и накопление неорганических наночастиц в экспериментальных опухолях

Развитие медицинских нанотехнологий диагностики и терапии опухолей базируется на представлении о биологической инертности наночастиц. В связи с этим очень мало внимания уделяется исследованию механизмов накопления и миграции наночастиц, а также исследованию других побочных эффектов, таких, например, как стимуляция функций эндотелиальных клеток и ангиогенеза. Однако существуют данные о том, что некоторые наночастицы обладают проангиогенными свойствами, т.е. стимулируют развитие микрососудов.

Нами исследованы пути миграции и накопления полупроводниковых наночастиц при их введении в область опухолевого роста (Бгатова и др., 2008). В качестве модели опухолевого роста использовалась перевиваемая лимфосаркома LS, первоначально индуцированная в асцитной форме нитрозометилмочевинной (Каледин и др., 2000). От мыши-донора забиралась асцитная жидкость, которая разводилась физиологическим раствором в соотношении 1:10 и вводилась мышам линии СВА в мышцы правого бедра по 0,1 мл. В этом случае концентрация опухолевых клеток составляла $1,4 \times 10^5$ клеток. По такой методике нами достигнута 100 %-ная перевиваемость опухоли. Без лечения LS развивалась в соответствии с экспоненциальным законом увеличения объема бедра животного и достигала максимального объема на 20-25-й день.

Для приготовления стабилизированного раствора наночастиц – 0,2 г частиц SiO_2

фирмы «Aldrich» с размерами 10 нм, диспергировали в 150 мл воды при добавлении 5 мл 25 %-го раствора аммиака при перемешивании в течение 48 часов. Затем к раствору добавляли 0,1 г поли-N-винилпирролидона («Aldrich», мол.масса 55000) и выдерживали 24 часа при комнатной температуре. Воду и аммиак отгоняли на роторном испарителе. К полученному композиту $\text{SiO}_2/\text{ПВП}$ (0,2 г) добавляли 10 мл физиологического раствора и вводили мышам в область опухоли на 10-й день после трансплантации опухолевых клеток по 100 мкл взвеси на животное.

Для светооптического и электронно-микроскопического исследования материал опухолевой ткани, повздошного лимфатического узла и печени брали на 20-й день после трансплантации опухолевых клеток. Для изучения биологических образцов в просвечивающем режиме электронного микроскопа их фиксировали в 1 %-ном растворе OsO_4 на фосфатном буфере (pH=7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Из полученных блоков готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм, окрашивали толуидиновым синим, изучали под световым микроскопом и выбирали необходимые участки тканей для исследования в электронном микроскопе. Из отобранного материала получали ультратонкие срезы толщиной 35-45 нм на ультратоме LKB-NOVA, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1010.

На периферии опухолевого роста отмечали одиночные опухолевые клетки и их скопления, располагающиеся в широких межмышечных интерстициальных пространствах рядом с кровеносными и лимфатическими капиллярами (рис. 7 а-г). Наблюдалось нарушение структуры предсуществующих

