

## О САМОСТОЯТЕЛЬНОМ ДЕЙСТВИИ МЕТАЛЛОСОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

© 2016 г. Г.В. Жукова, И.А. Горошинская, А.И. Шихлярова, О.И. Кит, П.С. Качесова, О.Е. Положенцев\*

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ,  
344037, Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;

E-mail: galya\_57@mail.ru

\*Международный исследовательский центр «Интеллектуальные материалы» Южного федерального университета, 344000, Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 5

Поступила в редакцию 17.11.15 г.

Рассмотрены современные сведения об использовании наночастиц биогенных металлов и их оксидов в противоопухолевом лечении, а также об участии этих металлов в важнейших регуляторных и метаболических процессах, их иммунотропных эффектах и возможном влиянии на электромагнитные параметры межклеточных взаимодействий. На основании анализа известных сведений и результатов собственных экспериментов *in vivo* сделано заключение о недооценке противоопухолевого потенциала рассматриваемых факторов и обсуждены направления дальнейших исследований, которые могут способствовать разработке новых эффективных противоопухолевых нанотехнологий.

*Ключевые слова:* наночастицы, биогенные металлы, оксиды железа, противоопухолевый эффект, клетки иммунной системы, электромагнитные излучения.

В настоящее время разработка диагностических и лечебных технологий с использованием различных биологически активных веществ в наноформе представляет собой медико-биологический мейнстрим, в который во все более значительной степени вовлекаются фундаментальная и клиническая онкология [1,2]. Острая потребность в высокочувствительных методах ранней диагностики злокачественного процесса, а также в эффективных и безопасных для организма способах повреждения опухолевой ткани определяет активный поиск средств контрастирования для магнитно-резонансной томографии и факторов направленного действия среди наноструктур, обладающих качественно иными свойствами и возможностями по сравнению с этими же веществами в обычной форме. Для решения задач оптимизации диагностики и лечения используют наноформы целого ряда веществ, различающихся по составу, свойствам и механизму действия, а также их композиции с лекарственными средствами и активными лигандами различной природы [3–5]. В этом ряду важное место занимают металлосодержащие на-

ночастицы (НЧ) на основе биогенных металлов (Fe, Cu, Zn и др.) и их оксидов.

Пожалуй, наиболее многочисленные исследования посвящены изучению эффектов НЧ оксидов железа – магнетита ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) и маггемита ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ). Наноформы указанных соединений находят многообразное медико-биологическое применение и рассматриваются как точки роста современных медицинских нанотехнологий [6–8]. Это связано с наличием у них таких свойств, как биосовместимость, суперпарамагнетизм и стабильность магнитных характеристик, высокая адсорбционная способность и устойчивость, определяющие контрастирующие свойства наночастиц оксидов железа при магнитно-резонансной томографии, возможность их магнитного нацеливания при таргетной терапии, а также локального разогрева ткани в зоне присутствия таких наночастиц с помощью внешних электромагнитных излучений (ЭМИ) в случае управляемой гипертермии опухолей [9–11]. При этом преобладают исследования, посвященные изучению эффектов магнетита, имеющего более высокую удельную намагниченность насыщения, чем маггемит [12]. Определены линейные размеры НЧ магнетита, оптимальные для проявления суперпарамагнитных свойств, которые составляют 6–24 нм [13].

Сокращения: НЧ – наночастицы, ЭМИ – электромагнитные излучения.

Как известно, в противоопухолевом лечении наночастицы оксидов железа применяются в основном в двух направлениях – в качестве факторов магнитоожидкостной гипертермии [14,15], а также как средства направленной доставки различных противоопухолевых агентов в зону опухоли [6,8,16]. В последние годы стали развиваться новые направления терапевтического использования наночастиц этих соединений – как фото- [17] и радиосенсибилизирующих факторов [18,19]. При этом наиболее значительная часть исследований с использованием НЧ оксидов железа в лечении опухолевых заболеваний пока имеет только фундаментальный характер, что связано с целым рядом проблем, от решения которых зависит клиническое внедрение рассматриваемых лечебных нанотехнологий. К их числу относится проблема обеспечения локальности и равномерности гипертермического воздействия при магнитоожидкостной гипертермии [1,2,20], поиск надежных и эффективных способов конъюгации НЧ оксидов железа с противоопухолевыми факторами различной природы и таргетной их доставки, обеспечение устойчивости таких композитов и последующего пролонгированного освобождения противоопухолевых лигандов в ткани опухоли [2,16,21]. Актуальным становится вопрос создания средств тераностики – многофункциональных композитных наночастиц, обеспечивающих одновременно высокочувствительную диагностику злокачественного процесса и эффективную элиминацию опухолевых клеток без повреждения здоровых тканей и развития системных функциональных нарушений [8,22,23]. С этими основными проблемами связан целый ряд вопросов, активно разрабатываемых в ходе массивных исследований. В частности, только вопросу химической модификации поверхности НЧ, препятствующей их агрегации, а также обеспечивающей условия для последующей функционализации – присоединения активных лигандов при формировании композитных НЧ со структурой «core-shell» – посвящены весьма многочисленные работы [24–26].

В то же время при всей масштабности исследований в наноонкологии с использованием железосодержащих наночастиц остается малоизученным вопрос о самостоятельном влиянии наночастиц железа и его соединений на злокачественные опухоли [27]. Повышенная реакционная способность этих частиц, способность к проникновению в клетки и встраиванию в различные метаболические цепи, возможность с их помощью изменять направленность и интенсивность важнейших регуляторных процессов, вызывать свободнорадикальные реакции,

оказывать влияние на биохимические и электромагнитные параметры тканей, а также на функциональную активность клеток иммунной системы требуют более широкого подхода к изучению их противоопухолевого потенциала. Хорошо известные сведения о роли железа и железосодержащих веществ в клеточных и системных процессах указывают на возможность как прямого, так и опосредованного влияния железосодержащих НЧ на малигнизированные клетки. При этом самостоятельные эффекты НЧ, вероятно, могут быть связаны как с непосредственным повреждающим действием на клетки опухоли, так и с регуляторным влиянием на процессы пролиферации, дифференцировки и клеточной гибели. В свою очередь, опосредованное действие железосодержащих НЧ на опухоль, очевидно, может быть обусловлено их модифицирующим влиянием на состояние микроокружения опухолей, а также иммунотропными эффектами этих НЧ.

#### ПРЯМЫЕ ЭФФЕКТЫ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДОВ ЖЕЛЕЗА НА КЛЕТКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И ВОЗМОЖНЫЕ МИШЕНИ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ СТРАТЕГИЙ

Известны прямые генотоксические эффекты НЧ оксидов железа на некоторые культуры опухолевых клеток. При этом в настоящее время существуют различные мнения по поводу связи таких эффектов с генерацией активных форм кислорода и развитием окислительного стресса [28–30]. Сложность вопроса о механизмах непосредственного повреждающего влияния рассматриваемых НЧ на малигнизированные клетки обусловлена рядом обстоятельств. Так, до сих пор остается недостаточно изученным токсическое действие НЧ железа и его оксидов в целом – не только на опухолевые клетки, но и на клетки здоровых тканей [31]. Кроме того, наряду со способностью железосодержащих НЧ повреждать малигнизированные клетки, известно и противоположное, канцерогенное, действие таких НЧ (показанное, в частности, в отношении колоректального рака и рака печени), которое также связано со свободнорадикальными процессами [32,33]. При этом признается зависимость характера и выраженности эффекта от дозы НЧ [27,34], их размера и формы (влияющих на физико-химические свойства НЧ), а также от химических свойств их поверхности [35–37]. В то же время следует отметить некоторую противоречивость сведений о влиянии соединений, образующих оболочку железосодержащих НЧ, на токсиче-

ские эффекты этих НЧ и развитие свободно-радикальных процессов [30,38].

В этой связи особый интерес представляют результаты исследований, свидетельствующие о выраженном повреждающем действии «голых» НЧ оксидов железа, характеризующихся отсутствием химически модифицированной поверхности, а также оболочки из молекул органических или неорганических веществ. Была показана более высокая токсичность таких НЧ в отношении опухолевых клеток по сравнению с НЧ, имеющими оболочку [39,40]. Более того, в ходе исследований на культурах малигнизированных и нормальных клеток было обнаружено, что НЧ оксида железа обладают избирательным действием, поскольку могут оказывать повреждающий эффект только на опухолевые клетки (A549) [40]. Очевидно, механизмы такого влияния железосодержащих НЧ были связаны с редокс-зависимыми процессами, поскольку выраженность аутофагии коррелировала с продукцией активных форм кислорода и повреждением митохондрий. При этом авторы показали вовлечение классического mTOR-пути в индукцию аутофагии малигнизированных клеток. Следует заметить, что активация редокс-зависимых транскрипционных факторов может приводить не только к аутофагии, но и к другим типам гибели клеток. Так, в последние годы были проанализированы многочисленные сведения о связи окислительного стресса с активацией механизмов апоптоза, которые могут быть зависимы или не зависимы от процессов в митохондриях [41].

В свою очередь, индукция апоптоза с помощью НЧ магнетита может быть обусловлена важной регуляторной ролью железа во внутриклеточных процессах, не связанной с развитием окислительного стресса. Так, имеются сведения о дозозависимой цитотоксичности НЧ магнетита в отношении культуры опухолевых клеток (P12), коррелировавшей с экспрессией гена p53 [43]. Аналогичные данные были получены в экспериментах на линейных мышах-самках, у которых в результате внутрибрюшинного и интратуморального введения НЧ магнетита было отмечено торможение роста карциномы Эрлиха, ассоциированное с повышением экспрессии генов p53 и p16, а также белка p53 [44]. В последние годы рассматриваются некоторые новые пути регуляторного влияния железа и его соединений на клеточный цикл. Так, предполагается возможность преобразования нуклеопротеидных комплексов ДНК на определенных этапах клеточного цикла путем связывания с катионами железа по механизму конкурентного замещения лигандов [45]. Привлекают внимание

результаты изучения динитрозильных комплексов железа с тиолсодержащими соединениями, которые могут обеспечивать продукцию S-нитрозотиолов и которые рассматриваются в качестве «рабочей» формы эндогенного монооксида азота [46]. Было показано проапоптотическое действие указанных комплексов в отношении культур малигнизированных клеток (Hela, Jurkat), а также подавление пролиферативной активности злокачественных опухолей животных на ранней стадии их развития.

Центральная роль железа в процессах синтеза ДНК и клеточной энергетики в сочетании с токсическими свойствами этого металла, очевидно, требует совершенной регуляции его метаболизма, нарушение которой чревато развитием различных патологических состояний, в том числе злокачественного процесса [47]. В частности, железо рассматривают в качестве возможного кофактора патогенеза саркомы Капоши (наряду с вирусом герпеса-8) [48]. Большое значение этого металла в пролиферативной активности клеток демонстрируют хорошо известные эффекты хелаторов железа. Они легко проникают через мембрану, связываются с внутриклеточным железом и ограничивают его биодоступность. Это приводит к ингибированию роста опухолевых клеток в культуре, вероятно, опосредованному снижением активности рибонуклеотидредуктазы, а также способностью некоторых из этих факторов запускать апоптоз [47,49]. Результаты многолетних исследований особенностей метаболизма железа и связанных с ним процессов в физиологических условиях и при развитии опухолей закономерно приводят к вопросу о возможности управления обменом этого металла для модуляции нормальной и злокачественной клеточной пролиферации [47,50].

