

PACS numbers: 87.17.Uv, 87.19.xj, 87.50.-a, 87.80.-y, 87.85.J-, 87.85.Qr, 87.85.Rs

Создание новых лекарственных форм на основе нанокompозитных материалов для решения современных проблем онкологии

В. Ф. Чехун

*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины,
ул. Васильковская, 45,
03022 Киев, Украины*

В аспекте современных проблем экспериментальной и клинической онкологии, среди которых наиболее острой является преодоление лекарственной резистентности к противоопухолевым препаратам, представлен обзор литературы по современному состоянию и возможностям конструирования систем таргетной доставки цитостатиков в органы-мишени с использованием последних достижений науки — нанотехнологий. Показаны преимущества создания нанокompозитов направленного действия на основе ферромагнетиков и липосомального наноносителя с применением внешнего магнитного поля. Акцентируется внимание на невозможности избежать вопросов безопасности при работе с наноматериалами и при применении их в различных отраслях деятельности, на необходимости их скорейшего решения.

В аспекті проблем сьогодення експериментальної та клінічної онкології, серед яких найбільш гострою є подолання лікарської резистентності до протипухлинних препаратів, представлено огляд літератури з сучасного стану та можливостей конструювання систем таргетної доставки цитостатиків у органи-цілі з використанням останніх здобутків науки — нанотехнологій. Показано переваги створення нанокompозитів спрямованої дії на основі ферромагнетиків та ліпосомального наноносія із застосуванням зовнішнього магнетного поля. Акцентується увага на неможливості уникнення питань безпеки при роботі з наноматеріалами та застосуванні їх у різних галузях діяльності, на необхідності їх найскорішого вирішення.

We present a review of the literature data on current achievements in the synthesis of systems for cytostatic agent delivery to target organs using nanotechnological approaches. The advantages of the synthesis of nanocomposites with targeted action based on the ferromagnets and liposomal carrier

with an application of external magnetic field are demonstrated. Special emphasis is made on the safety problem upon the use of nanomaterials in different fields of medicine.

Ключевые слова: опухоль, лекарственная резистентность, ферромагнетики, липосомы, таргетная доставка лекарств.

(Получено 19 октября 2010 г.)

Среди новых направлений мирового технологического прогресса в медицине первоочередного внимания заслуживают нанотехнологии, которые в последнее время выделились в отдельную дисциплину – наномедицину [1]. Несмотря на то, что эта область знаний ещё только зарождается, в ближайшее время предполагается создание нанолекарств, которые с током крови будут доставляться непосредственно к органу-мишени с верифицированным патологическим процессом [2]. Такая постановка вопроса является наиболее актуальной в области онкологии, поскольку до сегодняшнего дня ведущее место в лечении онкологических больных занимает медикаментозная терапия [3]. Вместе с тем, многочисленные клинические наблюдения показывают, что назначение химиопрепаратов связано с рядом существенных проблем. Прежде всего, это неспецифическое действие и высокая токсичность противоопухолевых препаратов на интактные, не поражённые опухолью органы и ткани (кардио-, нефро-, и нейротоксичность) [4]. Не менее, серьёзным препятствием на пути к достижению лечебного эффекта при выполнении медикаментозной терапии является резистентность злокачественных новообразований к цитостатикам, которая специалистами всего мира признана первоочередной проблемой, требующей безотлагательного решения [5]. Несмотря на усложнение подходов к дизайну химиотерапии, результаты применения этого метода в лечебной тактике остаются неудовлетворительными. Поэтому большие надежды возлагаются на использование достижений в области нанотехнологий.

Нанотехнологии — понятие собирательное, которое включает физические, химические, энергетические, инженерные процессы, нацеленные на получение уникальных по своим характеристикам и ничтожно малых по своим размерам материалов для использования во многих отраслях практической деятельности [6].

Пристальное внимание к основному объекту нанотехнологий, — наночастицам, — объясняется тем, что они занимают промежуточное положение между атомно-молекулярным и конденсированным состоянием, а также тем, что, благодаря своим сверхмалым, «карликовым» размерам (от 1 до 100 нм), приобретают физические и химические свойства, которые отличаются от таковых, больших по размерам, объектов из этого же материала, например, частиц из

разных металлов и их комбинаций: золота, меди, кобальта, железа и др. [7, 8].

