

НАНОЧАСТИЦЫ В ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Алеся Становая,
научный сотрудник
лаборатории
нанобиотехнологий
Института биофизики и
клеточной инженерии
НАН Беларуси, аспирант;
alesiastanovaya@gmail.com

Виктория Жогла,
младший научный
сотрудник лаборатории
нанобиотехнологий
Института биофизики и
клеточной инженерии
НАН Беларуси, магистр
биологических наук;
victoriya.zhogla@gmail.com

Инееса Галец-Буй,
старший научный
сотрудник лаборатории
нанобиотехнологий
Института биофизики и
клеточной инженерии
НАН Беларуси, кандидат
биологических наук;
inessahalets@gmail.com

Светлана Лозникова,
консультант
Государственного комитета
по науке и технологиям
Республики Беларусь,
кандидат
биологических наук;
s_loznikova@mail.ru

Дмитрий Щербин,
заведующий лабораторией
нанобиотехнологий
Института биофизики и
клеточной инженерии
НАН Беларуси, доктор
биологических наук, доцент;
shcharbin@lab.ibp.org.by

Аннотация. Проникновение новых технологий в химию, биологию и медицину привело к созданию таких дисциплин, как нанотехнология и наномедицина – отраслей науки, в которых размеры объекта исследования приобретают критическое значение. В то же время, широкое применение наночастиц требует понимания фундаментальных механизмов их взаимодействия с биологическими системами. Это особенно важно для разработки новых способов лечения и диагностики с их помощью. Данный обзор посвящен использованию наночастиц в терапии злокачественных новообразований и созданию генно-терапевтических систем на их основе. Рассматриваются различные типы частиц и особенности их влияния, методы и способы их применения, а также связанные с этим проблемы и ограничения. Представлена характеристика клинических препаратов на основе наночастиц.

Ключевые слова: наночастицы, рак, диагностика, лечение, генная терапия.

Для цитирования: Становая А., Жогла В., Галец-Буй И., Лозникова С., Щербин Д. Наночастицы в терапии злокачественных новообразований // Наука и инновации. 2023. №4. С. 77–83.
<https://doi.org/10.29235/1818-9857-2023-04-77-83>

Число новых случаев онкологических заболеваний по всему миру в 2020 г. достигло 19,3 млн. Согласно прогнозам, к 2040 г. эта цифра достигнет 28,4 млн [1]. Для Республики Беларусь тенденция роста также характерна: с 2012 г. количество ежегодно регистрируемых случаев увеличилось примерно на 25%: с 43,2 тыс. в 2012 г. до 54,2 тыс. в 2019 г. [2]. На диспансерном учете в 2021 г. состояло более 320 тыс. человек.

Среди наиболее распространенных злокачественных

новообразований среди жителей нашей страны – рак предстательной железы, легкого (у мужчин) и молочной железы, матки (у женщин). Значительное место у обоих полов занимает колоректальный рак, рак желудка, кишечного тракта, щитовидной железы, почек. Стоит отметить, что за последние 10 лет онкозаболеваемость выросла на 15%, но смертность снизилась на 1,8% [2].

В настоящее время 5-летняя выживаемость пациентов с подобными диагно-

зами составляет в среднем 50% как в Беларуси, так и в других странах с высоким уровнем медицинского обслуживания. Основной причиной смертности остается сложность выявления болезни на ранних стадиях и несвоевременное начало лечения.

Традиционные стратегии борьбы с раком включают в себя хирургическое вмешательство, лучевую, гормональную, химио- и иммунотерапию. Их можно использовать по отдельности или в комбинации, однако

они обладают побочным действием и зачастую не приносят желаемых результатов. Поэтому необходим поиск более эффективных способов.