Для решения поставленного вопроса, очевидно, необходимо всесторонне изучить системные изменения, связанные с накоплением и использованием железа и его активных соединений в организме. Особенности гомеостаза железа в нормальных условиях и при патологических процессах во многом определяются соотношением активности железосодержащих белков, обеспечивающих транспорт и депонирование этого металла. Многообразие биологических функций с участием железа делает эти белки ведущим звеном в патогенезе целого ряда заболеваний, в том числе и онкологических [51,52].

В последние годы появился целый ряд работ, свидетельствующих о тесной связи изменений в системе внутри- и внеклеточных железосодержащих белков, определяющих обмен же-

леза в организме, с динамикой злокачественного процесса. Так, была показана способность одного из наиболее изученных трансферринов – лактоферрина – запускать апоптоз опухолевых клеток, а после химиотерапии – восстанавливать лейкоцитарный и эритроцитарный клеточный пул в крови [53]. Несколько позже появились основания говорить о существовании различных механизмов уничтожения злокачественных клеток с помощью этого белка, связанных с повреждением мембран, индукцией апоптоза, остановкой клеточного цикла, а также с активизацией иммунокомпетентных клеток [54]. В отличие от оценки динамики уровня лактоферрина, увеличение содержания железопротеида ферритина, выполняющего роль основного внутриклеточного депо железа у человека и животных, связывают с опухолевым ростом [55]. При этом в последние годы появились сведения, позволяющие расширить представления об участии ферритина в процессах пролиферации, механизмах резистентности опухоли, ангиогенезе, инвазии и метастазировании [56,57].

Не менее пристальное внимание специалистов обращено на ферропортин и гепсидин. Как известно, ферропортин является единственным известным трансмембранным белком, выводящим негемовое железо из клетки, а секретруемый печенью гепсидин рассматривается как основной регулятор системного гомеостаза железа [58]. В настоящее время установлены новые связи между регуляторной осью ферропортин-гепсидин и развитием злокачественного процесса, обусловленные высокой потребностью опухоли в биодоступном железе [59–61]. Так, в результате обширных экспериментально-клинических исследований было показано влияние динамики содержания этих белков на злокачественный процесс, а также продемонстрировано прогностическое значение исследованных показателей, позволяющих оценить возможность прогрессирования опухолевого роста в эксперименте *in vivo* и развития метастазов у женщин, страдающих раком молочной железы [59,62]. Так, были проанализированы результаты исследования экспрессии ферропортина и уровня мРНК гепсидина более чем у 800 женщин, страдавших раком молочной железы. Было показано, что уменьшение экспрессии гена ферропортина было связано со значительным снижением продолжительности жизни и сокращением безметастатического периода. В то же время среди пациенток с высоким уровнем транскриптов ферропортина и низким содержанием гепсидина была выделена группа с особо благоприятной динамикой состояния, характеризовавшейся безметастатическим периодом

длительностью в 10 лет. При анализе результатов были отмечены важные направления дальнейших исследований, ориентированные на выяснение связи между метаболизмом железа и метастазированием, а также на решение вопроса о существовании у ферропортина и гепсидина не связанных с метаболизмом железа дополнительных функций, имеющих значение для процессов канцерогенеза и механизмов противоопухолевой резистентности.

Сведения о влиянии наночастиц оксидов железа на метаболизм железа и активность железосодержащих белков при злокачественной трансформации клеток немногочисленны и получены, главным образом, в экспериментах на культурах малигнизированных макрофагов [63,64]. При этом были описаны изменения в экспрессии ферропортина, разнонаправленные сдвиги активности ферритина, а также связанная с этими перестройками секреция про- и противовоспалительных цитокинов. Последнее обстоятельство также указывает и на возможность дополнительного влияния ферромагнитных НЧ на состояние опухоли, опосредованного иммунными механизмами.

Таким образом, изменение регуляторных, свободно-радикальных и метаболических внутриклеточных процессов с помощью НЧ оксидов железа может оказывать существенное влияние на развитие опухолей. При этом выяснение вопроса о возможных путях повреждения малигнизированных клеток, обусловленных действием железосодержащих НЧ, необходимо дополнить изучением эффектов этих наночастиц на локальные и системные процессы, играющие важную роль как в прогрессировании, так и в ограничении развития злокачественных опухолей.

#### ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДОВ ЖЕЛЕЗА НА МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ, ИММУНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Как известно, к клеточным компонентам микроокружения опухолей относят микроциркуляторную сеть опухоли и перитуморальной зоны, а также стромальное и иммунное микроокружение, включающие клетки соединительной и гладкомышечной ткани, а также клетки иммунной системы (различные субпопуляции макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, дендритные клетки, естественные киллерные клетки, тканевые базофилы и проч.) [65]. Эти компоненты находятся в тесном взаимодействии друг с другом, а также с метаболическим, физико-химическим окружением, внеклеточным матриксом

и различными биологически активными веществами, находящимися в сосудах и межклеточных пространствах в ткани опухоли и перитуморальной зоны. Литературные данные указывают на возможность разнонаправленных эффектов НЧ оксидов железа на микроциркуляторную сеть. Так, высокая локальная концентрация магнетита в сосудах неизбежно вызывает гемостаз и гипоксию ткани [66]. В то же время был показан и противоположный эффект наночастиц оксидов железа на реологические характеристики крови, обусловленный антикоагуляционным влиянием полимерных оболочек таких НЧ [67].

Переходя к обсуждению изменений в других компонентах микроокружения опухоли под влиянием железосодержащих НЧ, хотелось бы упомянуть чрезвычайно интересные сведения о выраженном иммуностимулирующем эффекте комплексного воздействия ферритмагнитных НЧ и ЭМИ при магнитожидкостной гипертермии [68,69]. Он связан с процессами в перитуморальной зоне после термического повреждения клеток опухоли и, очевидно, обусловлен экспрессией белков теплового шока, приводящей к активизации антиген-презентации, разворачиванию опухолеспецифического иммунного ответа и регрессии метастазов. Вопрос же о самостоятельном действии НЧ оксидов железа на всю совокупность компонентов микроокружения опухолей остается мало изученным. Обзорные работы последних лет посвящены, главным образом, обобщению сведений об эффектах различных композитных наночастиц и зависимости их влияния на микроокружение опухолей от структурно-функциональных особенностей их оболочек и входящих в их состав активных лигандов [70–72].

Значительно лучше изучен вопрос об эффектах НЧ оксидов железа на иммунные процессы и функциональную активность клеток иммунной системы в целом при разных патологических и физиологических условиях. Важная роль железа как эссенциального элемента в функционировании иммунной системы так же, как и других регуляторных систем организма, не вызывает сомнений [73]. Были показаны прямые и опосредованные иммуномодулирующие эффекты ферритмагнитных НЧ *in vivo* и *in vitro*, повышение под их влиянием продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, активизирующих клетки лейкоцитарного ряда, а также был отмечен риск дезорганизации иммунной системы и развития различных патологических процессов под влиянием таких НЧ [74]. Имеются сведения о дозозависимом влиянии НЧ магнетита, стабили-

зированных полидекстраном, на функциональную активность лимфоцитов лимфатических узлов, перитонеальных макрофагов, моноцитов и нейтрофилов периферической крови линейных мышей при непосредственном взаимодействии в системах *in vitro* и *in vivo* [75]. При этом изменения активности лимфоцитов под влиянием магнитных НЧ в экспериментах *in vitro* и *in vivo* имели разнонаправленный характер. Было продемонстрировано влияние состава стабилизатора НЧ магнетита и наличия полимерной капсулы на характеристики фагоцитоза этих НЧ лейкоцитами крови человека, а также на жизнеспособность нейтрофилов [76]. Показаны дозозависимые эффекты НЧ магнетита на активность спленоцитов и циркулирующих в крови Т-лимфоцитов у мышей линии ICR, а также усиление под влиянием этого фактора продукции ИЛ-2, ИЛ-10 и ИФ- $\gamma$  [77]. Результаты изучения эффектов НЧ оксидов железа в широком диапазоне доз на выраженность антиген-зависимого иммунного ответа в экспериментах *in vitro* и *in vivo* свидетельствовали об иммуносупрессивном действии этих НЧ при их однократном введении сенсibilизированным линейным животным (мыши), отсутствии индукции активных форм кислорода, а также о различиях в их влиянии на антиген-специфическую продукцию ряда цитокинов в культуре спленоцитов [78–80].

При обсуждении иммуотропных эффектов НЧ оксидов железа необходимо рассмотреть вопрос об активности белков-регуляторов обмена железа, тем более что некоторые из них (трансферрины, ферритин) имеют прямое отношение к иммунным функциям, поскольку относятся к белкам острой фазы. Выше уже упоминалось об активизирующем влиянии лактоферрина на состояние клеток иммунной системы [54]. Кроме того, известно, что рецепторы к трансферринам играют роль в активации Т-лимфоцитов, помимо их функций, связанных с поглощением и транспортом железа [81]. Сведения о бактерицидных свойствах гепсидина, характерной динамике его уровня при инфекциях, корреляции сдвигов в его экспрессии с изменением функциональной активности Т-лимфоцитов и некоторые другие ранее установленные факты указывают на гепсидин как на медиатор врожденного иммунитета и важный фактор в биологии лимфоцитов [82,83].

Особую роль белки-регуляторы обмена железа играют в процессах, связанных с функционированием макрофагов при развитии злокачественных опухолей. Как известно, возможность реализации многообразных функций этих клеток, играющих одну из ключевых ролей в

системном гомеостазе железа, в значительной степени определяется пластичностью макрофагов – их способностью к изменению функционального профиля (поляризации) под влиянием сигналов тканевого микроокружения [84,85]. Было показано, что принадлежность макрофагов к одному из двух основных функциональных типов – М1 или М2 – определяется характером гомеостаза клеточного железа, обусловленным соотношением активности ферропортина и ферритина [86,87]. При этом опухолеассоциированные макрофаги относятся к типу М2, который характеризуется продукцией противовоспалительных цитокинов, высокой активностью ферропортина и низкой активностью ферритина. Такое соотношение активности указанных регуляторных белков приводит к выходу железа из клетки (макрофага) в ткань опухоли и перитуморальной зоны, что обеспечивает опухоль биодоступным железом, необходимым для ее роста и васкуляризации. Кроме того, имеются сведения о существовании иных, не связанных с обменом железа, механизмов участия макрофагального ферритина в стимуляции опухолевого роста [88].