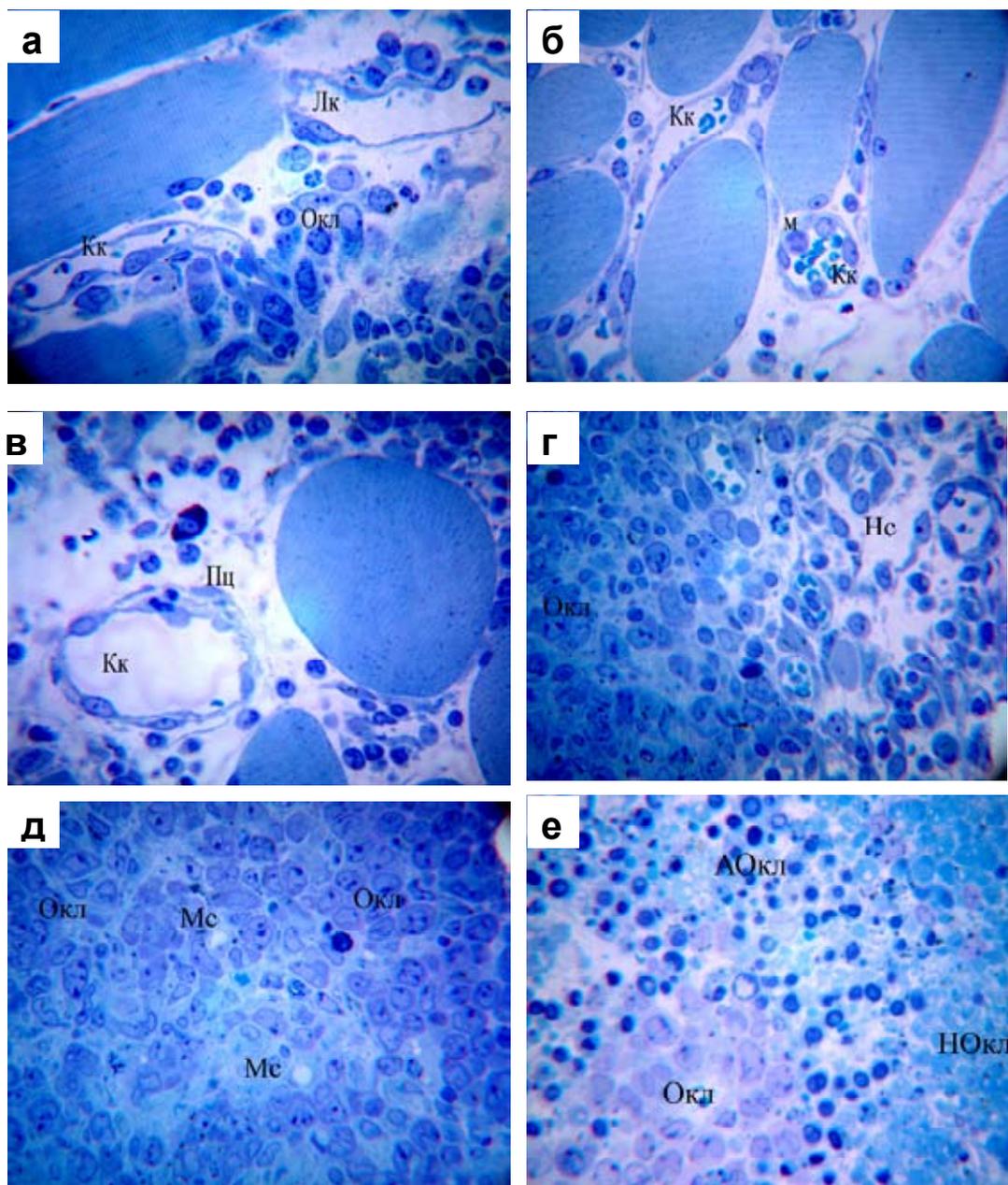


Рис. 7. Микроциркуляторное русло периферической и прицентральной области опухоли: **а** – широкие интерстициальные пространства и перестройка структуры кровеносного микрососуда периферической области опухоли; **б** – деление эндотелиальной клетки кровеносного микрососуда периферической области опухоли; **в** – кровеносный и лимфатический капилляры в периферической области опухоли; **г** – новообразованные сосуды в периферической области опухоли; **д** – плотное расположение опухолевых клеток и мелкие микрососуды в прицентральной области опухоли; **е** – апоптоз и некроз опухолевых клеток в центральной области опухоли. Кк – кровеносный капилляр; Кл – лимфатический капилляр; м – митоз; Пц – перицит; Окл – опухолевые клетки; Мс – микрососуды; Нс – новообразованные сосуды; АОкл – апоптоз опухолевых клеток; НОкл – некроз опухолевых клеток. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10x40

сосудов – отделение перицитов, истончение эндотелиальной выстилки и разрушение базальной мембраны (рис. 7 а). Отмечали пролиферацию эндотелиальных клеток микрососудов (рис. 7 б). Выявляли новообразованные сосуды, которые отличались высоким эндотелием и плотностью расположения (рис. 7 г). По мере продвижения к центру опухоли наблюдали снижение размеров интерстициальных пространств, уменьшение плотности расположения сосудов и возрастание количества опухолевых клеток (рис. 7 д). Вероятно, в связи с нарушением трофики в центральной части опухоли наблюдали зоны апоптоза и некроза опухолевых клеток (рис. 7 е).