Применение наноматериалов открывает новые возможности в диагностике и лечении злокачественных новообразований. Наночастицы (НЧ) могут работать как носители лекарств и нуклеиновых кислот, а также способны снижать токсичность противоопухолевых препаратов. Первым подобным лекарственным средством стал доксил, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 1995 г. В нем химиопрепарат доксорубицин был инкапсулирован в липосомы, что сильно снижало общую токсическую нагрузку на организм, и в особенности на сердечно-сосудистую систему.

Настоящий обзор посвящен преимуществам, проблемам и ограничениям использования наночастиц при диагностике и лечении рака.

Наночастицы в диагностике и лучевой терапии

Современные методы визуализации включают магнитно-резонансную, компьютерную, позитронно-эмиссионную, однофотонную эмиссионную томографию (МРТ, КТ, ПЭТ, ОФЭТ), ультразвук, оптическую визуализацию, микрофотографию. МРТ или КТ могут использоваться для исследования всего тела, а быстрое и недорогое УЗИ – для отдельных органов. Наночастицы здесь выступают в качестве контрастных

веществ, и их свойства часто отличаются от тех, которые задействованы в лечении. Так, Бетке и др. [3] были приведены примеры контрастных агентов: суперпарамагнитные НЧ оксида железа, парамагнитные липосомы и полимеры, наночастицы на основе йода, бария, висмута, золота, технеция, индия, квантовые точки или флуоресцентные/нагруженные красителем наночастицы. В клинике в качестве контрастного агента для МРТ смогли применить препарат ферумокситол, одобренный FDA, – это суперпарамагнитный оксид железа для лечения анемии, однако его свойства позволили врачам найти ему и другие сферы использования.

Инкапсуляция радиоизотопов или прикрепление к поверхности наночастиц снижает интенсивность их выведения из организма. Радиоактивные метки, заключенные в НЧ, в большей степени накапливаются в опухоли, что приводит к уменьшению нежелательного биораспределения. Чжоу и др. [4] исследовали возможность применения наночастиц сульфида меди, меченных медью-64 (^{64}Cu CuS NP), для лечения рака молочной железы у мышей. Побочных эффектов не было выявлено, при этом терапия продлила выживаемость грызунов в 7,6 раза по сравнению с контрольной группой, а также уменьшила метастазирование в легкие [4].

Радиосенсибилизаторы – соединения, повышающие чувствительность клеток к облучению, способствуют уничтожению опухоли за счет снижения дозы радиации, необходимой для гибели раковых клеток, но они также токсичны для здоровых тканей. Сочета-

ние с наночастицами улучшает их целенаправленную доставку к органам и уменьшает побочные эффекты лучевой терапии рака, согласно исследованиям Ми и др. [5]. Определенные химические связи между НЧ и радиотерапевтическим агентом обеспечивают высвобождение последнего из комплекса в заданных условиях, таких как низкий pH, наличие в среде подходящих ферментов, изменение температуры или действие магнитных полей. Одно из радиотерапевтических средств – вортманнин, который повышает чувствительность опухолевых клеток к лучевой терапии путем ингибирования каталитической субъединицы ДНК-зависимой протеинкиназы. Его применение ограничено низкими стабильностью и растворимостью в водной среде, а также высокой токсичностью. Загрузка вортманнина в наночастицу, состоящую из гидрофобного полимерного ядра и липидно-полимерного покрытия, уменьшает эти недостатки.

Комбинация лучевой и химиотерапии повышает чувствительность опухоли к облучению, снижает необходимые для эффективного воздействия дозу облучения и время экспозиции. Нанотехнологии облегчают такое лечение двумя способами. Первый заключается в доставке химиотерапевтических препаратов с помощью НЧ в сочетании с внешним облучением. Радиосенсибилизаторы оказывают влияние на действие цисплатина, доксорубицина и паклитаксела. Второй предполагает одновременную доставку химиотерапевтического средства и радиофармпрепарата/радиоизотопа с помощью НЧ. Например, Кин Ман

Ау и др. в своей работе [6] показали, что комбинация доцетаксела и вортманнина в сочетании с полимерными наночастицами снижает их цитотоксичность и улучшает результаты лечения.