В связи с большим значением вопроса о функциональном профиле этих клеток иммунной системы в настоящее время активно изучаются сигнальные пути формирования опухолеассоциированных макрофагов [89], а также выявляются и исследуются факторы направленной поляризации макрофагов разных типов [90–92]. Показано влияние на эти процессы системных гуморальных регуляторов, в том числе глюкокортикоидных и тиреоидных гормонов [86,93]. Описаны некоторые дозозависимые эффекты НЧ магнетита на функциональную и апоптотическую активность макрофагов [94,95]. При этом, несмотря на закономерность вопроса о возможном использовании ферритмагнитных НЧ для перепрограммирования макрофагов типа М2, данная тема пока остается за пределами основного потока исследований. Между тем имеются единичные сведения, указывающие на перспективность разработки этого вопроса. Так, в экспериментах на культуре клеток было показано, что с помощью НЧ магнетита при дифференцировке моноцитов можно обеспечить функциональный сдвиг от макрофагов М2 типа к клеткам, сходным по своим свойствам с макрофагами типа М1 [96], которые, как известно, способны участвовать в различных противоопухолевых процессах [86,87].

Важный аспект изучения иммуотропных эффектов НЧ оксидов железа связан с выяснением системного влияния этих факторов при отсутствии токсических эффектов. Отдельный

интерес представляют сведения об изменениях в организме при локальном введении ферритмагнитных НЧ, которые бы позволили оценить способность этих реактивных наноагентов инициировать системные процессы. К сожалению, данный вопрос также остается мало изученным. Имеются лишь единичные сведения об изменениях в иммунной системе и некоторых внутренних органах при местном воздействии НЧ оксидов железа с акцентом на признаки их токсического влияния. Так, были описаны эффекты НЧ на состояние селезенки и печени, а также на иммунные процессы в генитальном тракте, вызванные интравагинальным введением этих НЧ самкам домовых мышей [97].

Вопрос о системных сдвигах при использовании ферритмагнитных НЧ необходимо рассмотреть также и в иной плоскости, включающей представления о многоуровневой регуляции процессов в организме, что предполагает оценку модулирующего влияния со стороны нейроэндокринной системы на клеточные и субклеточные эффекты железосодержащих НЧ. Данная тема в настоящее время также остается мало изученной. Необходимость оценки такого влияния в общем случае следует из различий в реакции клеточных элементов на сходные воздействия в моделях *in vitro* и *in vivo*.

Таким образом, вопросы о влиянии НЧ оксидов железа на состояние различных компонентов микроокружения опухолей, о возможности с помощью этих нанофакторов активировать локальные и системные противоопухолевые механизмы, а также о модифицирующем влиянии различных системных воздействий на реакции клеток, обусловленные НЧ, изучены чрезвычайно слабо. Между тем известные сведения об участии железа и белков-регуляторов его обмена в различных процессах, связанных с развитием злокачественных опухолей и состоянием иммунокомпетентных клеток, указывают на целесообразность поиска новых способов использования ферритмагнитных НЧ в качестве факторов противоопухолевой терапии.

#### О ВОЗМОЖНОМ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОМ ВЛИЯНИИ ФЕРРИМАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕЙ

Наличие суперпарамагнитных свойств НЧ оксидов железа в сочетании с некоторыми волновыми феноменами и обилием магнетохимических процессов на молекулярном, субклеточном и более высоких структурно-функциональных уровнях организма открывает дополнительные возможности влияния этих нанофак-

торов на развитие опухолей. Известно о некоторых частотных диапазонах электромагнитных излучений, в пределах которых могут быть сформированы каналы межклеточной коммуникации, имеющие значение для динамики злокачественного процесса. В первую очередь, это оптический диапазон, в ультрафиолетовой области которого А.Г. Гурвичем было обнаружено митогенетическое излучение, являющееся обязательным звеном в цепи перестроек, приводящих клетку к делению [98,99]. Позже также в области оптических излучений, включающей ультрафиолетовый диапазон и часть излучений видимого спектра, было показано существование информационного фотонного канала, обуславливающего зеркальный цитопатический эффект (воспроизведение патологического процесса в клетках, отделенных кварцевым стеклом от клеток, непосредственно подвергнутых повреждающему воздействию) [100]. К настоящему времени на основе этих двух открытий и разработанной Г. Фрелихом общей теории когерентных колебаний в биологических системах [100,101] формируется направление, посвященное изучению регуляторных свойств биофотонных излучений в диапазоне от ультрафиолетовой до инфракрасной области спектра [102–104].

Расчеты, сделанные на основе модели Фрелиха, включающей представления о происходящих в клетке нелинейных взаимодействиях между продольными упругими колебаниями и полями электрической поляризации, допускают существование каналов межклеточной коммуникации также и в микроволновых областях ЭМИ [101,106,107]. Действительно, имеются сведения об излучениях биологических объектов в миллиметровой области [108,109]. Кроме того, явление, аналогичное зеркальному цитопатическому эффекту, открытому группой акад. В.П. Казначеева, было продемонстрировано саратовскими учеными в терагерцовой области [110]. И наконец, открытие СПЕ-эффекта, феномена генерации водосодержащими средами сверхслабого СВЧ-излучения в ответ на действие миллиметровых волн [111], может дополнить представления о возможных микроволновых каналах межклеточных взаимодействий. Фрелихом и его последователями на теоретической модели были рассмотрены процессы в субклеточных структурах при злокачественном росте, приводящие к изменению межклеточных взаимодействий, инвазии и метастазированию, что позволило сформулировать положение о возможности существования электромагнитных механизмов процессов малигнизации [112,113]. Результаты изучения сверхслабых излучений биологических объектов в оптической и мик-

роволновых областях ЭМИ свидетельствуют об изменении их параметров при развитии патологических процессов и злокачественном росте [114,115]. При этом вопрос о соотношении признаков физико-химической, метаболической, ультраструктурной и функциональной атипии малигнизированных клеток и особенностей их излучений в оптической и микроволновых областях остается открытым.

Как известно, магнитное поле, генерируемое отдельной НЧ магнетита, обладает значительной магнитной индукцией, которая может достигать нескольких сотен миллитесла [116,117]. Кроме того, даже в случае агрегации введенных в организм НЧ оксидов железа однонаправленную ориентацию их магнитных моментов могут обеспечить локальные электронные и ионные потоки, связанные, в частности, со свободно-радикальными процессами и зонами электрической поляризации. Таким образом, ферримагнитные НЧ и их агрегации в принципе способны оказывать выраженное влияние на вещества и ультраструктуры, обладающие магнитным моментом, в том числе на воду и другие жидкокристаллические структуры, нуклеиновые кислоты, многие протеины, рибосомы и элементы цитоскелета, с которыми, в первую очередь, связывают генерацию и восприятие сверхслабых излучений микроволнового и оптического диапазона в живых системах. Можно высказать предположения о некоторых механизмах влияния НЧ оксидов железа на эти процессы. В частности, это может быть электронный парамагнитный резонанс, а также процессы, сходные с перестройками, происходящими с изменением оптических свойств гелеобразных сред при действии магнитных и электрических полей [118,119]. В связи с этим интерес представляют сведения об ЭПР-сигнале, характерном для ферромагнитных систем, зарегистрированном впервые Л.А. Блюменфельдом, который связывают с образованием эндогенных НЧ оксидов железа при взаимодействии катионов железа с ДНК [45].

Согласно современным представлениям об информационном воздействии на биологические системы [120–122], при использовании ЭМИ микроволнового и оптического диапазона необходимый объем информации в биообъекты вносится при помощи модуляции высокочастотных сигналов в низкочастотном диапазоне ЭМИ (от долей Гц до 10 Гц), соответствующем диапазону частот процессов в регуляторных системах организма. Результаты экспериментально-клинических исследований системного влияния слабых поличастотных магнитных полей, а также низкоинтенсивных микроволновых

излучений с низкочастотной модуляцией на опухоль и организм при злокачественном процессе свидетельствуют о высокой эффективности таких воздействий при использовании определенных режимов их применения [123–125]. Это обстоятельство связывают, прежде всего, с активизацией центральных звеньев нейроэндокринной регуляции, чрезвычайно чувствительных к слабым электромагнитным воздействиям, и развитием антистрессорных адаптационных реакций.

Низкочастотные электромагнитные процессы, очевидно, могут играть важную роль и на тканевом уровне. Л.Х. Гаркави было сделано предположение [126] о трансформирующем действии опухоли как патологической системы на ткани перитуморальной зоны, в основе которого лежит электромагнитный механизм. Данное предположение во многом было основано на результатах ранних исследований сотрудников Ростовского научно-исследовательского онкологического института, показавших возможность регрессии перевивных опухолей крыс при воздействии полей, индуцируемых магнитами кольцевой формы, непосредственно на опухоль [127,128]. Эти исследования, наряду с известной работой супругов Барнотти [129], впервые продемонстрировали противоопухолевое действие магнитных полей. В настоящее время сведения литературы о регуляторном значении изменений трансмембранного потенциала клеток для процессов пролиферации, дифференцировки, морфогенеза и развития опухолей [130,131] позволяет связать гипотетический механизм магнитного трансформирующего влияния опухоли на соседние ткани с перестройкой динамики пространственно-временного градиента трансмембранного потенциала. Известно, что формирование эндогенных градиентов электрических потенциалов происходит с участием процессов в ионных каналах мембран и в системе щелевых контактов [132]. Имеются сведения об изменении трансмембранного потенциала малигнизированных клеток под влиянием магнитных полей [133–135]. Все это позволяет предположить существенное влияние на рост злокачественных опухолей топически ориентированных локальных магнитных воздействий.

Таким образом, совокупность сведений об электромагнитной природе многих субклеточных, клеточных и тканевых процессов, связанных с основными видами функциональной и метаболической активности клеток, также указывает на целесообразность изучения местных и системных эффектов ферритмагнитных НЧ на опухолевый процесс.

## ОБ ЭФФЕКТАХ НАНОЧАСТИЦ БИОГЕННЫХ МЕТАЛЛОВ НА ОПУХОЛЬ И ОРГАНИЗМ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЬ

Самостоятельные эффекты наночастиц таких эссенциальных металлов, как медь и цинк, в отношении злокачественных опухолей изучены еще менее, чем действие НЧ железа и его оксидов. Аналогично железу, медь и цинк принимают активное участие в важнейших процессах метаболизма, клеточной энергетики, регуляции пролиферации, дифференцировки и клеточной гибели [136–138], а также обладают способностью активизировать клетки иммунной системы [139,140]. Медь- и цинксодержащие НЧ и наноконструкции в настоящее время рассматриваются в качестве перспективных факторов противоопухолевого лечения. Изучение возможности их применения в наноонкологии пока еще носит только экспериментальный характер. При этом основные направления использования наночастиц меди и цинка аналогичны применению железосодержащих НЧ и связаны с разработкой фармацевтических носителей и средств повышения эффективности физических и химических противоопухолевых воздействий, а также с усовершенствованием методов биомиметического малигнизированных клеток [141]. В частности, показана возможность применения наночастиц меди [142–145], цинка [146,147] и их нанокомпозитов для усиления эффектов гипертермии, фотодинамической, фототермической и радиотерапии. В таргетной терапии опухолей наноконструкции на основе цинка и меди применяют в качестве систем доставки классических химиопрепаратов и таргетных лигандов, а также для повышения эффективности этих агентов [148–151].

