

PACS numbers: 81.07.-b, 87.50.ct, 87.57.-s, 87.64.Ee, 87.85.J-, 87.85.Qr, 87.85.Rs

Наночастинки в медицині

С. Черноусова, М. Еппле

*Інститут неорганічної хімії,
Університет Дюйсбург-Ессен,
Університетштрассе, 5-7,
45117 Ессен, Німеччина*

Міжнародна організація зі стандартизації (ISO) до наноматеріалів відносить усі об'єкти, які є нанорозмірними (меншими, ніж 100 нм), принаймні, в одному з вимірів. Наночастинки є однією з форм наноматеріалів. Завдяки своєму розміру, а також унікальним фізичним і хемічним властивостям, наночастинки використовують у наш час у багатьох галузях, однією з яких є медицина. У цьому огляді зібрано та систематизовано деякі з основних різновидів наночастинок відповідно до області їх застосування в медичній сфері.

According to the International Organization for Standardization (ISO), nanomaterials are objects, which are smaller than 100 nm at least in one dimension. Nanoparticles are a kind of nanomaterials. Due to their size and unique physical and chemical properties, nanoparticles are used in many different areas, including medicine. In this review, we summarize some types of nanoparticles, which are used in medicine, forming the area of nanomedicine.

Международная организация стандартизации (ISO) относит к наноматериалам все объекты, которые являются наноразмерными (менее чем 100 нм) хотя бы в одном измерении. Наночастицы являются одной из форм наноматериалов. Благодаря своему размеру, а также уникальным физическим и химическим свойствам, наночастицы используются в наше время во многих отраслях, одной из которых является медицина. В этом обзоре собраны и систематизированы некоторые из основных разновидностей наночастиц соответственно областям их применения в медицинской сфере.

Ключові слова: наночастинки, наномедицина, діагностування, терапія, нанотераностика.

(Отримано 13 листопада 2012 р.)

1. ВСТУП

Наночастинки (НЧ) в медицині є одним з найулюбленіших об'єктів сучасної науки. Наномедицина є дуже добрим прикладом міждисциплінарної наукової взаємодії. Розроблення та дослідження нанорозмірних інновативних матеріалів охоплюють у наш час фізичну, хемічну, біологічну та інші галузі світової науки. Результатом такої співпраці є впровадження нанотехнологій в діагностичні методи та терапію, яке також робить можливим одночасний моніторинг захворювання та його лікування за допомогою лише одного засобу — наночастинок.

Відомо, що найважливішою перевагою наночастинок є їх розмір, а також пов'язані з цим специфічні властивості: велика площа поверхні, можливість перенесення молекул, захищаючи їх від деградації, чи їх «збереження» та вивільнення протягом довгого часу, локальність дії та специфічність взаємодії з біологічними структурами.

Основними вимогами до наночастинок стосовно використання їх у медицині є наступні: низька чи відсутня токсичність, висока біосумісність, здатність до біодеградації чи виведення з організму натуральним шляхом.

Основні типи наночастинок відповідно до їх природи можна розподілити на органічні та неорганічні. До неорганічних відносять, наприклад, нанорозмірні частинки фосфату кальцію чи стронцію, золота та срібла, кремнію та окису заліза, а також квантові точки (англ. quantum dots) та вуглецеві нанорурки (рис. 1). Основними різновидами органічних наночастинок є ліпосоми, ліпідні, полімерні, а також білкові наноструктури.

Усі ці органічні та неорганічні наночастинки можуть бути функціоналізовані біомолекулами (нуклеїновими кислотами, протеїна-