Эффективность НЧ в данном случае сильно зависит от их размеров. Экземпляры размером 5–100 нм менее пригодны для лучевой терапии, чем частицы менее 5 и более 1000 нм. Те, что более 5 нм, не выводятся почками, неспецифически удерживаются вне сосудистого русла и поглощаются тканевыми макрофагами, и это приводит к нежелательным дефектам изображения исследуемой ткани. Большие частицы, в свою очередь, имеют короткое время циркуляции, и их можно использовать в качестве контрастных агентов во внутрисосудистом компартменте. Наночастицы более 10 нм значительно ограничивают почечную экскрецию изотопов и продлевают их циркуляцию в крови. Кроме того, наличие полиэтиленгликоля (ПЭГ) на поверхности НЧ приводит к стерическим эффектам, которые препятствуют адсорбции опсоинов.

Наночастицы с противораковыми свойствами

НЧ металлов могут обладать противораковыми свойствами. Рехана и др. [7] изучали эту способность наночастиц оксида меди на клеточных линиях рака молочной железы (MCF-7), шейки матки (HeLa), легких (A549), эпителиального рака (Нер-2) и клеточных линиях здоровых фибробластов (NHDF) – они были в значительной мере цитотоксичны для

опухолевых клеток, но не сильно влияли на здоровые. Частицы платины – цисплатин или карбоплатин – можно применять в химиотерапии, но их токсичность не избирательна. Биосинтезированные НЧ платины оказывают цитотоксическое действие на раковые клетки яичников, легких и поджелудочной железы, и, что важно, не токсичны для здоровых мононуклеарных клеток периферической крови. Это позволяет предположить, что их действие направлено только на выбранные линии раковых клеток. Куммара и др. [8] получили наночастицы нитрата серебра (AgNP) с использованием экстракта листьев *Azadirachta Indica* (Азадирахта индийская), обладающие более высокой противоопухолевой активностью, чем аналоги, синтезированные химическим путем. Сообщалось о цитотоксических эффектах и индукции апоптоза в клетках NCI-H460 (клеточная линия рака легких). Биосинтезированные НЧ серебра, содержащие хитозан и альгинат, представляют собой пористые частицы с противоопухолевыми свойствами в отношении рака молочной железы MDA-MB-231 [9]. Комбинация хитозана, альгината и НЧ серебра в дозе 10 мг на 3×10^5 клеток приводила к гибели 95% клеток линии HeLa, наблюдалось снижение интенсивности их пролиферации. Наилучшие результаты были получены после 24-часовой инкубации клеток с наночастицами CuO в концентрации 1 мг/мл. Ингибирование роста составило ~70% по сравнению с контролем.

Другой тип наноматериалов с противоопухолевыми свойствами – дендримеры. В исследова-

ниях было показано апоптотическое действие полиаминоаминовых (ПАМАМ) и пропилениминовых (ППИ) дендримеров на клетки рака легких, молочной и предстательной желез. Протестированные ППИ-дендримеры, модифицированные мальтотриозой, продемонстрировали более высокую цитотоксичность в отношении клеток хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), чем клеток здоровых доноров, тогда как немодифицированные их варианты были более гематотоксичны [10]. Дендримеры ППИ с поверхностью, частично модифицированной мальтотриозой, индуцировали апоптоз и ингибировали пролиферацию исследованных клеток без раковой специфичности (линии клеток человека U87, астроцитомы, SEM-SS, лимфобластный и хронический лимфолейкоз MEC1) (рисунки). Дендримеры с частично открытой оболочкой, модифицированные как мальтотриозой, так и мальтозой, не только снижали жизнеспособность раковых клеток, индуцируя апоптоз, но также ингибировали их пролиферацию. Наночастицы не были токсичными для здоровых мононуклеарных клеток периферической крови.