Все больший интерес вызывает использование НЧ меди и цинка в качестве самостоятельных противоопухолевых факторов. Перспективность их применения, подобно тому, что было сказано о железосодержащих НЧ, связана с ключевой ролью этих металлов во многих жизненно важных клеточных процессах, а также с повышенной реактивностью этих веществ в наночастице. В тоже время вопрос об эффективности рассматриваемых НЧ, механизмах подавления ими опухолевого роста, а также об их влиянии на организм-опухоленоситель остается недостаточно изученным. Большинство исследований, посвященных выяснению данного вопроса, проведено на моделях *in vitro* с использованием целого ряда клеточных культур (HeLa, клеточные линии глиобластомы, гепатокарциномы, аденокарциномы легких), на которых был продемонстрирован выраженный цитотоксический эффект НЧ оксидов меди и цинка.



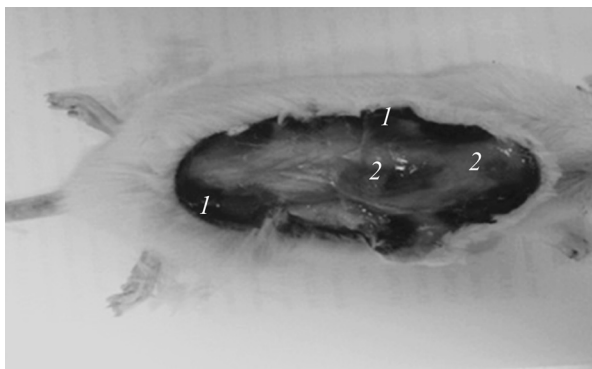
ка [152–155]. Следует отметить, что некоторые известные механизмы цитотоксической и антипролиферативной активности НЧ меди и цинка подобны соответствующим механизмам повреждающего действия железосодержащих НЧ. В первую очередь, к ним относится способность усиливать продукцию активных форм кислорода, вызывающих деструктивные изменения цитоплазматической и внутренних мембран клетки, ядерной ДНК, а также запуск апоптоза [152,155,156]. При этом так же, как и в случае с НЧ оксидов железа, особый интерес представляют сведения о селективности повреждающего действия НЧ на малигнизированные клетки [153,156,157], которую связывают с повышенным уровнем генерации активных форм кислорода, а также с пролиферативным потенциалом злокачественных клеток [153,158]. Кроме того, цитотоксический эффект НЧ меди и цинка может проявляться через повреждение митохондрий, модуляцию р53-зависимых сигнальных путей и подавление экспрессии bcl-2 [153,154,159].

При рассмотрении возможных механизмов противоопухолевого действия НЧ меди и цинка, очевидно, следует учитывать их влияние на клетки иммунной системы [160,161], которое может способствовать активизации иммунных процессов, приводящих к повреждению опухоли. В целом эффекты рассматриваемых НЧ проявляются через воздействие на мембранно-рецепторный аппарат, митохондрии и другие ультраструктурные элементы иммунокомпетентных клеток, что может приводить к усилению или подавлению экспрессии различных генов, продукции интерлейкинов, цитокинов, изменению функционального состояния и даже к гибели клеток [162–165]. Характер влияния цинк- и медьсодержащих НЧ на клетки иммунной системы во многом зависит от действующей дозы этих НЧ, а также от их размера и физико-химических характеристик [166–168]. Исследования *in vivo*, в которых была продемонстрирована самостоятельная противоопухолевая активность НЧ меди и цинка, весьма немногочисленны [169–171] и не позволяют в достаточной степени охарактеризовать механизмы подавления опухолевого роста с помощью этих факторов, а также их системное влияние на организм-опухоленоситель.

## НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ САМОСТОЯТЕЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЭФФЕКТОВ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ БИОГЕННЫХ МЕТАЛЛОВ И ИХ ОКСИДОВ

В Ростовском научно-исследовательском институте МЗ РФ в течение ряда лет проводили экспериментальное изучение самостоятельных эффектов различных металлосодержащих НЧ. Были исследованы НЧ магнетита [126,172,173], железа, меди и оксида цинка [174–179]. Основные результаты были получены в экспериментах на белых беспородных крысах с использованием двух различающихся по гистотипу, кинетическим характеристикам и чувствительности к действию цитостатиков и ионизирующих излучений перевивных опухолей – саркомы 45 и лимфосаркомы Плисса. При этом не было отмечено гистологических или биохимических признаков токсического влияния исследованных НЧ на организм животных при использованных дозах и режимах введения.

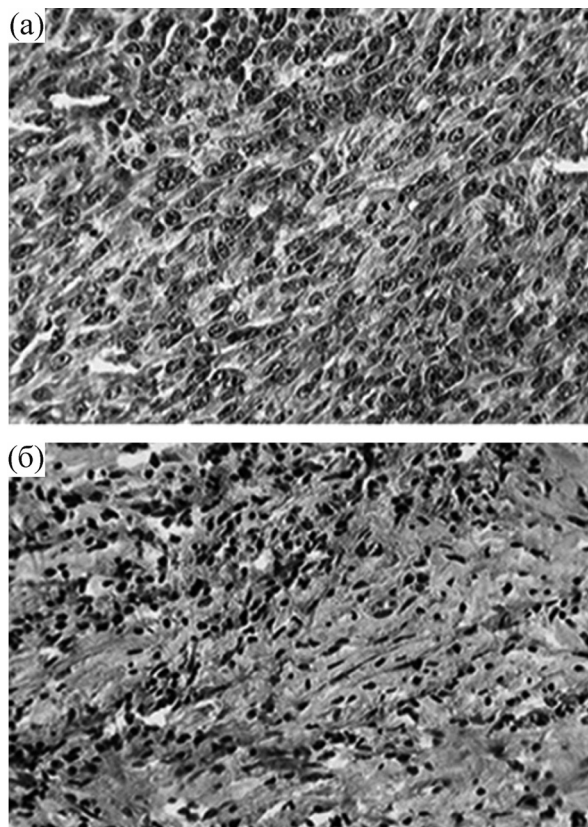
Во всех исследованиях [126,172,173] наночастицы магнетита применяли в форме магнитной жидкости на водной основе «АМ-01» (НПП «АМ Куб», Екатеринбург). Согласно производственной характеристике, изученная магнитная жидкость представляла собой коллоидную взвесь наночастиц магнетита размером  $10 \pm 2$  нм со стеариновой или олеиновой кислотой в качестве сурфактанта. Намагниченность насыщения магнитной жидкости составляла 20 кА/м. После разведения исходной магнитной жидкости физиологическим раствором до нужной концентрации полученную взвесь вводили перитуморально вдоль границ опухоли на некотором расстоянии от них (1,5–2,0 см). Такая локализация вводимых НЧ была выбрана в соответствии с упоминавшейся выше гипотезой Л.Х. Гаркави о существовании электромагнитного механизма трансформирующего влияния опухоли на ткани перитуморальной зоны при злокачественном процессе [126], что предусматривало формирование замкнутого контура из НЧ магнетита и их агрегаций вдоль границ растущей опухоли. Воздействия начинали по достижению опухолями размеров, при которых их спонтанная регрессия была маловероятной, и продолжали в течение трех недель с частотой два раза в неделю. Перитуморальное введение разведенной магнитной жидкости в некоторых экспериментах сочеталось с низкоинтенсивным низкочастотным магнитным воздействием на зону опухоли. Эффект был отмечен как при использовании магнитного воздействия [172],



**Рис. 1.** Эффекты наночастиц магнетита (в форме магнитной жидкости). Макрокартина регрессирующей опухоли (лимфосаркома Плисса): 1 – «пояс», сформированный агрегациями введенных в перитуморальную зону наночастиц магнетита, 2 – участки ткани регрессирующей опухоли.

так и в случае введения НЧ магнетита без последующего применения магнитного излучения [126,173], но при разных дозах. У крыс с саркомой 45 он выражался в торможении роста (до 67%), частичной или полной регрессии исследованных опухолей у части животных (до 70% случаев). В экспериментах на животных с лимфосаркомой Плисса максимальный эффект заключался в частичной (на 35–60 %) или полной регрессии опухоли у половины крыс-опухоленосителей.

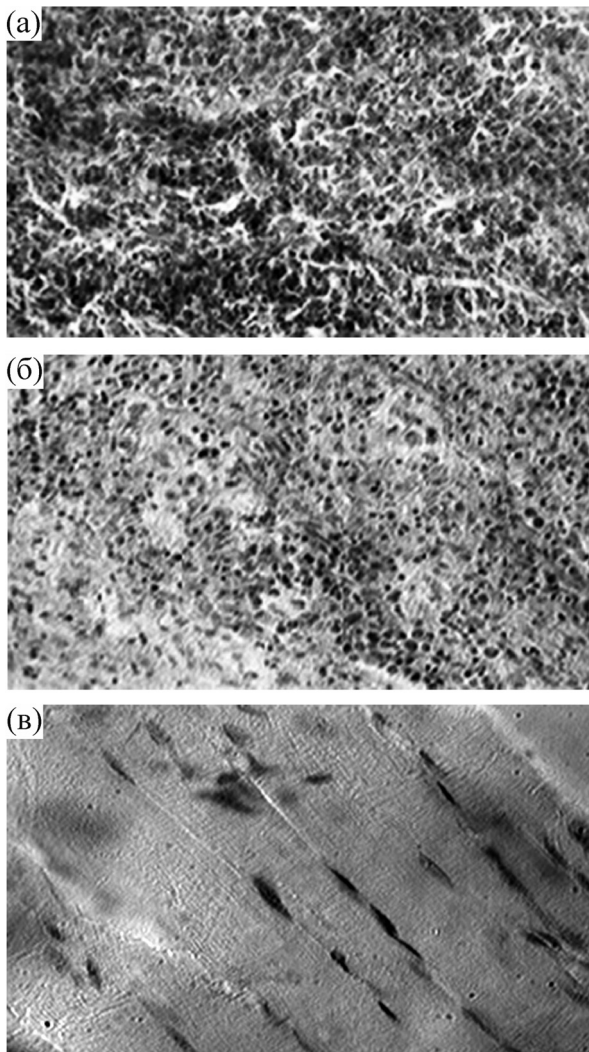
Обращала на себя внимание характерная динамика размеров опухоли при эффективных воздействиях НЧ, особенно выраженная в случае лимфосаркомы Плисса. Первоначально темпы роста опухоли не отличались от этого показателя в контрольной группе так, что в большинстве случаев к моменту начала регрессии опухоль достигала весьма крупных размеров (более 10 см<sup>3</sup>), при которых ни химиотерапия, ни лучевая терапия не могли оказать сколь угодно значимого эффекта. Затем начиналась регрессия опухоли. В отдельных случаях была отмечена полная резорбция лимфосаркомы Плисса объемом до 30 см<sup>3</sup>. На рис. 1 представлена микрокартина регрессирующей лимфосаркомы Плисса. Виден «пояс» из агрегаций ранее введенных НЧ магнетита и островки ткани регрессирующей опухоли. На рис. 2 и 3 представлены варианты микрокартины ткани из зоны роста исследованных опухолей при эффективных воздействиях. Хотелось бы отметить особенности проявления эффекта НЧ магнетита в отношении исследованных опухолей. В случае саркомы 45, регрессия опухоли сопровождалась замещением ткани опухоли соединительной тканью, обильно инфильтрированной различными клетками иммунной систе-



**Рис. 2.** Эффекты наночастиц магнетита (в форме магнитной жидкости). Саркома 45. Окрашивание гематоксилин-эозином. (а) – Рост опухоли у крыс контрольной группы. Плотное расположение опухолевых клеток с признаками высокой пролиферативной активности. Отсутствие инфильтрации клетками иммунной системы. (б) – Регрессия опухоли под влиянием наночастиц магнетита. Субкапсулярная зона. Замещение необратимо поврежденной ткани опухоли соединительной тканью. Обильная инфильтрация клетками лейкоцитарного ряда.