Стремительный переход к наноразмерным технологиям в области биологии и медицины имеет ещё и другое вполне логичное объяснение, заключающееся в том, что молекулярные составляющие биологических систем (белки, нуклеиновые кислоты, липиды, углеводы и их биологические аналоги) являются примером материалов, структура и свойства которых определяются в наномасштабе. Многие природные наноструктуры и наносистемы образуются при помощи биологических методов самосборки [9]. С учётом этого бионанотехнологии должны основываться на интеграции молекулярно-биологических характеристик клеточных систем и физико-химических свойствах искусственных неорганических и органических материалов. Это открывает новые горизонты создания уникальных лекарственных наноконструктов и моделирования их таргетной доставки в биологические мишени с целью повышения эффективности терапии больных, в частности, со злокачественными новообразованиями [10]. Таким образом, справедливым является бытующий сегодня тезис, который гласит о том, что эра нанотехнологий начинается, когда физические, химические, и биологические технологии могут оперировать объектами одного и того же наномасштаба. В настоящее время уже определены науки, которые призваны разрабатывать перспективные нанотехнологии для использования в биологии и медицине. Ими являются: наноматериаловедение, нанобиотехнологии, нанофотоника, наноэлектроника, наноприборостроение, нанофармацевтика. По мере внедрения нанотехнологий, трансформируются устоявшиеся научные дисциплины, такие как биохимия, и создаются новые — прикладная генетика, наноскопическая медицина и др.

Благодаря серьёзной постановке этого вопроса во всех сферах деятельности, включая медицину, многие учёные рассчитывают, что активное внедрение наноразработок в онкологию откроет новую страницу, как в диагностике опухолевой болезни, так и создании уникальных лекарственных композиций управляемой фармакокинетики [11]. Полагают, что реализация инновационных исследований позволит достичь клеточного и молекулярного уровня визуализации и интегрировать индивидуальные особенности организма пациента со специфическим молекулярным профилем и структурными особенностями опухоли. Есть надежда, что со временем развитие молекулярной визуализации даст возможность определять те звенья патогенетической цепи развития болезни, в которых происходят поломки на молекулярном уровне [12].

Уже налажено серийное производство наночастиц селенита кадмия, квантовые точки которых обеспечивают специфическое связывания с органическими молекулами биологического объекта и в

ультрафиолетовом свете при определённой длине волны определяются как флюоресцентное свечение, то есть выступают в роли своеобразной метки [13]. Таким образом, фиксируя на биологических молекулах различные по размерам квантовые точки, — индикаторы, состоящие из полупроводниковых кристаллов, — можно будет проследить не только локализацию меченых молекул, но и путь, а также их место в метастатически распространяющихся клетках [14].

С целью лучшей визуализации трансформированных клеток и микрометастазов до 1 см активно внедряется использование коллоидного золота [15, 16] и ферромагнитных наночастиц [17, 18] для усиления ЯМР-изображения. Усиливая таким образом ЯМР-сигнал, можно выявлять опухоль при количестве в ней 100 тыс. клеток, тогда как стандартные методы позволяют обнаруживать её при наличии не менее 1 млн. клеток.

Ожидается, что в результате интенсификации фундаментальных исследований, нацеленных на изучение положительных эффектов и негативного влияния наноразмерных частиц на живые объекты в системе *in vitro* и *in vivo*, будут созданы такие наноматериалы, которые ускорят внедрение индивидуализированной молекулярной терапии пациентов с онкологическими заболеваниями. В хирургии большие надежды возлагаются на создание на основе новых наноматериалов опухолеспецифических термальных скальпелей для нагревания и разрушения опухолей, а также на практическое внедрение в клиническую практику фототермальной гипертермии опухолей, поскольку в экспериментах *in vivo* она даёт хороший лечебный эффект [19, 20].

Можно с уверенностью сказать, что благодаря становлению наноонкологии как науки, медикаментозная терапия также находится на стадии своего нового рождения. Прежде всего, это касается создания современных многокомпонентных противоопухолевых препаратов. Сегодня при разработке нанокомпозитов в их состав включают не только известные средства фармакокоррекции или прямого цитостатического действия [21, 22, 23], но и наноразмерные компоненты, обеспечивающие минимальные потери и беспрепятственную доставку лекарственных препаратов непосредственно в орган-мишень.

Однако разработка технологий для создания составляющих нанокомпозита и самого композита — это сложный многоэтапный процесс, в котором должен быть предусмотрен ряд важных последовательно решаемых задач. К ним относятся: отсутствие токсичности наночастиц, преодоление наноструктурами многообразных барьеров (стенки желудочно-кишечного тракта, капилляры, органы ретикуло-эндотелиальной системы, гемато-энцефалический барьер, мембраны клеток и клеточных органелл), возможность обна-

ружения в организме клеток-мишеней, доставка к ним лечебной субстанции, проникновение внутрь клетки с высвобождением лекарственного препарата, разрушение и выделение из организма компонентов наноконструкции [24].