Наночастицы как носители лекарств

Лекарство может быть присоединено, инкапсулировано, абсорбировано, захвачено или растворено в наночастице, которая сама способна содержать антитела или лиганды для специфического взаимодействия определенных участков. Что касается дендримеров, лекарство может быть

инкапсулировано в их полости или ковалентно присоединено к их поверхности. Высвобождение препарата можно контролировать с помощью различных химических связей НЧ. Модификация частиц путем добавления антител, пептидов или фолиевой кислоты приводит к их целенаправленному накоплению в опухоли и более эффективному лечению. Горзкевич и Клайнерт-Макулевич обобщают имеющиеся данные о возможности применения дендримеров в качестве средств доставки аналогов нуклеозидов [11].

В липосомах гидрофильное лекарство можно поместить в ядро, а гидрофобную часть использовать для транспорта подобных препаратов. Твердые липидные наночастицы лучше всего подходят для транспортировки липофильных препаратов; они также могут нести малую интерферирующую РНК (миРНК) или комбинацию миРНК и лекарственного средства. Команда Бургера [12] разработала эффективный метод загрузки цисплатина внутрь липидных нанокapsул путем многократного замораживания и оттаивания концентрированного раствора цисплатина в присутствии отрицательно заряженных фосфолипидов, а именно диолов фосфатидилсерина и диолсульфофосфатидилхолина. Комбинация имеет уникальное соотношение лекарственного средства и липидов, и при анализе ее влияния на клетки рака яичников показала в 1000 раз более высокую эффективность по сравнению со свободным лекарством.

Транспортировка гидрофобных препаратов имеет особое значение при лечении рака.

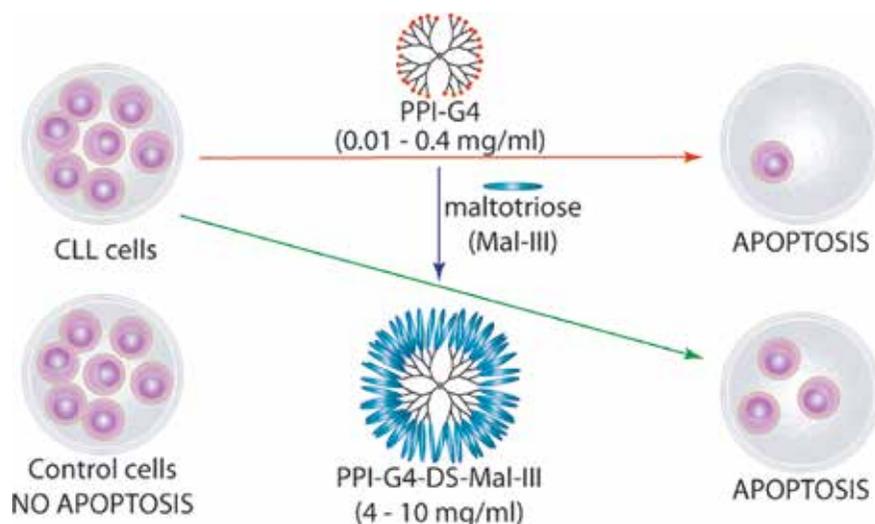


Рисунок. ППИ – дендримеры 4-й генерации (PPI-G4) и ППИ-дендримеры, модифицированные мальториозой (PPI-G4-DS-Mal-III). Влияние на апоптоз в отношении клеток CLL [10]

Химиотерапевтические соединения паклитаксел и доцетаксел плохо растворимы в воде – обычно для этой цели используют органические растворители и неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как Tween 80 или Cremophor E (например, препарат «Таксол», который применяется в химиотерапии), но их добавление увеличивает токсичность. Способность таких НЧ, как мицеллы, нести малорастворимые противоопухолевые соединения позволяет расширить спектр возможных химиотерапевтических препаратов для клинических исследований. Genexol-PM – пример наночастицы, сконструированной путем помещения паклитаксела в мицеллу. Мицеллы с фолиевой кислотой и доксорубицином помогли достичь высоких концентраций лекарственного средства в клетках рака молочной железы (устойчивого к доксорубину штамма клеточной линии MCF-7) [13]. Добавление к ним куркумина улучшило антиоксидантные и противоопухолевые свойства, увеличило