мы (рис. 2). Обильная лейкоцитарная инфильтрация была отмечена и на этапах регрессии лимфосаркомы Плисса. При полной же регрессии этой опухоли в соответствующей зоне не оставалось никаких признаков прежнего присутствия опухолевых клеток (рис. 3). В случае полной регрессии как саркомы 45, так и лимфосаркомы Плисса под влиянием НЧ магнетита в период длительного наблюдения за животными (6–8 месяцев) не было отмечено возобновления роста опухоли.

По нашему мнению, наличие обильной лейкоцитарной инфильтрации зоны опухоли при эффективных воздействиях магнитной жидкости могло указывать на активизацию локальных иммунных процессов под влиянием НЧ магнетита. Результаты электронно-микроскопического исследования зоны опухоли в этих случаях свидетельствовали о многочисленных призна-



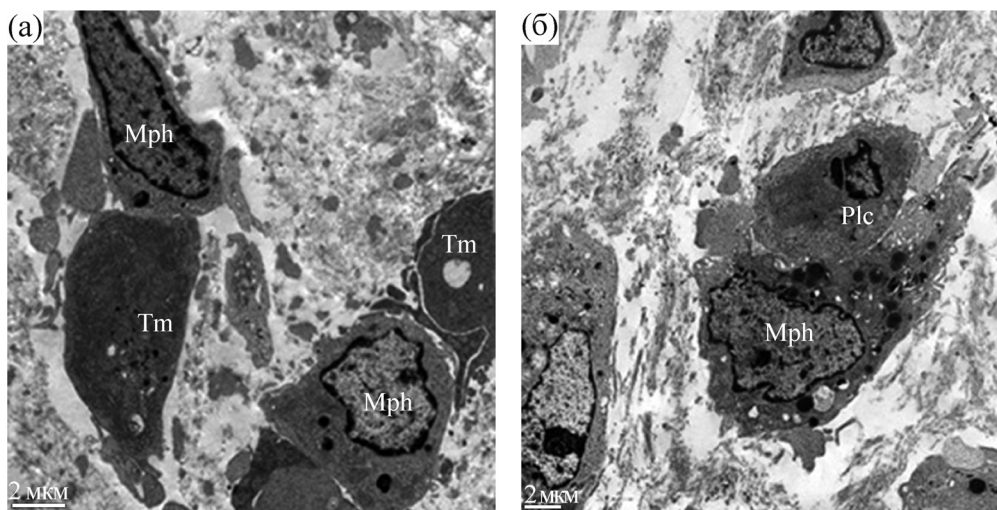
**Рис. 3.** Эффекты металлосодержащих наночастиц. Лимфосаркома Плисса. Окрашивание по методу Браше. (а) – Контроль. Интенсивный рост опухоли. Плотное расположение клеток различной величины и формы с многочисленными фигурами митоза. (б) – Наночастицы меди. Поздние этапы регрессии опухоли. Замещение ткани опухоли соединительной тканью, значительное содержание клеток иммунной системы. (в) – Наночастицы магнетита (в форме магнитной жидкости). Полная регрессия опухоли. Отсутствие признаков опухоли. Видны клетки поперечно полосатой мышечной ткани, ранее примыкавшей к зоне опухолевого роста.

ках межклеточных взаимодействий с участием макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов и тканевых базофилов. При этом были отмечены разнообразные контакты макрофагов с клетками опухоли и клетками иммунной системы (рис. 4) [126]. Признаки активного участия макрофагов в различных межклеточных взаимодействиях в сочетании с динамикой размеров опухоли и случаями полной регрессии очень крупных опухолей без признаков токсических

реакций (на продукты разрушения клеток опухолей) позволяют сделать предположение об изменении функционального профиля опухолеассоциированных макрофагов (M2) под влиянием НЧ магнетита с последующей активизацией опухолеспецифических иммунных процессов, приводящих к апоптозу клеток опухоли и эффективной утилизации клеточных фрагментов. В связи с этим следует отметить, что при электронно-микроскопическом изучении ткани регрессировавших опухолей наблюдалось увеличение вариантов клеточной гибели. Если у крыс-опухоленосителей контрольной группы были отмечены, главным образом, некротически измененные клетки, то при воздействии магнитной жидкости, кроме некроза, были выявлены признаки апоптоза и аутофагии [126].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в экспериментах на животных-опухоленосителях при использовании наночастиц меди, оксида цинка и железа, полученных из крупнодисперсных порошков с помощью плазменной технологии. Изучаемые НЧ меди достигали размера 70–80 нм и имели характерную структуру, включавшую ядро из металлической меди и оксида меди I ( $\text{Cu}_2\text{O}$ ), а также оболочку из оксида меди II ( $\text{CuO}$ ). Железосодержащие НЧ были представлены только металлическим железом, имели сферическую форму и размеры 30–50 нм. Наиболее мелкими были НЧ на основе цинка, имевшие форму, близкую к сферической, размеры 18–20 нм и состоявшие из оксида цинка ( $\text{ZnO}$ ). При изучении влияния рассматриваемых НЧ на рост саркомы 45 и лимфосаркомы Плисса применяли два способа введения – внутрибрюшинное и внутриопухолевое (интратуморальное).

Было показано, что воздействие НЧ меди у крыс с саркомой 45 вызывало значительное уменьшение объема и массы опухоли у большинства опытных животных (в 67% случаев) вне зависимости от способа введения: в 40% случаев наблюдалась полная резорбция опухоли, в 27% – частичная. У животных с лимфосаркомой Плисса противоопухолевый эффект (частичная или полная резорбция опухоли) был получен в 48–53% случаев. При этом регрессия лимфосаркомы Плисса при внутриопухолевом введении НЧ меди развивалась чаще, чем при внутрибрюшинном [175,176]. В случаях использования НЧ железа у животных с саркомой 45 регрессия или торможение роста опухоли наблюдались в 67% случаев. При введении этих НЧ крысам с лимфосаркомой Плисса регрессия опухоли была отмечена у 40–55% животных, а торможение ее роста – в 5–10% случаев. На обеих моделях опухолевого роста интратумо-



**Рис. 4.** Эффекты наночастиц магнетита (в форме магнитной жидкости). Саркома 45. Электронные микрофотографии. (а) – Контакты макрофагов (Mph) с опухолевыми клетками (Tm); (б) – контакт макрофага (Mph) с плазмацитом (Plc).

ральное введение НЧ железа оказалось более эффективным, чем внутрибрюшинное [176,178].

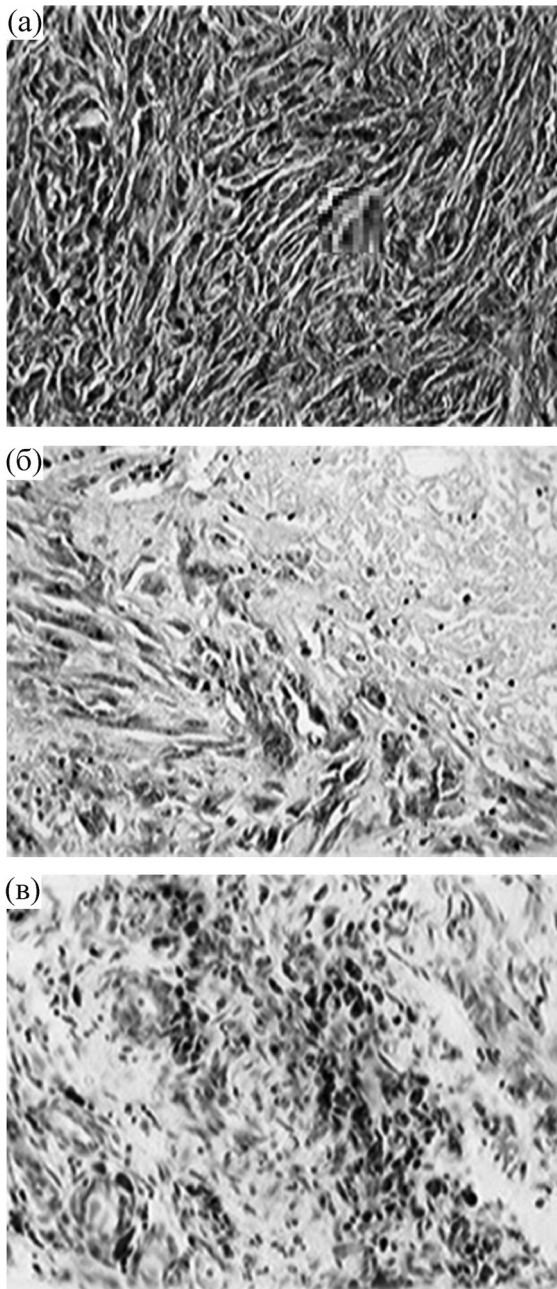
У крыс с саркомой 45 введение НЧ оксида цинка приводило к разнонаправленным эффектам: в 60% случаях было отмечено увеличение массы опухоли в два раза по сравнению с контрольными значениями, а в остальных случаях (40%), напротив, наблюдалась ее частичная регрессия [179]. В то же время введение этих НЧ животным с лимфосаркомой Плисса оказывало только противоопухолевый эффект, выражавшийся в торможении роста или полной регрессии опухоли более чем у половины крыс. Было также показано, что НЧ оксида цинка, введенные в область опухоли, через четверо суток концентрируются только в ткани опухоли и не обнаруживаются в перитуморальной зоне [170]. Антипролиферативное действие НЧ оксида цинка и в меньшей степени НЧ меди и железа также было продемонстрировано в экспериментах на белых беспородных мышах с асцитной формой саркомы 37 при внутрибрюшинном введении этих НЧ [180].

Таким образом, противоопухолевое действие изученных наночастиц биогенных металлов и их оксидов зависело от химического состава НЧ, способа их введения (кроме НЧ меди) и гистотипа опухоли. При этом, аналогично отмеченному для эффектов НЧ магнетита, наблюдалась регрессия опухолей очень крупных размеров (10–20 см<sup>3</sup>), а у животных с полной регрессией опухолей, вызванной введением НЧ меди, железа или оксида цинка, не наблюдалось впоследствии рецидивирования опухолевого процесса.

Антибластический эффект НЧ биогенных металлов и их оксидов подтверждался характерными морфологическими изменениями в ткани опухоли. Отмечались признаки выраженного некроза, низкой митотической активности опухолевых клеток, а также интенсивная инфильтрация опухоли лейкоцитами (рис. 3 и 5). В то же время у животных, получавших НЧ меди, оксида цинка и железа, не наблюдались морфологические признаки структурно-функциональных нарушений в тканях, не затронутых опухолевым процессом [181–183].