При конструировании систем доставки лекарственных веществ особого внимания заслуживают вопросы, касающиеся выбора наноматериалов. На современном этапе развития наномедицины все большее количество исследователей обращается к созданию нанокompозитов на основе ферромагнетиков, поскольку их атомам присущи нескомпенсированные собственные магнитные моменты, которые благодаря внутренним взаимодействиям могут приобретать определённую упорядоченность пространственной ориентации. Вследствие этого ферромагнетики проявляют спонтанную намагниченность даже при отсутствии внешнего магнитного поля. Показана их низкая токсичность и возможность адресного транспорта с помощью магнита [25].

Имеется большое количество работ об использовании в экспериментальных исследованиях, а также в клинике, так называемых, магнитолипосом, представляющих собой систему, сконструированную на основе магнитных наночастиц, заключённых в липосомальную оболочку. [26, 27, 28]. Накоплены данные о том, что в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, а также при применении в клинической практике они обладают выраженным противоопухолевым эффектом [29, 30].

По своей структуре наноферромагнетики — это коллоидные дисперсные магнитные материалы, которые при использовании в целях создания лечебных наноконструкций необходимо стабилизировать в полярной (водной или спиртовой) и неполярной (углеродной и силиконовой) среде с помощью поверхностно-активных молекул и биополимеров [31]. Покрытие, с одной стороны, защищает наночастицы от агрегации, окисления, кислотной и щелочной коррозии, с другой, — играет роль спейсера для присоединения к магнитным носителям биомолекул или фармакологических агентов, т.е. для модификации поверхности наночастиц разными функциональными группами [32]. Для стабилизации наночастиц используются органические (сурфактанты, полимеры) [33] и неорганические покрытия (кремнезём, углерод, благородные металлы) [34]. Доказано, что такие органические стабилизаторы как полиэтиленгликоль могут быть конъюгированы ковалентно или адсорбированы на поверхности наночастиц в целях формирования «короны», которая помимо пространственной стабилизации ограничивает распознавание их системой мононуклеарных фагоцитов и опсонизирующих белков (иммуноглобулинов и факторов комплимента) [35]. Стабилизированные ферромагнетики характеризуются текучестью, сохраняют магнитные свойства, являются стойкими на протяжении

2–5 лет [36].

Концепция магнитного наведения на цель была предложена ещё в 1981 г. [37]. Результаты научных разработок свидетельствуют о том, что наиболее перспективной формой ферромагнетиков для конструирования управляемых наноконпозитов являются ферромагнитные жидкости, в которых содержатся наночастицы магнетита — оксида железа (Fe_3O_4 или $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) размерами от 15 до 75 нм [38].

В последнее время разработаны различные химические способы получения ферромагнетиков. Однако они имеют ряд недостатков, касающихся стандартов соответствия их чистоты. Наиболее эффективным и экономически целесообразным является метод квантово-лучевой технологии получения ферромагнетиков, разработанный в Институте электросварки им. Е. О. Патона. Нами совместно с авторами предложенной технологии (руководитель — академик Б. А. Мовчан) разработана технология перевода наночастиц в коллоидное состояние, что позволяет использовать ферромагнетик для последующего создания наноконпозита в комплексе с противоопухолевым агентом и липосомами [39]. При этом обязательным условием эффективности действия наноконпозита в органе-мишени должно быть наличие магнитного поля для концентрации его в заданных параметрах. Выполненные нами эксперименты в системе *in vivo* свидетельствуют о преимуществе такого подхода относительно избирательности действия противоопухолевого препарата [40].

В процессе экспериментальных исследований разработан способ светооптической визуализации наночастиц ферромагнетика в опухолевых клетках, который может широко использоваться при проведении научных медико-биологических разработок по нанотехнологиям как в системе *in vitro*, так и *in vivo*, а также в клинических исследованиях для определения наличия, особенностей локализации и распределения наночастиц ферромагнетика в опухолевых клетках [41].

Время показало, что при создании наноконпозитов на основе ферромагнетиков и цитостатиков целесообразно придавать им липосомальную форму и делать управляемыми за счёт действия магнитного поля извне. Внешнее управление наноконпозитами, в состав которых входят ферромагнетики, может осуществляться постоянным (ПМП), переменным, импульсным и комбинированным магнитным полем, которое обеспечивает не только таргетную доставку лекарственного средства, но и пролонгированное его действие с постепенным высвобождением из опухоли [42, 43]. Однако особенности и механизмы, лежащие в основе эффективности действия каждого из них на опухоль при направленном транспорте наноконпозита, в литературе не обсуждаются. А имеющиеся по этим вопросам данные противоречивы, поскольку предметом ис-

следований являются различные биологические объекты: большой спектр культур клеток животных и человека, системы *in vivo*, а также неоднозначные условия воздействия магнитных полей как по индукции, так и по времени экспозиции [44].