При исследовании регионарных к опухоли подвздошных лимфатических узлов отмечали наличие макрофагов, опухолевых клеток и лимфоцитов в просвете синусов, расширение лимфатических синусов, замещение лимфоидной паренхимы опухолевыми клетками. Литоральные клетки, выстилающие синусы лимфоузла, имели набухший вид. Часто наблюдали деструкцию их люминальной поверхности. При введении наночастиц в область опухолевого роста происходило накопление фагосом с наночастицами в литоральных клетках подкапсульного синуса и дендритных клетках подвздошного лимфатического узла. Размеры фагосом варьировали от 0,3 до 1,2 мкм. В подкапсульном синусе отмечали накопление макрофагов с перегруженным вакуолярным аппаратом (рис. 8). Размеры фагосом с наночастицами варьировали от 0,39 до 3,43 мкм. При этом процесс метастазирования лимфатического узла при введении наночастиц был более выражен.

При исследовании структуры печени на 20-й день после трансплантации опухолевых клеток в область бедра отмечали одиночные опухолевые клетки в просветах синусоидов,

контактирующие с эндотелиальной выстилкой синусоидных капилляров и находящиеся в пространствах Диссе. Наблюдали значительную гетерогенность в структуре гепатоцитов. Клетки различались по состоянию белок-синтетического аппарата и объему гликогена. В цитоплазме одних гепатоцитов наблюдали в 3 раза большую концентрацию мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, при этом численная плотность прикрепленных рибосом увеличивалась в 3,5 раза. В среднем на 60 % была снижена объемная плотность гликогена. Выявляли большое содержание вторичных лизосом. В то же время митохондрии имели хорошо выраженные кристы. Поверхность гепатоцитов, граничащая с пространством Диссе, отличалась высокими микроворсинками, которые часто были переплетены между собой. Остальные гепатоциты имели признаки набухания цитоплазмы, содержали фрагментированные мембраны гранулярного эндоплазматического ретикулума и небольшое количество прикрепленных рибосом. Данные клетки отличались повышенным количеством везикул диаметром 0,8-1 мкм.

При введении в область опухолевого роста наночастиц наблюдали одиночные опухолевые клетки и их скопления в пространстве Диссе и внутри паренхимы печени (рис. 9 а). В цитоплазме гепатоцитов происходило накопление наночастиц в фагосомах различного размера. В участках цитоплазмы гепатоцитов в области микроворсинок, граничащих с пространством Диссе, отмечали однородные по размерам фагосомы, составляющие $(61,45 \pm 5,21)$ нм (рис. 9 б). Размеры фагосом с наночастицами возрастали от периферии к центру клетки. Имели место структурные признаки слияния отдельных мелких фагосом в более крупные, достигающие 500-1000 нм (рис. 9 г).