время циркуляции в организме и продемонстрировало лучшую флуоресценцию при раке легких и молочной железы. Присоединение моноклональных антител 2C5 помогло иммуномицеллам нацелить доставку паклитаксела к опухолевым клеткам [13]. Свойства транспорта углеродных нанотрубок (НТ) в сочетании с соответствующей модификацией поверхности и их физико-химическими особенностями делают их хорошими наноносителями. При добавлении на их поверхность выбранных лигандов НТ могут распознавать рецепторы на поверхности опухолевых клеток. В таргетной терапии функциональные нанотрубки оснащены лигандами, которые направляют их к опухоли и внутрь нее.

Из-за своего размера и формы НТ остаются в лимфатических узлах дольше, чем другие наночастицы, например липосомы: когда к НТ, покрытым слоем магнетита, были добавлены противоопухолевые препараты 5-фторурацил и цисплатин, внешний магнит направлял нано-

трубки в лимфатические узлы, где они оставались в течение нескольких дней, высвобождая лекарственное вещество.

После загрузки гемцитабина в магнитные НТ, содержащие полиакриловую кислоту, и последующего подкожного введения мышам, они проявляли высокую активность в отношении метастазов в лимфатических узлах. Комбинация же нанотрубок, связанных паклитакселом, и полиэтиленгликоля (ПЭГ) при помощи расщепляемой сложной связи оказалась более эффективной в подавлении роста клеток рака молочной железы линии 4T1 *in vivo*, чем таксол или комбинация паклитаксела и ПЭГ [14].

Были разработаны одноповерхностные углеродные нанотрубки (ОУНТ), содержащие таксидерм (цитотоксический препарат) и биотин (агент, нацеленный на клетки-мишени). Рецепторы последнего на поверхности опухолевых клеток облегчают проникновение в них комплекса нанотрубок-таксо-биотина путем эндодцитоза. Другим применением НТ в таргетной терапии было использование ОУНТ в сочетании с фолиевой кислотой и доксорубицином. Лекарство высвобождается в опухолевых клетках при низком рН лизосом, но не при физиологическом рН. Углеродные НТ можно комбинировать с другими наночастицами, например дендримерами ПАМAM посредством ковалентной связи. Команда Ли [15] создала двойные НЧ путем объединения многоповерхностных углеродных нанотрубок (МУНТ) с НЧ железа и молекулами фолиевой кислоты; эта комбинация, содержащая док-

сорубицин, достигала клеток HeLa быстрее, чем свободный доксорубицин. Угольные углеродные нанотрубки также применяются для транспортировки такого белка, как стрептавидин, обладающего противоопухолевым действием [16].

Наночастицы в генной терапии рака

В генной терапии в качестве лекарств используются нуклеиновые кислоты, в том числе ДНК, мРНК и микроРНК.

В 2020 г. компаниями Pfizer и BioNTech были разработаны вакцины против COVID-19 на основе мРНК и в результате одобрена одна из них – Moderna. Во многих отношениях это был исторический момент: важен не только факт появления первой мРНК-вакцины, разрешенной для клинического применения, но и то, что это произошло всего через 3 месяца после секвенирования вирусного генома SARS-CoV-2 и оказалось высокоэффективным средством. Это стало важным этапом и в развитии нанотехнологий, ведь без липидных наночастиц, которые являются основными транспортерами мРНК в клетки организма человека, подобной вакцины не существовало бы.