Результаты собственных пилотных исследований, направленных на изучение влияния постоянного магнитного поля в течение разных временных интервалов на цитоархитектонику, поверхностный электрический заряд, особенности поглощения кислорода митохондриями, липидный обмен, а также продукцию свободных радикалов опухолевых клеток в системе *in vitro*, показали, что кратковременное действие постоянного магнитного поля с индукцией 100–300 мТл приводит к стимулирующему эффекту, в то время как длительное его воздействие вызывает существенные морфоструктурные и метаболические нарушения, вплоть до гибели клеток.

Наряду с исследованием целесообразности использования в наномедицине ферромагнетиков для создания лекарственных средств нового поколения, изучаются другие материалы, которые также рассматриваются как возможные компоненты лечебных наноконструкций. Так, результаты собственных экспериментальных исследований, нацеленных на изучение контактного взаимодействия различных по размеру наночастиц золота с разной концентрацией в растворе, показали выраженную взаимосвязь между этими характеристиками частиц золота и аккумуляцией их опухолевыми клетками линии U937 гистиоцитарной лимфомы человека. Концентрационный оптимум взаимодействия наночастиц золота с клетками системы *in vitro* находится в диапазоне $\cong 0,1-1,0$ нг металла/кл. Для всех размеров исследованных частиц ($\cong 10$, $\cong 20$, $\cong 30$, $\cong 45$ нм), наиболее активной является аккумуляция клетками линии U937 наночастиц золота размером $\cong 30$ нм. Взаимодействие с опухолевыми клетками наночастиц меньших размеров менее эффективно. Можно предположить, что для наночастиц золота $\cong 10$ нм это может быть обусловлено «механизмом выброса» их из опухолевых клеток [45]. Кроме того, при изучении на той же культуре клеток (U937) генотоксического эффекта наночастиц золота разных размеров с помощью метода «ДНК-комет» нами установлен размерный диапазон наночастиц (30 и 45 нм), в котором генотоксическое действие отсутствует [46].

Имеются сведения о синтезе и исследовании характеристик других наноматериалов, в частности углеродных нановолокон и наноразмерных частиц TiO_2 . Показана целесообразность использования углеродных материалов в биомедицине. С одной стороны, это создание биосенсоров, основанных на ферментных электродах, закреплённых на углеродных нанотрубках, для анализа биологических сред. С другой стороны, использование углеродных нанотрубок (УНТ) для внутриклеточной терапии будет способствовать до-

ставке нужного реагента в клетки больных раком, СПИДом и с другой патологией. Кроме того, с помощью УНТ и углеродных нановолокон (УНВ) появится возможность непосредственного воздействия на бактерии, микробы и злокачественно трансформированные клетки [47].

Важная роль при разработке систем адресной доставки лекарственных препаратов уделяется формированию конструкции наноматериала — наноносителя. Показано [48], что чётко отработанные конструкции характеризуются только им присущими свойствами: возможностью осуществлять межклеточный и внутриклеточный транспорт препарата благодаря малым размерам частиц и разветлённости их поверхности; контролируемым высвобождением субстанции из лекарственной формы и целенаправленным действием препарата; стабильностью субстанции в технологической схеме приготовления нанолекарства; доставкой химиопрепарата к биомишени при использовании магнитных или термических воздействий; возможностью различных способов выведения.

В настоящее время наиболее распространёнными наноносителями при создании современных лекарственных препаратов являются липосомы, мицеллы, наноэмульсии, полимеры, керамические, металлические, углеродные материалы и квантовые точки [49].

Имеются сообщения о конструировании и использовании нанотехнологических платформ для адресной доставки медикаментозных препаратов, отличающихся по физико-химической структуре: полимеросомы, нанооболочки, дендримеры, полимерные мицеллы и конъюгаты полимер–лекарственное вещество [50].

В целях оптимизации химиотерапии постоянно модифицируется ряд существующих контейнеров доставки противоопухолевых препаратов за счёт совершенствования технических приёмов: получена водорастворимая форма фуллерена, флюоресцирующие полимерные мицеллы. Кроме того, разрабатываются и апробируются в экспериментах новые формы носителей: «наногильзы» — новый класс мельчайших частиц с уникальными оптическими свойствами и диаметром в 20 раз меньшим, чем у эритроцитов, а также «наноснаряды» с диаметром 200 нм, благодаря чему они легко проникают только в опухолевые клетки, поскольку диаметр их пор больше, чем нормальных клеток. Имеются сообщения о новом двухпоточковом методическом подходе к смешиванию лекарственных веществ с наноматериалом, благодаря которому появилась возможность внутривенного введения даже тех противоопухолевых препаратов, которые являются гидрофобными по отношению к гидрофильной по своим свойствам крови [51].