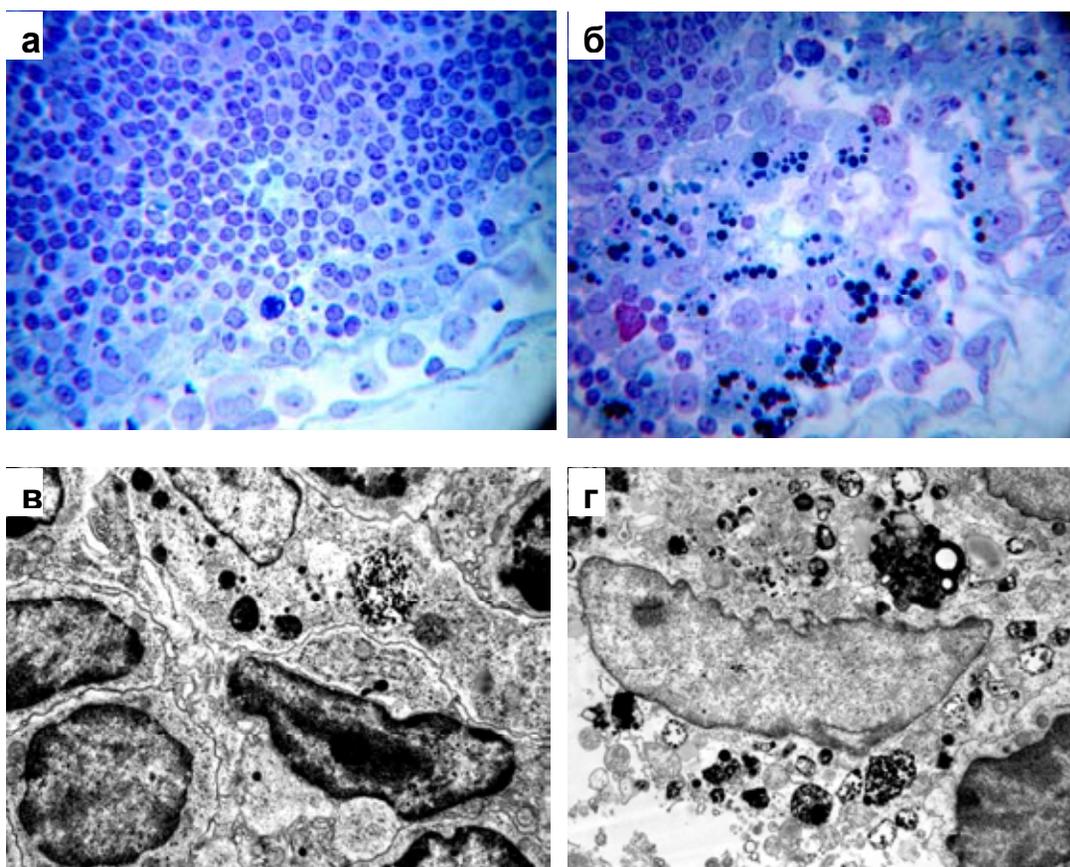


Рис. 8. Структура подвздошного лимфатического узла при экспериментальной лимфосаркоме: **а** – наличие опухолевых клеток в просвете подкапсульного синуса. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10x25; **б** – опухолевые клетки и макрофаги с перегруженным вакуолярным аппаратом в подкапсульном синусе регионарного лимфатического узла при введении наночастиц в область опухолевого роста. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10x40; **в** – накопление наночастиц в фагосомах дендритной клетки лимфоузла. Увеличение x10000; **г** – макрофаг с наночастицами в фагосомах. Увеличение x8000