В противоопухолевой терапии НЧ можно использовать для облегчения доставки антиангиогенной терапевтической нуклеиновой кислоты – антираковых ДНК-вакцин [17]. Формирование комплексов наночастица-нуклеиновая кислота основано прежде всего на электростатических взаимодействиях. Катионные липосомы, состоящие из катионных липидов и нейтральных вспомо-

гательных липидов, могут связываться с нуклеиновыми кислотами, образуя так называемые липоплексы. В результате нуклеиновые кислоты защищены от ферментативной деградации в кровотоке и эффективнее взаимодействуют с клеточной мембраной. Они характеризуются относительно высокой эффективностью переноса генов, биосовместимостью и биоразлагаемостью. Наиболее часто применяемые катионные липиды – ДОТМА (хлорид 1,2-диолилоксипропил-3-триметиламмония) и ДОТАП (хлорид 1,2-диолеоилокси-3-триметиламмония). Диолеофосфатидилэтаноламин (ДОФЭ) – чаще всего используемый нейтральный липид, который может улучшать способность катионных липосом к трансфекции клеток за счет дестабилизирующих эффектов при низком рН в эндосомах, способствующих деградации липоплексов [18]. Катионные полимерные наночастицы выступают в качестве средств доставки нуклеиновых кислот и защищают их от ферментативной деградации, что делает их очень стабильными как *in vitro*, так и *in vivo*.

Природные белки (альбумин, зеин), полисахариды (хитозан, альгинат, гиалуроновая кислота), синтетические полимеры (полиэтиленмин, полилизин, полиамидамин) и их комбинации были протестированы на возможность применения в противоопухолевой генной терапии. Опухольеспецифические лиганды, прикрепленные к поверхности наночастиц, способствуют адресной доставке генов [18]. Катионные полимеры отличаются от катионных липидов прежде всего тем, что они не содержат гидрофобных

фрагментов и полностью растворимы в воде. Типичный их представитель, используемый для транспорта ДНК, – полиэтиленимин (ПЭИ). ПЭИ не изменяет конформацию ДНК и является эффективным вектором благодаря большому количеству протонированных аминогрупп. Он обладает повышенной способностью покидать эндосомы при поглощении клеткой путем эндоцитоза (эффект протонной губки). Недостатком является его высокий уровень токсичности из-за большого количества аминогрупп. Другие наночастицы, испытанные в качестве носителей в генной терапии, включают углеродные нанотрубки, магнитные, кремниевые наночастицы, НЧ фосфата кальция, золото, квантовые точки и дендримеры. Комплексы углеродных нанотрубок и ДНК были исследованы группой Сингха в качестве вектора транспорта невирусной плазмидной ДНК для немелкоклеточного рака легкого линии A549. Перенос генов с помощью углеродных нанотрубок позволил достичь более высокого уровня экспрессии по сравнению с использованием только

ДНК. Одна из стратегий генной терапии – подавление активности теломеразы, которая приводит к иммортализации большинства опухолевых клеток. Использование миРНК, направленной на подавление экспрессии молекул mTERT (мышьяная теломеразная обратная транскриптаза), позволило укоротить теломеры. Благодаря снабжению mTERTмиРНК функционализированными углеродными нанотрубками был остановлен рост опухолевых клеток в клеточных линиях рака яичников, легких и шейки матки *in vivo*. Ингибиторы роста не наблюдались в контрольных группах при использовании комплекса функционализированных нанотрубок и проанализированных миРНК. Исследования проводились на клетках глиобластомы человека (U87-MG) и клетках дермальных фибробластов (NB-HDF). В итоге эффективность трансфекции была выше по сравнению с исходными дендримерами ПАМAM, тогда как цитотоксичность модифицированных наночастиц была ниже.