Экспериментальными и клиническими исследованиями последних лет показано, что одним из наименее затратных, но в то же время перспективных средств доставки противоопухолевых препара-

тов являются липосомы [52]. Значительная часть таких сообщений посвящена биологическим эффектам наноконструкций, состоящих из липосом и препаратов платины или доксорубицина [53] и лишь в немногочисленных работах приведены данные о влиянии композитов, в состав которых входят также ферромагнетики. Так, в эксперименте и клинике показано, что включение доксорубицина в липосомы в 300 раз пролонгировало период циркуляции и улучшало его фармакокинетику по сравнению со свободным доксорубицином [54, 55].

Установлено, что преимуществами использования в качестве контейнеров для цитостатических препаратов липосом являются: более гарантированная доставка лекарственного вещества к опухоли; защита окружающих тканей от цитостатического действия препарата; способность высвобождать лекарственное вещество в ответ на действие экзогенного стимула, средство с липидными компонентами плазматических мембран клеток и биологическая совместимость с системами организма; отсутствие кумулятивной токсичности; предупреждение местных тканевых реакций при введении цитостатиков; доступность технологических материалов и относительная простота изготовления липосом [56].

Липосомы получают в результате действия ультразвука на раствор фосфолипидов [57–59]. Морфологически липосомы — это сферические липидные везикулы, состоящие из разных лецитинов (фосфатидилхолинов, фосфатидилсеринов и фосфатидилэтаноламинов), специфических гликопептидов, а также холестерина, который является стероидным компонентом практически всех клеточных мембран. Доказано, что взаимодействие липосом с клетками осуществляется в соответствии с четырьмя основными механизмами [60]: обмен материалом с клеточной мембраной, абсорбция и связывание липосом с клеткой, эндо- или фагоцитоз липосом, слияние липосом с плазматической мембраной.

Результаты собственных фундаментальных исследований свидетельствуют о том, что взаимодействие липосомальных наночастиц ферромагнетика с клеткой вызывает изменение качественного и количественного состава липидов, что свидетельствует о повышении текучести и проницаемости мембран как чувствительных, так и резистентных опухолевых клеток. В экспериментах *in vitro* показано, что наиболее существенные изменения состава липидов происходят в результате действия липосомальной формы ферромагнетиков в магнитном поле. Установлено отсутствие повреждающего действия липосомального ферромагнетика на липиды гепатоцитов экспериментальных животных, что указывает на низкую токсичность такого комплекса и целесообразность использования в качестве вектора доставки противоопухолевых препаратов.

В последнее время усилия исследователей направлены на разработку более совершенных форм липосомальных носителей, гаран-

тирующих направленную доставку и контролируемое высвобождение инкапсулированного лекарственного вещества в опухолевой ткани [61, 62]. С этой целью разрабатывается ряд липосом направленного действия: иммунолипосомы, содержащие вектор в виде специфических моноклональных антител; катионные липосомы, содержащие в своём составе заряженный липид, тропный к эндотелию сосудов; рН-чувствительные липосомы, высвобождающие цитостатик в тканях с заниженным значением рН; термочувствительные липосомы, высвобождающие лекарственный препарат в нагреваемых тканях [63]. Для защиты липосом от опсонизации и быстрого выведения из кровотока клетками ретикуло-эндотелиальной системы их поверхность экранируется высокогидрофильными остатками полиэтиленгликоля, которые ковалентно связываются с молекулами липидов, входящих в состав клеточных мембран [64].

В качестве лигандов для направленного транспорта липосомальных наноконструктов могут быть использованы МкАТ или Fab'-фрагменты МкАТ [65]. Для улучшения терапевтического эффекта доксорубина при использовании его в композициях с липосомами рекомендуется фолат-опосредованный транспорт липосом, который обеспечивается путем их модификации фолиевой кислотой [66]. В целях повышения эффективности действия химиопрепаратов, входящих в состав конструируемых наноконструктов, предлагается использование хорошо зарекомендовавшей себя гипертермии, благодаря которой при локальном нагревании опухоли до 41–45°C сконцентрированные в опухоли липосомы приобретают термочувствительность и способность разрушаться с высвобождением лекарственного препарата в цитоплазму клеток [67, 68]. Для усиления гипертермического эффекта может быть использовано электромагнитное поле [69, 70].

В последние годы наметилось перспективное направление для решения наиболее сложных медико-биологических проблем, связанное с обнаружением при выполнении молекулярно-биологических исследований ранее неизвестных белков-регуляторов обмена эндогенного железа, которые, с одной стороны, могут рассматриваться как потенциальные маркеры злокачественной прогрессии, с другой, — как перспективные мишени для оптимизации противоопухолевой терапии [71].