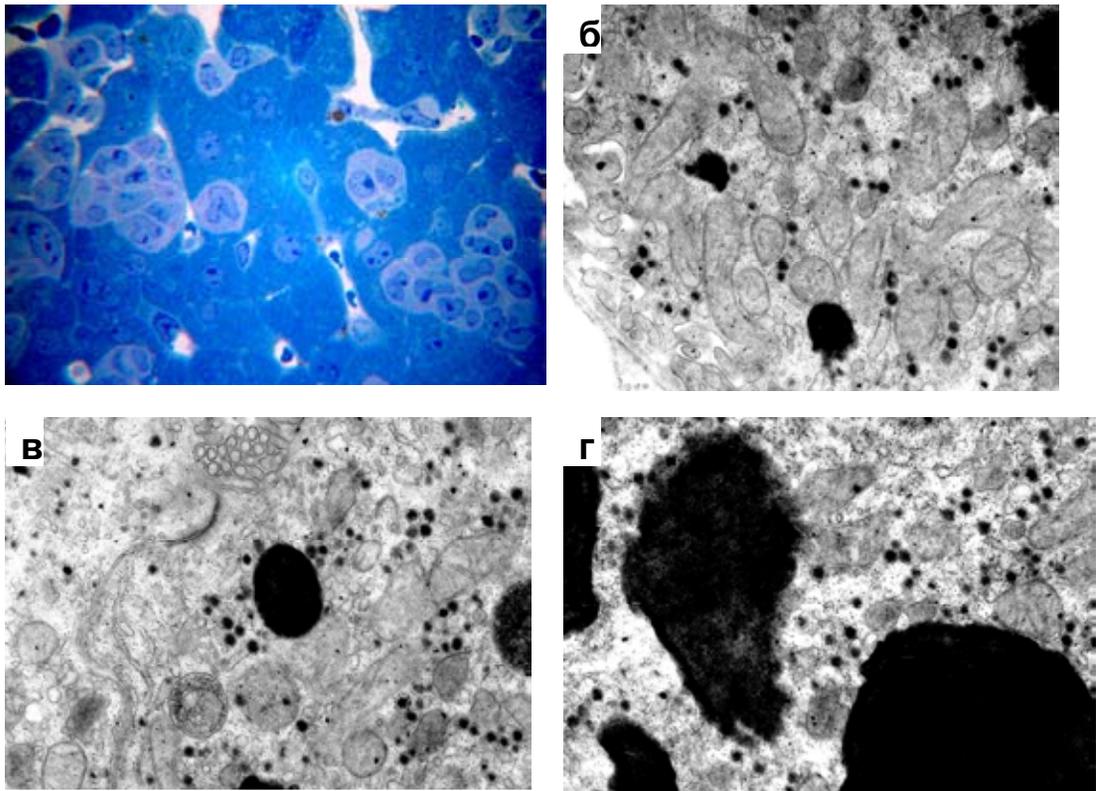


Рис. 9. Структура печени при введении наночастиц в область опухолевого роста экспериментальной лимфосаркомы бедра: **а** – одиночные опухолевые клетки и их скопления в пространстве Диссе и внутри паренхимы печени. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10x40; **б** – накопление наночастиц в фагосомах гепатоцитов в области микроворсинок, граничащих с пространством Диссе. Увеличение x10000; **в** – структурные признаки слияния отдельных мелких фагосом с наночастицами в более крупные. Увеличение x10000; **г** – крупные фагосомы с наночастицами в цитоплазме гепатоцита. Увеличение x10000.

Полученные нами данные по введению наночастиц SiO₂ в область опухолевого роста свидетельствуют об их накоплении в фагосомах макрофагов, литоральных и дендритных клетках регионарного к опухоли лимфатического узла и в печени. При этом в условиях введения в область опухолевого роста данных наноструктур усиливается процесс метастазирования. Наши данные о накоплении опухолевых клеток и макрофагов с наночастицами в подкапсульном

синусе регионарных к опухоли подвздошных лимфатических узлов при развитии лимфосаркомы укладываются в рамки представлений о «сторожевом» лимфатическом узле как маркере процесса метастазирования.

Очевидно, что на пути развития медицинских нанотехнологий много «подводных камней» и для успешного движения между ними необходимы совместные усилия многих специалистов.

Список литературы

Бгатова Н.П., Мешалкин Ю.П., Изаак Т.И. и др. (2008) Микроциркуляторное русло экспериментальной лимфосаркомы и метастазирование опухолевых клеток при введении наночастиц. Бюлл. СО РАМН. 133: 18-25.

Георгиев Г.П. (2000) Молекулярно-генетические механизмы прогрессии опухолей. Соросовский образовательный журнал. 6: 2-7.

Дыкман Л.А., Богатырев В.А., Щеголев С.Ю., Хлебцов Н.Г. (2008) Золотые наночастицы. Синтез, свойства, биомедицинское применение, М., Наука, 319 с.

Каледин В.И., Николин В.П., Агеева Т.А. и др. (2000) Циклофосфан-индуцированный апоптоз клеток мышинной лимфосаркомы в условиях *in vivo*. Вопросы онкологии. 46: 588-593.

Ораевский А.А., Ораевский А.Н. (2002) О плазмонном резонансе в наночастицах эллипсоидной формы. Квантовая электроника. 32: 79-82.

Alivisatos P. (2004) The use of nanocrystals in biological detection. Nat. Biotechnol. 22: 47-52

Burlaka A.P., Sidorik U.P., Prylutska S.V., et al. (2004) Catalytic system of the reactive oxygen species on the C60 fullerene basis. Exp. Oncol. 26: 326-327.

Chermont Q.M., Chaneac C., Seguin J. et al. (2007) Nanoprobes with near-infrared persistent luminescence for *in vivo* imaging. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 104: 9266-9271.