Чжи-Яо Хе и др. [19] изучали активность липоплексов при лечении рака яични-

ков у мышей. Применяли липосомы, нацеленные на рецепторы фолиевой кислоты, имеющие плазмиду, содержащую промотор человеческой теломеразы, обратной транскриптазы и вируса VSV (вирус онколитического везикулярного стоматита). В результате происходил апоптоз опухолевых клеток, торможение их пролиферации и ангиогенеза. Также была продемонстрирована эффективность использования липосом, содержащих миРНК, которые подавляют экспрессию протеинкиназы N3 в эндотелии сосудов. Исследования *in vivo* показывают, что это может остановить прогрессирование заболевания, а также привести к регрессии опухолей у отдельных пациентов [20].

Клинические препараты на основе наночастиц в антираковой терапии

На сайте clinicaltrials.gov зарегистрировано 27 клинических испытаний, которые проводятся или будут проводиться, с ключевыми словами *nanoparticles, cancer*. Планиру-

Название препарата	Наночастица	Лекарство	Компания	Диагноз	Год выпуска на рынок
Doxil®	Липосомы-ПЭГ	Доксорубицин	Janssen	Рак яичников	1995
Eligard®	Полимерная НЧ на основе поли(молочно-гликолевой кислоты)	Леупролидина ацетат	Tolmar	Рак простаты	2002
Abraxane®	Наночастицы альбумина	Паклитаксель	Celgene	Рак молочной железы	2005
Genexol PM®	Полимерная НЧ на основе метоксиполи(этиленгликоль)-поли(лактида)	Паклитаксель	Samyang Corporation	Рак молочной железы	2007
Onivyde®	Липосомы	Иринотекан	Merrimack	Панкреатический рак	2015

Таблица. Официально зарегистрированные коммерческие лекарственные препараты на основе наночастиц

ется изучить углеродные нанотрубки, НЧ меди, альбумина, полимерные, полисилоксановые НЧ, наночастицы с гадолинием и несколько вариантов другой природы. В таблице представлены официально зарегистрированные лекарственные препараты на основе наночастиц, которые в настоящее время коммерчески доступны.

Заключение

Использование наночастиц при лечении онкологических заболеваний в качестве носителей лекарственных средств позволит повысить эффективность и снизить токсичность противоопухолевых препаратов. Разрабатываются НЧ, обладающие противоопухолевыми свойствами. Зарегистрировано несколько препаратов на основе НЧ, прошедших клинические испытания.

Наночастицы также нашли широкое применение в генной терапии, где выполняют роль переносчиков нуклеиновых кислот в опухолевые клетки, однако сложность их транспортировки в целевые ткани и органы все еще не преодолена. Необходимы доступные, эффективные, малотоксичные средства доставки малых РНК. Исследования *in vitro* и *in vivo* позволяют оценить перспективность тех или иных наночастиц для применения в этом качестве и спрогнозировать влияние возможных химических модификаций на их свойства, что открывает широкий простор для их использования. ■

Данная работа поддержана Государственным комитетом по науке и технологиям Республики Беларусь и Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований, гранты Б22УЗБ-003, Б22КИТГ-020, Б21АРМГ 002, Б21ТЮБ 001, Б21РМ 045, Б21М 001, грантом TUBITAK №220N178.

■ **Summary.** The penetration of new technologies into chemistry, biology and medicine has led to the creation of new disciplines - nanotechnology and nanomedicine, branches of science in which the size of the object of study becomes critical. At the same time, the widespread application of nanoparticles in biology and medicine requires an understanding of the fundamental mechanisms of their interaction with biological systems. This is especially important for the development of new methods of treatment and diagnosis with their help. The presented review is devoted to the use of nanoparticles in the treatment of malignant neoplasms and the creation of gene therapy systems based on them. The review considers various types of nanoparticles and features of their effect on malignant neoplasms, methods and techniques for using nanoparticles for the diagnosis and treatment of cancer, as well as related problems and limitations. The characteristics of clinical preparations based on nanoparticles are presented.

■ **Keywords:** nanoparticles, cancer, diagnostics, treatment, gene therapy.