Известно, что основным белком, который отвечает за хранение ионов железа в клетке, является ферритин (Фр). Кроме этого, Фр участвует во множестве других жизненно важных клеточных процессах. В частности, показано, что посредством транзитного пула железа (ТПЖ) ферритин может влиять на клеточный цикл [72] через микротрубочки, на маргинальных краях которых он находится. Предполагают, что он участвует в защите их терминальных концов от оксидативного повреждения, которое может существенно влиять на интенсивность клеточного деления [73]. Кроме того, ферритин

способен передавать ионы железа митохондриям, что может играть важную роль в формировании резистентного к терапии фенотипа опухолевых клеток [74].

Собственными исследованиями показано, что в системе *in vitro* преимущественно в опухолевых клетках рака молочной железы человека, которые характеризуются агрессивным мезенхимальным фенотипом, наблюдается самый высокий уровень активности белков-регуляторов обмена железа (трансферрина, трансферринового рецептора, ферритина). Кроме того, отмечено, что в процессе гормонального канцерогенеза повышение экспрессии ферритина определяется раньше, чем морфологические изменения в ткани молочной железы подопытных животных. Полученные данные свидетельствуют о том, что изменения обмена железа возникают на ранних этапах злокачественной трансформации клеток молочной железы, и усиливаются в процессе приобретения ими более агрессивного фенотипа, что в перспективе может быть использовано для идентификации новых маркеров ранней диагностики и мишеней терапевтического влияния [75].

В немногочисленных исследованиях у онкологических больных показано повышение сывороточного ТПЖ (сТПЖ). Наряду с повышением сТПЖ может наблюдаться резкое снижение уровня специфического железосвязывающего белка — сывороточного трансферрина (сТф). У больных со злокачественными новообразованиями лёгких [76], назофарингеальной карциномой [77] и др. определяется снижение уровня сТф, которое коррелирует со степенью распространения опухолевого процесса. Одновременно с уменьшением количества сТф у больных раком молочной железы, с лимфомами, колоректальным раком резко возрастает экспрессия Тф в ткани опухоли [78, 79].

Учитывая это определение изменений железосодержащих комплексов в клетках и тканях организма, в том числе в ответ на введение экзогенного железа в составе наноконструкций, и механизмов, которые лежат в их основе, являются важными вопросами, открывающими перспективу направленной модификации нарушения обмена железа в заданном направлении [80].

В то же время, по мере развития наномедицины с использованием современных материалов для конструирования наносистем направленного транспорта лекарственных препаратов возникают вопросы, которые касаются особенностей биосовместимости ультрамалых частиц, их распределения в органах и тканях, выведения этих агентов из организма и проявления токсических эффектов.

Поскольку по мнению многих экспертов XXI столетие войдёт в историю как век нанонауки и нанотехнологий, определение комплекса методических подходов для оценки безопасности новых материалов и технологий получения наноконструкций должно стать