Deboutiere P.-J., Roux S., Vocanson F. et al. (2006) Design of gold nanoparticles for magnetic resonance imaging. Adv. Functional Materials 16: 2330-2339

El-Sayed I.H., Huang X., El-Sayed M.A. (2006) Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles. Cancer Lett. 239: 129-135.

Ferin J., Oberdorster G., Penney D.P. (1992) Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 6: 535-542

Foley S., Crowley C., Smaih M. et al. (2002) Cellular localization of a water-soluble fullerene derivative. Biochem. Biophys. Res. Commun. 294: 116-119.

Gao X.H., Yang L.L., Petros J.A. et al. (2004) *In vivo* cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. Nat. Biotechnol. 22: 969-976

Gao X. (2007) Multifunctional quantum dots for cellular and molecular imaging. Proc. 29-th Annual Int. Conf. IEEE EMBS, Lyon, France. August 23-28. ThC13.3: 524-525.

Hainfeld J.F., Slatkin D.N., Focella T.M., Smilowitz H.M. (2006) Gold nanoparticles: a new X-ray contrast agent. Br. J. Radiol. 79: 248-253.

Hampel S., Kunze D., Haase D., et al. (2008) Carbon nanotubes filled with a chemotherapeutic agent: a nanocarrier mediates inhibition of tumor cell growth. *Nanomedicine* 3:175-182.

Hilder T.A., Hill J.M. (2007) Modelling the encapsulation of the anticancer drug cisplatin into carbon nanotube. *Nanotechnology* 18:275704-275711.

Hirsh L.R., Stafford R.J., Bankson J.A., et al. (2003) Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 13549-13554.

Hu F., Ran Y., Zhou Z., Gao M. (2006) Preparation of bioconjugates of CdTe nanocrystals for cancer marker detection. *Nanotechnology* 17:2972-2977.

Huber M.A., Kraut N., Beug H. (2005) Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr. Opin. Cell Biol.* 17: 548-558.

Kim S.W., Zimmer J.P., Ohnishi S., et al. (2005) Engineering InAs_xP_{1-x}/InP/ZnSe III-V alloyed core/shell quantum dot for the near-infrared. *J. Am. Chem. Soc.* 127:10526-10532

Kovalev D., Gross E., Künzer N. et al. (2002) Resonant electronic energy transfer from exciton confined in silicon nanocrystals to oxygen molecules. *Phys. Rev. Lett.* 89: 137401-13404.

Kulkarni R.P. (2007) Nano-Bio-Genesis: tracing the rise of nanotechnology and nanobiotechnology as 'big science'. *J. Biomed. Discovery and Collaboration* 2 [<http://www.j-biomed-discovery.com/content/2/1/3>]

Li B.X. (2006) Nano-oncology. *Harvard Science Review. Small Science.* 19: P.42-45.

Link S., Mohamed M.B., El-Sayed M.A. (1999) Simulation of the optical absorption spectra a gold nanorods as a function of their aspect ratio and the effect of the medium dielectric constant. *J. Phys. Chem.* B103: 3073.

Lipson R.A., Baldes E.J., Olsen A.M. (1961) The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection. *J. Nat. Cancer Inst.* 26: 1-11.

Lu K.H., Patterson A.P., Wang L. et al. (2004) Selection of potential markers for epithelial ovarian cancer with gene expression arrays and recursive descent partition analysis. *Clin. Cancer Res.* 10: 3291-3300.

Matthew J.A. (2004) Delivery and activation of contrast agents for magnetic resonance imaging. Thesis of Doctor of Philosophy. California Institute of Technology, Pasadena, California.

Mikawa M., Kato H., Okumura M., et al. (2001) Paramagnetic water-soluble metallofullerenes having the highest relaxivity for MRI contrast agents. *Bioconjugate Chem.* 12: 510-514.

Mroz P., Pawlak A., Satti M., et al. (2007) Functionalized fullerenes mediate photodynamic killing of cancer cells: Type I versus Type II photochemical mechanism. *Free Radical Biol. Med.* 43: 711-719.