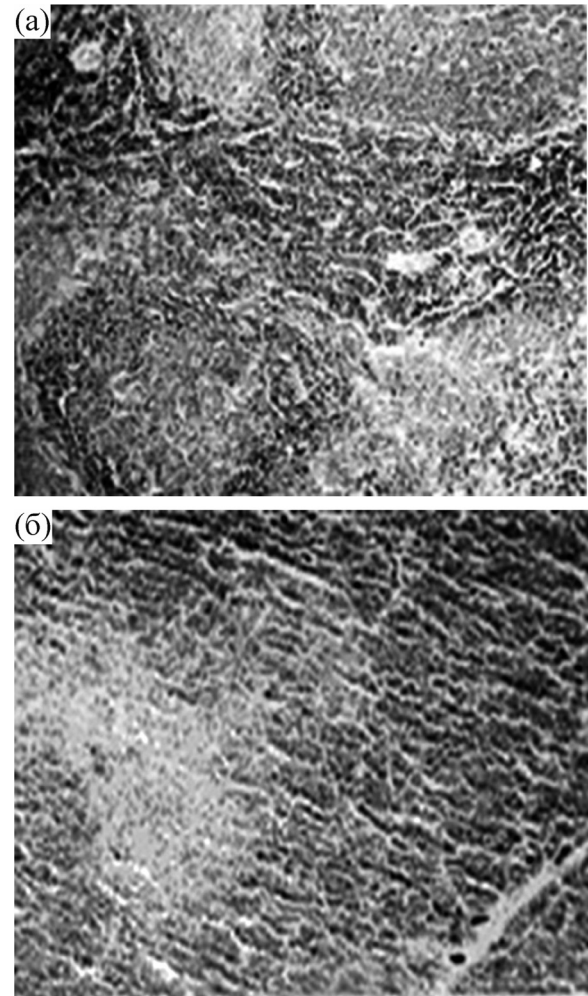
Необходимо отметить еще одну универсальную особенность эффекта изученных НЧ – наличие системного действия при их локализованном введении (пери- или интратуморальном). Оно проявилось в стимуляции лимфопролиферативной активности в органах иммунной системы (рис. 6), характерной для развития интегральных антистрессорных реакций [125,184]. При этом также наблюдалось влияние НЧ на активность глутатионзависимых ферментов в ткани селезенки и содержание глутатиона, участвующего как в регуляции транспорта и метаболизма меди, так и в защите клеток от окислительного стресса [169]. Кроме того, при эффективных воздействиях исследованных металлосодержащих НЧ была отмечена нормализация биохимических маркеров эндотоксикоза и интенсивности перекисного окисления липидов в крови лабораторных животных [178,185].

Таким образом, результаты проведенных экспериментальных исследований свидетельствовали о выраженном противоопухолевом действии НЧ магнетита, железа, меди и оксида



**Рис. 5.** Эффекты наночастиц меди. Саркома 45. Окрашивание по методу Браше. (а) – Рост опухоли в контрольной группе. Высокая плотность клеток, фигуры митоза. (б) – Частичная регрессия опухоли. Редко расположенные, дистрофически измененные клетки опухоли. (в) – Полная регрессия опухоли. Замещение регрессировавшей опухоли соединительной тканью, инфильтрированной макрофагальными, лимфоидными и плазматическими элементами.

цинка у части животных с перевивными опухолями при различных способах их введения. При этом были отмечены случаи полной регрессии опухолей крупных размеров, увеличение вариантов клеточной гибели по сравнению с



**Рис. 6.** Эффекты металлосодержащих наночастиц на состояния органов иммунной системы белых крыс при регрессии саркомы 45. Окрашивание по методу Браше. (а) – Наночастицы магнетита (в форме магнитной жидкости). Селезенка. Высокая лимфопролиферативная активность в селезенке. Увеличение числа и размеров фолликул. Расширение тимус-зависимых зон. (б) – Наночастицы меди. Тимус. Увеличение размеров долек и площади коркового вещества, преобладание паренхимы над стромой.

наблюдавшимся у крыс без воздействия за счет апоптоза и аутофагии, интенсивная лейкоцитарная инфильтрация ткани регрессировавших опухолей, а также активизация межклеточных взаимодействий в зоне опухоли с участием макрофагов. Системное действие исследованных металлосодержащих НЧ носило антистрессорный характер и проявилось в повышении лимфопролиферативной активности в органах иммунной системы и активизации антиоксидантных процессов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современной литературы, посвященной применению наночастиц различных веществ и их композитов в противоопухолевом лечении, приводит к заключению о недооценке противоопухолевого потенциала наночастиц биогенных металлов и их оксидов. Результаты собственных исследований в совокупности с известными сведениями об участии этих веществ и белков, регулирующих их метаболизм, в процессах, определяющих пролиферативную активность клеток, их устойчивость к повреждающим факторам, способность к дифференцировке, а также запуск различных программ клеточной гибели, указывают на необходимость дополнительных исследований и расширения вариантов использования рассматриваемых наночастиц в качестве противоопухолевых факторов.

Особого внимания, по мнению авторов, заслуживают иммуотропные эффекты металлосодержащих наночастиц. В частности, перспективным направлением дальнейших исследований может явиться разработка технологий управляемой поляризации опухолеассоциированных макрофагов с помощью наночастиц оксидов железа *in vivo*, их функционального переключения на реализацию программ элиминации малигнизированных клеток. Представляется целесообразным изучить возможность оптимизации локальных эффектов рассматриваемых наночастиц на иммунокомпетентные клетки с помощью центральных воздействий, активизирующих процессы нейроэндокринной регуляции. Требуется дальнейшего изучения системное иммуностимулирующее влияние металлосодержащих наночастиц. При этом перечисленные аспекты иммуотропного действия наночастиц на основе биогенных металлов могут иметь значение также и для разрабатываемого в настоящее время нового направления таргетной терапии, связанного с использованием фагоцитирующих иммунных клеток в качестве транспорта наночастиц-магнетиков, конъюгированных с лечебным препаратом (cell-based delivery) [186].

Совершенно не исследована возможность мобилизации электромагнитных механизмов влияния суперпарамагнитных наночастиц на микроокружение опухоли. При этом особый интерес представляет вопрос о направленном влиянии этих факторов на пространственно-временные характеристики эндогенных градиентов электрических потенциалов, изменение которых имеет большое значение для межклеточных взаимодействий, определяющих развитие злокачественного процесса.

При изучении различных аспектов влияния металлосодержащих наночастиц на опухоль и организм-опухоленоситель остается актуальным вопрос о зависимости эффекта от физико-химических характеристик и режима применения рассматриваемых наночастиц.

Расширение спектра исследований локальных и системных эффектов наночастиц биогенных металлов и их оксидов может способствовать появлению новых эффективных технологий противоопухолевого лечения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-35-00051).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. Brigger, C. Dubernet, and P. Couvreur, *Adv. Drug Deliv. Reviews.* **64**, 24 (2012).
2. M. C. Gonzalves, B. M. Martins, *Multifunctional core-shell nanostructures. Nanomedicine* (One Central Press, Manchester, 2014).
3. N. Nasongkla, E. Bey, J. Ren, et al., *Nano Lett.* **6** (11), 2427 (2006).
4. S. Parveen, R. Misra, and S. K. Sahoo, *Nanomedicine* **8** (2), 147 (2012).
5. G. Bao, S. Mitragotri, and S. Tong, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **15**, 253 (2013).
6. S. R. Dave and X. H. Gao, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* **1** (6), 583 (2009).
7. В. Н. Никифоров, *Изв. Акад. инженерных наук им. А.М. Прохорова* **1**, 23 (2013).
8. X. Ren, H. Chen, V. Yang, et al., *Front. Chem. Sci. Eng.* **8** (3), 253 (2014).
9. S. Laurent and M. Mahmoudi, *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* **2** (4), 367 (2011).
10. А. Г. Першина, А. Э. Сазонова и В. Д. Филимонов, *Успехи химии* **83** (4), 299 (2014).
11. L. Namhey, P. J. Schuck, P. S. Nico, and G. Benjamin, *J. Phys. Chem. Lett.* **6** (6), 970 (2015).
12. C. R. Mornell and U. Schwertmann, *The iron oxides: structure, properties, reactions, occurrences, and uses* (Wiley-VCH, Weinheim, 2003) 703 p.
13. R. Massart, *IEEE Trans. Magn.* **2**, 1247 (1981).
14. A. Jordan and K. Maier-Hauff, *J. Nanosci. Nanotechnol.* **7** (12), 4604 (2007).
15. T. Kobayashi, *Biotechnol. J.* **6** (11), 1342 (2011).
16. R. Tietze, J. Zaloga, H. Unterweger, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **468** (1), 463 (2015).
17. D. Wang, B. Fei, L. V. Halig, et al., *ACS Nano* **8** (7), 6620 (2014).
18. S. J. Seo, J. K. Jeon, E. J. Jeong, et al., *J. Canc. Ther.* **4** (11A), 25 (2013).
19. S. Khoei, S. R. Mahdavi, H. Fakhimkibir, *Int. J. Radiat. Biol.* **90** (5), 351 (2014).
20. K. Mahmoudi and C. G. Hadjipanayis, *Front. Chem.* **2**, 5 (2014).