■ <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2023-04-77-83>

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021. Vol. 71. №3. P. 209–249.
2. Медведова И. В. Статистический ежегодник Республики Беларусь / редкол.: И. В. Медведова (отв. ред.) [и др.] // Национальный статистический комитет РБ. – Минск, 2020.
3. S. C. Baetke. Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer / S. C. Baetke, T. Lammers, F. Kiessling // *Br. J. Radiol.* 2015. Vol. 88. №1054. P. 20150207.
4. Radio-photothermal therapy mediated by a single compartment nanoplatform depletes tumor initiating cells and reduces lung metastasis in the orthotopic 4T1 breast tumor model / M. Zhou [et al.] // *Nanoscale*. 2015. Vol. 7. №46. P. 19438–19447.
5. Application of nanotechnology to cancer radiotherapy / Y. Mi [et al.] // *Cancer Nanotechnol.* 2016. Vol. 7. №1. P. 11
6. Improving Cancer Chemoradiotherapy Treatment by Dual Controlled Release of Wortmannin and Docetaxel in Polymeric Nanoparticles / K. M. Au [et al.] // *ACS Nano*. 2015. Vol. 9. №9. P. 8976–8996.
7. Evaluation of antioxidant and anticancer activity of copper oxide nanoparticles synthesized using medicinally important plant extracts / D. Rehana [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* 2017. Vol. 89. P. 1067–1077.
8. Kummara S. Synthesis, characterization, biocompatible and anticancer activity of green and chemically synthesized silver nanoparticles – A comparative study / S. Kummara, M. B. Patil, T. Uriah // *Biomed. Pharmacother.* 2016. Vol. 84. P. 10–21.
9. Antimicrobial and anticancer activities of porous chitosan-alginate biosynthesized silver nanoparticles / J. Venkatesan [et al.] // *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. Vol. 98. P. 515–525.
10. The influence of maltotriose-modified poly(propylene imine) dendrimers on the chronic lymphocytic leukemia cells *in vitro*: Dense shell G4 PPI / I. Frianiak-Pietryga [et al.] // *Mol. Pharm.* 2013. Vol. 10. №6. P. 2490–2501.
11. Gorzkiewicz M. Dendrimers as nanocarriers for nucleoside analogues / M. Gorzkiewicz, B. Klajnert-Maculewicz // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2017. Vol. 114. P. 43–56.
12. Nanomedicine: Towards development of patient-friendly drug-delivery systems for oncological applications / R. Ranganathan [et al.] // *Int J Nanomedicine*. 2012. Vol. 7. P. 1043–1060.
13. Nanodrug delivery in reversing multidrug resistance in cancer cells / S. Kapse-Mistry [et al.] // *Front. Pharmacol.* 2014. Vol. 5. P. 159
14. Carbon Nanotubes in Cancer Therapy and Drug Delivery / A. Elhissi [et al.] // *Emerging Nanotechnologies in Dentistry*. 2012. P. 347–363.
15. Folate and iron difunctionalized multiwall carbon nanotubes as dual-targeted drug nanocarrier to cancer cells / R. Li [et al.] // *Carbon*. 2011. Vol. 49. №5. P. 1797–1805.
16. Nanotube molecular transporters: Internalization of carbon nanotube-protein conjugates into mammalian cells / N. W. S. Kam [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. Vol. 126. №22. P. 6850–6851.
17. Gene delivery nanoparticles to modulate angiogenesis / J. Kim [et al.] // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017. Vol. 119. P. 20–43.
18. K. Wang. Nanoparticles for cancer gene therapy: Recent advances, challenges, and strategies / K. Wang, F. M. Kievit, M. Zhang // *Pharmacol. Res.* 2016. Vol. 114. P. 56–66.
19. Ovarian cancer treatment with a tumor-targeting and gene expression-controllable lipoplex / Z. Y. He [et al.] // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 23764.
20. First-in-human phase I study of the liposomal RNA interference therapeutic Atu027 in patients with advanced solid tumors / B. Schultheis [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. №36. P. 4141–4148.