одной из приоритетных научных задач для специалистов различных областей знаний, принимающих участие в разработке этой проблемы.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Н. В. Медведева, О. М. Ипатова, Ю. Д. Иванов и др., *Биомед. химия*, **52**, вып. 6: 529 (2006).
2. В. Ф. Чехун, *Вісн. НАН України*, **9**: 38 (2008).
3. Н. И. Переводчикова, *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний* (Москва: Практ. мед.: 2005), с. 26.
4. A. Albini, G. Pennesi, F. Donatelli et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, **102**, No. 1: 14 (2010).
5. В. Ф. Чехун, Ю. В. Шишова, *Онкология*, **2**, № 1–2: 11 (2000).
6. R. J. Aitken et al., *Health Safety Executive: Research Report* (London: HSE Books: 2004).
7. Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones et al., *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **36**: 167 (2003).
8. С. П. Губин, Ю. А. Кокшаров, Г. Б. Хомутов и др., *Успехи химии*, **74**, № 4: 539 (2005).
9. Г. Ф. Лакин, *Учебное пособие для биологических специальностей ВУЗов* (Москва: Высшая школа: 1990).
10. S. M. Moghimi et al., *FASEB J.*, **19**: 311 (2005).
11. K. Y. Kim, *Nanomedicine*, **3**, No. 2: 103 (2007).
12. S. D. Caruthers et al., *Curr. Opin. Biotechnol.*, **18**, No. 1: 26 (2007).
13. J. Lee, J. Kim, E. Park, S. Jo, and R. Song, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **10**, No. 13: 1739 (2008).
14. L. D. Chen, J. Liu, X. F. Yu et al., *Biomaterials*, **29**, No. 31: 4170 (2008).
15. S. E. Skrabalak, L. Au, X. Lu et al., *Nanomed.*, **2**, No. 5: 657 (2007).
16. Y. T. Lim, M. Y. Cho, B. S. Choi et al., *Chem. Commun. (Camb.)*, **28**, No. 40: 4930 (2008).
17. M. Meincke, T. Schlorf, E. Kossel et al., *Front. Biosci.*, **13**: 4002 (2008).
18. C. E. Neumaier, G. Baio, S. Ferrini et al., *Tumori*, **94**, No. 2: 226 (2008).
19. J. M. Perkel, *The Scientist*, **18**, No. 16: 14 (2004).
20. D. P. O'Neal et al., *Cancer Lett.*, **209**, No. 2: 171 (2004).
21. S. Nie, Y. Xing, G. J. Kim, and J. W. Simons, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **9**: 257 (2007).
22. T. Lammers, W. E. Hennink, and G. Storm, *Br. J. Cancer*, **99**, No. 3: 392 (2008).
23. M. D. Wang, D. M. Shin, J. W. Simons, and S. Nie, *Expert Rev. Anticancer Ther.*, **7**, No. 6: 833 (2007).
24. Л. А. Налескина, Н. В. Бородай, В. Ф. Чехун, *Онкология*, **11**, № 3 (41): 166 (2009).
25. М. Я. Головенко, *Журн. АМН України*, **13**, № 4: 617 (2007).
26. S. Dandamudi, R. B. Campbell, *Biomaterials*, **28**: 4673 (2007).
27. M.-S. Martina, C. Wilhelm, S. Lesieur, *Biomaterials*, **29**: 4137 (2008).
28. A. Kumar, P. K. Jena, S. Behera et al., *Nanomedicine, Nanotechnology, Biology, and Medicine*, **6**: 64 (2010).
29. А. И. Галанов, Т. А. Юрмазова, Г. Г. Савельев и др., *Сибирский онкологиче-*

- ский журнал, № 3(27): 50 (2008).
30. Ю. С. Сидоренко, Е. Ю. Златник, Л. В. Передреева, В. Б. Бородулин, *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*, **11**, № 5 (2): 482 (2009).
 31. H. Zhang, L. R. Moore, M. Zborowski et al., *Analyst*, **130**, No. 4: 514 (2005).
 32. I. J. Bruce and T. Sen, *Langmuir*, **21**: 7029 (2005).
 33. C. C. Berry and A. S. G. Curtis, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **36**: R198 (2003).
 34. J. Hong, P. Gong Xu D et al., *J. of Biotechnology*, **128**, No. 3: 597 (2007).
 35. H. Otsuka, Y. Nagasaki, and K. Kataoka, *Adv. Drug Delivery Res.*, **55**: 403 (2003).
 36. E. L. Mac Kenzie, K. Iwazaki, and Y. Tsuji, *Antioxid. Redox Signal*, **10**, No. 6: 997 (2008).
 37. K. J. Widder, R. M. Morris, G. Poore et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**: 579 (1981).
 38. S. M. Moghimi, A. C. Hunter, and J. C. Murray, *Pharmacol. Rev.*, **53**: 283 (2001).
 39. Б. А. Мовчан, *Вісн. фармакол. фармацевції*, **12**: 5 (2007).
 40. V. F. Chekhun, G. I. Kulik, I. N. Todor, et al., *German-Ukrainian Symp. Nanosci. Nanotechnol. (Essen, 2008)*.
 41. Л. А. Налескіна, Н. Ю. Лук'янова, Д. В. Демаш, В. Ф. Чехун, Л. Н. Кунська, *Патент на корисну модель* (№10785/1 2010).
 42. П. П. Горбик, Л. Г. Гречко, О. О. Чуйко, *Вісн. Київ. ун-ту. Сер. фіз.-мат. наук*, **3**: 234 (2003).
 43. M. Goldberg, R. Langer, and X. Jia, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **3**, No. 18: 241 (2007).
 44. A. P. Golbert, H. Wahbeh, N. Harling et al., *Static Magnetic Field Therapy: A Critical Review of Treatment Parameters. Evid. Based Complement Alternat. Med.* / <http://ecam.oxfordjournals.org/cgi/reprint/nem131v1>. (2007).
 45. Л. С. Резніченко, С. І. Шпильова, Т. Г. Грузіна, С. М. Дибкова, З. Р. Ульберг, В. Ф. Чехун, *Доповіді НАН України*, № 2: 170 (2010).
 46. С. М. Дибкова, Л. С. Резніченко, Т. Г. Грузіна та ін., *Доповіді НАН України*, № 3: 166 (2010).
 47. З. Р. Исмагилов, *Сб. трудов научной конференции «Химическая биология — фундаментальные проблемы бионанотехнологии», посвященной 25 летию Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (10–14 июня 2009, Новосибирск)*, с. 27.
 48. V. Mohanraj and Y. Chen, *Trop. J. Pharm. Res.*, **5**, No. 1: 501 (2005).
 49. D. Peer, J.M. Karp, S. Hong, O. C. Farokhzad et al., *Nat. Nanotechnol.*, **2**, No. 12: 751 (2007).
 50. В. С. Улащик, *Зравоохранение*, № 2: 4 (2009).
 51. Н. А. Мартынов, *Наночастицы — средства доставки лекарств в организме* / <http://nano.thedoor.ru> (2009).
 52. Е. В. Толчева, Н. А. Оборотова, *Рос. биотерап. журнал*, **5**, № 1: 54 (2006).
 53. Ю. П. Мешалкин, Н. П. Бгатова, *Journal of Siberian Federal University Biology*, **1**, No. 3: 248 (2008).
 54. T. M. Allen and P. R. Cullis, *Science*, **303**: 1818 (2004).
 55. A. Gabizon et al., *Clin. Pharmacokinet.*, **42**, No. 5: 419 (2003).
 56. M. P. Harich, *Biochem. Soc. Trans.*, **13**, No. 2: 513 (1985).