Nakamura E, Isobe H, Tomita N, Sawamura M, Jinno S, Okayama H. (2000). Functionalized fullerene as an artificial vector for transfection. *Angew. Chem. Int. Ed.* 39: 4254-4257.

Nie S., Xing Y., Kim G.J., Simons J.W. (2007) Nanotechnology applications in cancer. *Ann. Rev. Biomed. Eng.* 9: 12.1-12.32

Nissen M.K., Wilson S.M., Thewalt M.L.W. (1992) Highly structured singlet oxygen photoluminescence from crystalline C₆₀. *Phys. Rev. Letters.* 69: 2423-2426.

Pitsillides C.M., Joe E.K., Wei X. et al. (2003) Selective cell targeting with light-absorbing microparticles and nanoparticles. *Biophys. J.* 84: 4023-4032.

Policard A. (1924) Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la lumiere de Wood. *C.R. Soc. Biol.* 91: 1423 -1428.

Prinzen L., Miserus R.-J., Dirksen A. et al. (2007) Optical and magnetic resonance imaging of cell death and platelet activation using annexin A5-functionalized quantum dots. *Nano Letters*. 7:93-100.

Steiniger S.C., Kreuter J., Khalansky A.S., et al. (2004) Chemotherapy of glioblastoma in rats using doxorubicine-loaded nanoparticles. *Int. J. Cancer* 109:759-767.

Tabata Y., Murakami Y., Ikada Y. (1997) Photodynamic effect of polyethylene glycol-modified fullerene on tumor. *Japanese J. Cancer Res.* 88: 1108-1116.

Takahashi H., Niidome T., Nariai A., Niidome Y., Yamada S. (2006) Photothermal reshaping of gold nanorods prevents further cell death. *Nanotechnology*. 17:4431-4435.

Taylor P.M., Hawnaur J.M., Hutchinson C.E. (1995) Superparamagnetic iron oxide imaging of focal liver disease. *Clin. Radiol.* 50: 215-219.

True L.D., Gao X. (2007) Quantum dots for molecular pathology. *J.Mol.Diagnostics*. 9: 7-11.

Vogl T.J., Hammerstingl R., Schwarz W. et. al. (1996) Superparamagnetic iron oxide-enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of local liver lesions. *Radiology* 198: 881-887

Weir H., Thun M. J., Hankey B.F. et al. (2003) Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000. *J. Natl. Cancer Inst.* 95: 1276-1299

Yu W.W., Qu L.H., Guo W.Z., Peng X.G. (2003) Experimental determination of the extinction coefficient of CdTe, CdSe, and CdS nanocrystals. *Chem. Mater.* 15: 2854-2860.

Prospects and Problems of the Use of Inorganics Nanoparticles in Oncology (Review)

Yury P. Meshalkin^{a,b} and Natalia P. Bgatova^c

^a *Institute of Laser Physics SB RAS*

13/3, Lavrent'ev, Novosibirsk, 630090 Russia

^b *Novosibirsk State Technical University,*

20, Marks, Novosibirsk, 630092 Russia

^c *SI Institute of Clinical and Experimental Lymphology, SB RAMS,*

Ac. Timakov st., Novosibirsk, 630117 Russia

This review reports possibilities on the application of inorganics nanoparticles for cancer diagnoses and treatment. The examples of the nanoparticles use as contrast agent for magnetic resonance imaging, fluorescent biomarkers in a microscopy and fluorescent markers in the living tomography of tumour growth are resulted. The prospects of the of the nanoparticles use (on fullerenes example) are considered as fotosensibilizators, generating singlet oxygen. Also note that it may be possible to use gold nanoparticles as heat-producing therapeutic agents for local tumour cells damage, caused by laser warming-up of nanoparticles on a wave-length plazmon resonance. Information is presented about nanoparticles use for drug delivery. At the same time, on own experimental material accumulation nanoparticles in macrophages, litoral cells of the inguinal lymph node and hepatocytes after their introduction in tumors growth area are investigated. The features of tumors metastasize to sentinel lymph nodes and liver after nanoparticles injection are studied.

Key words: inorganic nanoparticles, cancer diagnoses and therapy, nanoparticles accumulation in macrophages and litoral cells, regional lymph node, liver, metastasize