21. S. Sadighian, K. Rostamizadeh, H. Hosseini-Monfared, and M. Hamidi, *Colloids Surf. B. Biointerfaces* **1** (117), 406 (2014).
22. M. K. Yu, J. Park, and S. Jon, *Theranostics* **2** (1), 3 (2012).
23. V.A. Namiot, *Phys. Lett. A.* **377**, 2796 (2013).
24. C. Li, C. Ma, F. Wang, Z. Xil, et al., *Nanosci. Nanotechnol.* **12** (4), 2964 (2012).
25. S. Kango, S. Kalia, A. Celli, et al., *Prog. Polym. Sci.* **38** (8), 1232 (2013).
26. U. Aschauer and A. Selloni, *J. Chem. Phys.* **143** (4), e:044705 (2015).
27. S. P. Foy and V. Labhsetwar, *Biomaterials* **32** (35), 9155 (2011).
28. N. Singh, G. J. Jenkins, and B. C. Nelson, *Biomaterials* **33**, 163 (2012).
29. M. Kawanishi, S. Ogo, M. Ikemoto, et al., *J. Toxicol. Sci.* **38** (3), 503 (2013).
30. M. Mesárosová, K. Kozicsa, A. Bábelová, et al., *Toxicol. Lett.* **226** (3), 303 (2014).
31. Yu. Totsuka, K. Ishino, T. Kato, et al., *Nanomaterials* **4** (1), 175 (2014).
32. X. Huang, *Mutat. Res.* **533** (1–2), 153 (2003).
33. A. Kumar and A. Dhawan, *Arch. Toxicol.* **87** (11), 1883 (2013).
34. K. R. Di Bona, Y. Xu, P. Ramirez, et al., *Reprod. Toxicol.* **50**, 36 (2014).
35. C. He, Y. Hu, L. Yin, et al., *Biomaterials* **31** (13), 3657 (2010).
36. A. Albanese, P. S. Tang, and W. C. Chan, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **14**, 1 (2012).
37. J. Zaloga, C. Janko, R. Agarwal, et al., *Int. J. Mol. Sci.* **16** (5), 9368 (2015).
38. A. Villanueva, M. Cacete, A. G. Roca, et al., *Nanotechnology* **20** (11), e115103 (2009).
39. M. A. Voinov, J. O. Sosa Pagón, E. Morrison, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **133** (1), 35 (2011).
40. M. I. Khan, A. Mohammad, G. Patil, et al., *Biomaterials* **33** (5), 1477 (2012).
41. K. Sinha, J. Das, P. B. Pal, and P. C. Sil, *Arch. Toxicol.* **87** (7), 1157 (2013).
42. J. Wu and J. Sun, *Nanoelectronics Conference (INEC)*. DOI:10.1109/INEC.2010.5425173
43. A. Muchowicz, M. Firczuk, M. Wachowska, et al., *Biochem. Pharm.* **93** (4), 418 (2015).
44. H. Bassiony, S. Sabet, T. A. Salah El-Din, et al., *PLOS One* **9** (11), e111960 (2014).
45. G. Khomutov, *Biofizika* **49** (1), 140 (2004).
46. А. Ф. Ванин, *Динитрозильные комплексы железа с тиол-содержащими лигандами: физико-химия, биология, медицина* (Институт компьютерных исследований, Москва-Ижевск, 2015).
47. R. L. Elliott and J. F. Head, *J. Canc. Ther.* **3** (4) 278 (2012).
48. T. Simonart, *BMC Canc.* **4** (1), 1 (2004).
49. D. S. Kalinowski and D. R. Richardson, *Pharmacol. Rev.* **57** (4), 1 (2005).
50. M. Cazzola, G. Bergamaschi, L. Dezza, and P. Arosio, *Blood* **75** (10), 1903 (1990).
51. S. Farnaud and R. W. Evans, *Mol. Immunol.* **40** (7), 395 (2003).
52. В. Ф. Чехун и С. И. Шпилевая, *Вопросы онкологии* **56** (3), 251 (2010).
53. J. A. Gibbons, R. K. Kanwar, and J. R. Kanwar, *Front Biosci. (Schol Ed.)* **3**, 1080 (2011).
54. Yu. Zhang, C. F. Lima, and L. R. Rodrigues, *Nutrition Rev.* **72** (12), 763 (2014).
55. S. S. Ashmawi, H. S. Diab, and E. A. Fahmy, *Egypt. J. Chest Diseases and Tuberculosis* **64** (2), 465 (2015).
56. S. I. Shpylevaya, V. P. Tryndyak, O. Kovalchuk, et al., *Breast Cancer Res. Treat.* **126** (1), 3 (2011).
57. B. S. Min Pang and J. R. Connor, *J. Cancer Sci. Ther.* **7** (5), 155 (2015).
58. T. Ganz and E. Nemeth, *ASH Education Book* **2011** (1), 538 (2011).
59. S. V. Torti and F. M. Torti, *Nat. Rev. Cancer* **13** (5), 342 (2013).
60. X.-N. Wu, D. Su, L. Wang, and F.-L. Yu, *Eur. J. Canc. Prev.* **32** (2), 122 (2014).
61. D. Xue, C. X. Zhou, Yu. B., et al., *Oncology Letters* **10** (2), 913 (2015).
62. S. V. Torti and F. M. Torti, *Cancer Res.* **71** (5), 1511 (2011).
63. J. L. Gu, H. F. Xu, Y. Han, et al., *Science China Life Sci.* **54** (9), 793 (2011).
64. A. Laskar, M. Ghosh, S. I. Khattak, et al., *Nanomedicine (Lond.)* **7** (5), 705 (2012).
65. S. Osinsky, H. Friess, and P. Vaupel, *Tumor hypoxia in the clinical setting* (Akademperiodyka, К., 2011).
66. А. Н. Белоусов, *Вестн. Нац. технич. ун-та «ХПИ»* **47**, 9 (2010).
67. L. M. Ali, M. Gutiérrez, R. Cornudella, et al., *J. Biomed. Nanotechnol.* **9** (7), 1272 (2013).
68. S. Toraya-Brown, M. R. Sheen, P. Zhang, et al., *Nanomedicine* **10** (6), 1273 (2014).
69. Т. Kobayashi, К. Kakimi, Е. Nakayama, and К. Jimbow, *Nanomedicine (Lond.)* **9** (11), 1715 (2014).
70. S. Huang, K. Shao, Y. Kuang, et al., *Biomaterials* **34** (21), 5294 (2013).
71. G. Song, D. B. Darr, C. M. Santos, et al., *Clin. Cancer Res.* **20** (23), 6083 (2014).
72. I. M. Adjei and S. Blanka, *J. Funct. Biomater.* **6** (1), 81 (2015).
73. J. L. Beard, *J. Nutr.* **131** (2S–2), 568 (2001).
74. C. Chang, *J. Autoimmunity* **34** (3), 234 (2010).
75. О. Б. Белова, Ю. Д. Винничук и Н. М. Бережная, *Онкология* **13** (3), 192 (2011).
76. М. И. Дедкова, С. А. Фирстов, О. А. Куликов и О. В. Минаева, *Здоровье и образование в XXI веке* **16** (4), 4 (2014).
77. B. A. Chen, N. Jin, J. Wang, et al., *Int. J. Nanomedicine* **5**, 593 (2010).
78. C. C. Shen, H. J. Liang, C. C. Wang, et al., *Int. J. Nanomedicine* **6**, 2791 (2011).

79. C. C. Shen, C. C. Wang, M. H. Liao, and T. R. Jan, *Int. J. Nanomedicine* **6**, 1229 (2011).
80. C. C. Shen, H. J. Liang, C. C. Wang, et al., *Int. J. Nanomedicine* **7**, 2729 (2012).
81. U. Keyna, E. Platzer, W. Woith, et al., *Eur. J. Haematology* **52** (3), 169 (1994).
82. J. P. Pinto, V. Dias, H. Zoller, et al., *Immunology* **130** (2), 217 (2010).
83. T. Ganz, and E. Nemeth, *Nature Rev. Immunology* **15** (8), 500 (2015).
84. S. K. Biswas, M. Chittechath, I. N. Shalova, and J.-Y. Lim, *Immunol. Res.* **53** (1–3), 11 (2012).
85. W.-J. Liu, W.-Q. Gao, and X.-N. Kong, *J. Shanghai Jiaotong Univ. (Sci)* **19** (6), 646 (2014).
86. G. Cairo, M. Locati, and A. Mantovani, *Haematologica* **95** (11), 1 (2010).
87. M. Jung, C. Mertens, and B. Brüne, *Immunobiology* **220** (2), 295 (2015).
88. A. A. Alkhateeb, B. Han, and J. R. Connor, *Breast Cancer Res. Treat.* **137**, 733 (2013).
89. O. R. Colegio, N.-Q. Chu, A. L. Szabo et al., *Nature* **513** (7519), 559 (2014).
90. P. Italiani, and D. Boraschi, *Front. Immunol.* **5** (Article 514), 1 (2014).
91. Y. Okabe and R. Medzhitov, *Cell* **157** (4), 832 (2014).
92. M. R. Galdiero, S. K. Biswas, and A. Mantovan, in *Macrophages: Biology and Role I the Pathology of Diseases*, Ed. by S. K. Biswas, A. Mantovani (Springer, 2014), pp. 37–57.
93. D. Cervia, M. Buldorini, C. Perrotta, and E. Clementi, *FASEB J. Suppl.* **715**, 6 (2012).
94. J. K. Hsiao, H. H. Chu, Y. H. Wang, et al., *NMR Biomed.* **21** (8), 820 (2008).
95. O. Lunov, T. Syrovets, B. Buchele, et al., *Biomaterials* **31** (19), 5063 (2010).
96. A. Laskar, J. Eilertsen, W. Li, and X. M. Yuan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **441** (4), 737 (2013).
97. A. Awaad, *J. Bas. Appl. Zool.* **71**, 32 (2015).
98. А. А. Гурвич, *Проблема митогенетического излучения как аспект молекулярной биологии* (Медицина, Л., 1968).
99. А. В. Будаговский, *Дистанционное межклеточное взаимодействие* (НПЛЦ «ТЕХНИКА», М., 2004)
100. В. П. Казначеев и Л. П. Михайлова, *Сверхслабые излучения в межклеточных взаимодействиях* (Наука, Н., 1981).
101. H. Frölich, *Biological coherence and response to external stimuli* (Springer-Verlag, B., 1988).
102. F. A. Popp, in *A physicist ahead of his time. A Centennial Celebration of his Life and Work*, Ed. by G. J. Hyland and P. Rowlands (The University of Liverpool, L., 2006).
103. F. A. Popp, and W. Klimek, in *Biophotonics and Coherent Systems in Biology*, Ed. by L. V. Belousov, V. L. Voeikov, V. S. Martynyuk (Springer, New York, 2007), pp. 17–32.
104. D. Fels, *PLoS ONE* **4** (4), e5086 (2009).
105. L. Belousov and I. Volodyae, *Eur. J. Biophysics* **1** (1), 6 (2013).
106. J. Pokorný, J. Hasek, and F. Jelínek, *Electromagnetic Biology and Medicine* **3**, 185 (2005).
107. О. В. Бецкий, Н. Н. Лебедева и Ю. Г. Яременко, *Биомед. радиоэлектроника* **2–4**, 20 (2007).
108. S. Sitko, *Physics of the Alive* **6** (1), 57 (1998).
109. Н. Н. Лебедева и О. В. Бецкий, *Биомед. радиоэлектроника* **1**, 31 (2015).
110. В. Ф. Киричук, М. В. Волин, А. П. Креницкий и др., *Цитология* **43** (12), 1115 (2001).
111. Н. И. Синицын, В. И. Петросян и В. А. Елкин, *Биомед. радиоэлектроника* **8**, 83 (2000).
112. H. Frölich, *IEEE Trans. on Microwave Theory and Techniques* **26** (8), 613 (1978).
113. J. Pokorný, J. Hasek, J. Vansi, and F. Jelínek, *Indian J. Exp. Biol.* **46** (5), 310 (2008).
114. M. Takeda, M. Kobayashi, M. Takayama, et al., *Cancer Sci.* **95** (8), 656 (2004).
115. В. И. Петросян, Б. П. Чесноков, Г. Е. Бриль и др., *Биомед. радиоэлектроника* **1**, 3 (2014).
116. V. Bingi, *Int. J. Radiat. Biol.* **84** (7), 569 (2008).
117. А. Н. Белоусов, *Вестн. Нац. технического ун-ета «ХПИ»* **47**, 9 (2010).
118. Л. М. Блинов, *Электро- и магнитооптика жидких кристаллов* (Наука, М., 1978).
119. Л. А. Блюменфельд и А. Н. Тихонов, *Сорос. образоват. журн.* **9**, 91 (1997).
120. В. Аристархов, *Электромагнитная диагностика биообъектов* [Электронный ресурс]. URL: [http://zoom.cnews.ru/rnd/article/item/sovremennaya\\_nauka\\_elektromagnitnaya\\_diagnostics\\_bioobektov](http://zoom.cnews.ru/rnd/article/item/sovremennaya_nauka_elektromagnitnaya_diagnostics_bioobektov) (дата обращения: 01.10.2015).
121. А. В. Гапеев, Е. Н. Михайлик, and Н. К. Чермерис, *Bioelectromagnetics* **29** (3), 197 (2008).
122. А. Б. Гапеев, *Биомед. радиоэлектроника* **6**, 20 (2014).
123. Л. Х. Гаркави и Е. Б. Квакина, *Магнитология* **2**, 3 (1991).
124. L. K. H. Garkavi, E. B. Kvakina, and A. I. Shikhliarova, *Biophysics* **41** (4), 909 (1996).
125. L. H. Garkavi, G. V. Zhukova, A. I. Shikhliarova, et al., *Biophysics* **59** (6), 944 (2014).
126. T. N. Gudtskova, G. V. Zhukova, M. I. Bragina, et al., *Bull. Exp. Biol. Med.* **155** (6), 793 (2013).
127. М. А. Уколова и Г. Г. Химич, в сб.: *Материалы XIII конференции физиологов юга РСФСР* (Ростов-на-Дону, 1960), с. 143.
128. М. А. Уколова и Е. Б. Квакина, в сб.: *Влияние магнитных полей на биологические объекты* (Наука, М., 1971).
129. J. M. Barnothy, *Proc. First Nat. Biophys. Conf. Columbus* (Yale Univ. Press, New Haven, 1959), p. 735.
130. В. Т. Чернет and М. Levin, *Dis. Models Mech.* **6**, 595 (2013).
131. M. Levin, *Mol. Biol. Cell* **25** (24), 3835 (2014).