57. Дж. Х. Фендлер, *Липосомы в биологических системах* (Москва: Медицина: 1983).
58. Д. А. Безруков, Автореферат диссертации ... канд. хим. наук (Москва: 2009).
59. Н. А. Голубчикова, *Вестн. акад. мед. наук СССР*, **6**: 32 (1990).
60. Т. Т. Березов, Н. В. Яглова, Т. Б. Дмитриева и др., *Вестн. Рос. акад. мед. наук*, **3**: 42 (2004).
61. А. Ю. Барышников, Н. А. Оборотова, *Совр. онкол.*, **3**, № 2: 44 (2001).
62. С. R. Dass, T. L. Walker, M. A. Burton et al., *J. Pharmac. Pharmacol.*, **49**: 972 (1997).
63. Н. А. Оборотова, А. А. Виланская, В. И. Прокофьева, *Рос. биотерапевт. журн.*, **5**, № 1: 62 (2006).
64. A. Gabizon, H. Schmeeda, and Y. Barenholz, *Clin. Pharmacokinet.*, **42**, No. 5: 419 (2003).
65. O. K. Okamoto and J. F. Perez, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, **8**, No. 4: 387 (2008).
66. J. E. Schroeder, I. Shweky, H. Shmeeda et al., *J. Control Release*, **124**, No. 1–2: 28 (2007).
67. K. Iga, N. Hamaguchi, Y. Igari et al., *Int. J. Pharmac.*, **57**, No. 3: 241 (1989).
68. G. Kong and M. Dewhirst, *Int. J. Hyperthermia*, **15**: 345 (1999).
69. M. Shinkai, M. Suzuki, S. Iijima et al., *Biotech. Applied Biochem.*, **21**: 125 (1995).
70. M. Shinkai, M. Yanase, H. Honda et al., *Japan J. Cancer Res.*, **87**, No. 1: 1179 (1996).
71. В. Ф. Чехун, С. И. Шпилевая, *Вопр. онкол.*, **56**, № 3: 251 (2010).
72. O. R. Kakhlon, Y. Gruenbaum, and Z. I. Cabantchik, *Biochem. J.*, **363**: 431 (2002).
73. A. A. Infantea, D. Infantea, V.-C. Chana et al., *Exp. Cell. Res.*, **313**: 1602 (2007).
74. G. Kelter, D. Steinbach, V. B. Konkimalla et al., *PLoS ONE*, **2**, No. 8: e798 (2008).
75. S. I. Shpyleva, V. P. Tryndyak, O. Kovalchuk, A. Starlard-Davenport, V. F. Chekhun, F. A. Beland, and I. P. Pogribny, *Breast Cancer Res. Treat.* (2010) (to be published).
76. A. Yildirim, M. Meral, H. Kaynar et al., *Med. Sci. Monit.*, **13**: 195 (2007).
77. Q. L. Liao, X. D. Chen, L. Zhao, and Y. Q. Ding, *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, **28**: 154 (2008).
78. P. K. Agarwal, A. Mehrotra, T. Chandra, and K. Singh, *Indian J. Pathol. Microbiol.*, **44**: 107 (2001).
79. M. Prutki, M. Poljak-Blazib, M. Jakopovica et al., *Cancer Letters*, **238**: 188 (2006).
80. В. Ф. Чехун, *The Lancet Oncology, Ukrainian Edition*, № 4 (14): 2 (2010).