132. D. S. Adams and M. Levin, *Cell Tissue Res.* **352**, 95 (2013).
133. S. Nuccitelli, C. Cerella, S. Cordisco, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1090**, 217 (2006).
134. А. И. Шихлярова, О. В. Тарнопольская, А. Н. Шевченко и др., *Клинич. и эксперим. морфология* **3**, 44 (2013).
135. А. Н. Шевченко, А. И. Шихлярова, Е. В. Филатова и др., *Урология* **1**, 54 (2015).
136. C. Marzano, M. Pellei, F. Tistado, and C. Santini, *J. Anticancer agents in Med. Chem.* **9** (2), 185 (2009).
137. J. Osredkar and N. Sustar, *J. Clinic Toxicol.* **S3-001** (2011).
138. R. A. Festa, and D. J. Thiele, *Curr. Biol.* **21**, 877 (2011).
139. E. Mocchegiani, L. Costarelli, R. Giacconi, et al., *Ageing Res. Rev.* **11** (2), 297 (2012).
140. A. J. Romero Cabrera, *Pathobiol. Aging Age Relat. Dis.* **5**, e25592 (2015).
141. H. Hong, J. Shi, Y. Yang, et al., *Nano Lett.* **11** (9), 3744 (2011).
142. A. A. Kuznetsov, V. G. Leontiev, V. A. Brukvin, et al., *J. Magnetism and Magnetic Materials* **311** (1), 197 (2007).
143. Y. Li, W. Lu, Q. Huang, et al., *Nanomedicine* **5** (8), 1161 (2010).
144. S. B. Lakshmanan, *Gold/copper sulphide and gold nanoparticles for application in cancer therapy* (The University of Texas at Arlington, A., 2011).
145. L. Guo, D. D. Yan, D. Yang, et al., *ACS Nano* **8** (6), 5670 (2014).
146. Y. Zhang, W. Chen, S. Wang, et al., *J. Biomed. Nanotechnol.* **4** (4), 432 (2008).
147. H. Guo, H. Qian, N. M. Idris, and Y. Zhang, *Nanomedicine* **6** (3), 486 (2010).
148. Q. Yuan, S. Hein, and R. D. Misra, *Acta Biomater.* **6** (7), 2732 (2010).
149. M. Faheem, G. Mingyi, G. Yingjie, et al., *J. Mater. Chem.* 2011. V. 21. P. 13406–13412.
150. E. R. Arakelova, S. G. Grigoryan, and F. G. Arsenyan, *Int. J. Medical, Health, Pharmaceutical and Biomed. Engineering* **8** (1), 33 (2014).
151. W. Shuang, X. Wang, G. Wang, et al., *J. Mater. Chem. B.* **3**, 5603 (2015).
152. G. P. Jose, S. Santra, K. S. Mandal, and T. K. Sengupta, *J. Nanobiotechnol.* **9** (9), 1 (2011).
153. M. J. Akhtar, M. Ahamed, S. Kumar, et al., *Int. J. Nanomedicine* **7**, 845 (2012).
154. M. A. Siddiqui, H. A. Alhadlaq, J. Ahmad, et al., *PLoS ONE*, **8** (8), e69534 (2013).
155. M. P. Vinardell and M. Mitjans, *Nanomaterials* **5** (2), 1004 (2015).
156. Y. Wang, X.-Y. Zi, J. Su, et al, *Int. J. Nanomedicine* **7**, 2641 (2012).
157. S. Ostrovsky, G. Kazimirsky, A. Gedanken, and C. Brodie, *J. Nano Res.* **2**, 882 (2009).
158. J. C. Layne, *Zinc Oxide Nanoparticles as Potential Novel Anticancer Therapies* (Boise State University Graduate College, B., 2011).
159. K. W. Ng, S. P. Khoo, B. C. Heng, et al., *Biomaterials* **32**, 8218 (2011).
160. C. Hanley, J. Layne, A. Punnoose, et al., *Nanotechnology* **19**, 295103 (2008).
161. J. W. Rasmussen, E. Martinez, P. Louka, and D. G. Wingett, *Expert Opin. Drug Deliv.* **7** (9), 1063 (2010).
162. S. Triboulet, C. Aude-Garci, M. Carrière, et al., *Mol. Cell Proteomics* **12** (11), 3108 (2013).
163. V. Wilhelmi, U. Fischer, H. Weighardt, et al., *PLoS One* **8** (6), e65704 (2013).
164. R. Roy, S. K. Singh, M. Das, et al., *Immunology* **142** (3), 453 (2014).
165. C. Petrarca, E. Clemente, V. Amato, et al., *Clin. Mol. Allergy* **13** (1), 13 (2015).
166. C. Hanley, A. Thurber, C. Hanna, et al., *Nanoscale. Res. Lett.* **4** (12), 1409 (2009).
167. C. S. Kim, H. D. Nguyen, R. M. Ignacio, et al., *Int. J. Nanomedicine* **9** (Suppl. 2), 195 (2014).
168. D. Sahu, G. M. Kannan, and R. Vijayaraghavan, *J. Toxicol. Environ. Health A* **77** (4), 177 (2014).
169. E. V. Shalashnaya, I. A. Goroshinskaya, P. S. Качесова, et al., *Bull. Exp. Biol. Med.* **152** (5), 619 (2012).
170. О. И. Кит, Е. Ю. Златник и Л. В. Передреева, *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **156** (9), 367 (2013).
171. Y. Wang, F. Yang, H.-X. Zhang, et al., *Cell Death and Disease* **4**, e783 (2013).
172. Л. Х. Гаркави, Г. В. Жукова, Т. А. Бартенева и др., «Способ лечения злокачественных новообразований в эксперименте». Патент на изобретение № 2474884 (per. 10.02.2013, Бюл. 4). RU 2474884, 2013.
173. G. V. Zhukova, L. H. Garcavi, O. I. Kit, et al., *J. Clin. Oncol.* **32** (15 suppl.), e14015 (2014).
174. Ю. С. Сидоренко, И. А. Горошинская, П. С. Качесова и др., «Способ определения влияния нанодисперсной меди на рост опухолей в эксперименте». Патент на изобретение № 2417453, Бюл. № 12 от 27.04.2011.
175. P. S. Kachesova, I. A. Goroshinskaya, and V. B. Borodulin, *J. Clin. Oncol.* **31** (15 suppl.), 3084 (2013).
176. И. А. Горошинская, П. С. Качесова и В. Б. Бородулин, *Нанотехника* **2** (38), 25 (2014).
177. И. А. Горошинская, П. С. Качесова, Л. А. Немашкалова и В. Б. Бородулин, «Способ торможения роста лимфосаркомы плисса в эксперименте». Патент на изобретение № 2561294, Бюл. № 24 от 27.08.2015.
178. И. А. Горошинская, П. С. Качесова, В. Б. Бородулин, Л. А. Немашкалова, *Фундаментальные исследования* **7** (часть 1), 9 (2015).
179. P. S. Kachesova, I. A. Goroshinskaya, O. E. Polozhentsev, and V. B. Borodulin, *J. Clin. Oncol.* **32** (15 suppl.), e14012 (2014).

180. Е. Ю. Златник и Л. В. Передреева, Рос. биотерапевтич. журн. **11** (2), 20 (2012).
181. И. А. Горошинская, П. С. Качесова, Е. В. Шалашная и др., Изв. вузов. Северо-Кавказский регион. Ест. науки. Спец. выпуск «Клиническая и экспериментальная онкология», **88** (2010).
182. П. С. Качесова, О. Ф. Евстратова и И. А. Горошинская, Онкохирургия **5** (1), 85 (2013).
183. Е. Ю. Златник и Л. В. Передреева, Фундаментальные исследования **7** (часть 2), 282 (2014).
184. Л. Х. Гаркави, *Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения* (Изд-во Ростовского гос. ун-та, Ростов-на-Дону, 2006).
185. И. А. Горошинская, П. С. Качесова, В. Б. Бородулин и др., Успехи современного естествознания **10**, 303 (2015).
186. E. V. Batrakova and A. V. Kabanov, J. Drug del. Sci. Tech. **23** (5), 419 (2013).

## About Self-Dependent Action of Metal Nanoparticles on Malignant Tumors

**G.V. Zhukova\***, **I.A. Goroshinskaya\***, **A.I. Shikhliarova\***, **O.I. Kit\***,  
**P.S. Kachesova\***, and **O.E. Polojentsev\*\***

\**Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,  
ul. 14-ya Liniya 63, Rostov-on-Don, 344037 Russia*

\*\**International Research Center "Smart Materials", Southern Federal University,  
ul. Zorge 5, Rostov-on-Don, 344000 Russia*

The report examines the current data on the use of nanoparticles of biogenic metals and their oxides in cancer treatment, as well as on the participation of these metals in the most important regulatory and metabolic processes, their immunotropic effects and possible impact on the electro-magnetic parameters of the cell-cell interactions. Based on the analysis of known data and the results of the own experiments *in vivo*, the authors come to the conclusion about underestimation of the antitumor potential of the considered factors and discuss the directions for future research that may contribute to the development of new effective anticancer nanotechnologies.

*Key words: nanoparticles, biogenic metals, iron oxides, antitumor effect, immune system cells, electromagnetic radiations*