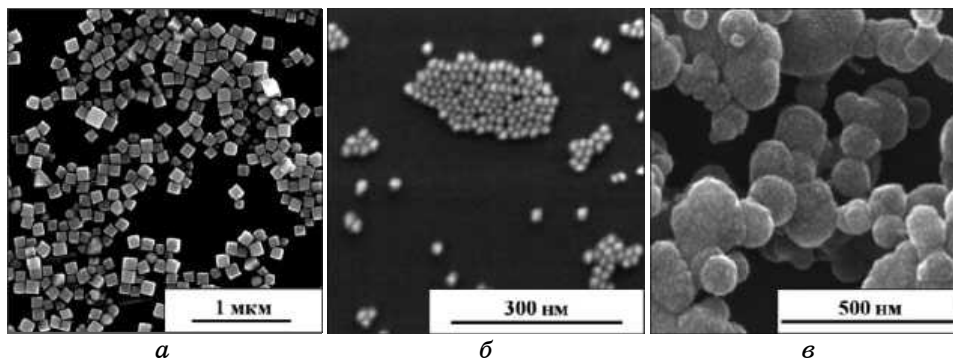


Рис. 1. СЕМ-зображення наночастинок срібла (а), золота (б) та ДНК-функціоналізованого фосфату кальцію (в).

ми тощо) та відповідно до цього виконувати різні функції.

Завдяки своїм специфічним властивостям наночастинки можуть використовуватися також у нефункціоналізованому вигляді. Наприклад, окиси заліза, що мають магнетні властивості, використовують у магнетнорезонансній томографії [1]; наночастинки золота, завдяки їх фототермальним характеристикам, застосовують для знищення злоякісних клітин [2, 3]. Взагалі, колосальну кількість наукових праць у напрямку нанотехнологій присвячено саме діагностиці та лікуванню злоякісних новоутворень [3–9]. Практично всі можливі типи наночастинок знайшли своє використання стосовно вирішення проблем онкології — починаючи з класичних носіїв цитостатиків, продовжуючи наночастинко-опосередкованими антираковими вакцинами та закінчуючи маніпуляціями зі стовбуровими раковими клітинами [10].

Нанотехнології активно впроваджуються в сучасне життя. Про це говорить також той факт, що дуже велика кількість наносистем у Сполучених Штатах Америки та країнах Європи вже дозволена до клінічного використання та ще більша проходить клінічні та доклінічні випробування [7, 11].

Оскільки існує дуже велика кількість різних типів наночастинок та величезна кількість варіантів їх застосування в медичній галузі, даний огляд буде присвячено лише деяким наносистемам та варіантам їх використання.

2. НАНОЧАСТИНКИ В ДІАГНОЗУВАННІ

Наночастинки в діагностуванні захворювань можливо використовувати, лише дотримуючись певних умов, таких як біосумісність та низька токсичність, хемічна та колоїдна стабільність у різних фізіологічних середовищах, дисперсність у водних розчинах тощо [12].

2.1. Наночастинки в діагностуванні *in vitro*

У діагностиці найчастіше використовують квантові точки та наночастинки золота.

Оскільки квантові точки мають здатність абсорбувати світло, вони знайшли своє використання як флуоресцентні позначки для біомолекул. Різні за природою типи квантових точок мають, відповідно, різну довжину хвилі емітованого світла [13]. Є дуже багато метод детектування квантових точок, як то флуорометрія, флуоресцентна та конфокальна мікроскопія, атомово силова та мультифотонна мікроскопія та ін. [13] Кон'югація квантових точок з різними біомолекулами (стрептавідином, олігонуклеотидами, первинними антитілами) робить можливим розпізнавання інших молекул чи

структур [12, 14].

Наночастинки золота використовують у темнопольній мікроскопії для візуалізації клітин пухлини та рецепторів на їх поверхні, вивчення ендоцитозу, виявлення мікроорганізмів [15]. Нанорозмірне золото є одним з різновидів позначок, що посилюють сигнал у діагностичних приладах [16]. Л. Дукман та співавт. зазначають у своєму огляді, що в наш час нанорозмірне золото використовують у імунохроматографії для виявлення таких захворювань як туберкульоза [17], ботулізм [18], а також для детектування пестицидів [19] та антибіотиків [2]. Здатні до флуоресценції наночастинки золота, можуть використовуватися для відстеження *in vivo* чи *in vitro* клітин ендотелію та їх попередників [20].

2.2. Діагностування *in vivo* та моніторинг захворювань

Квантові точки найчастіше використовують при діагностуванні раку, для візуалізації клітин пухлини [21]. Крім того, їх застосовують й у діагностуванні вірусних захворювань. Антитілофункціоналізовані квантові точки з високою чутливістю здатні детектувати респіраторні віруси [22].

Особливо актуальною для квантових точок є проблема виведення їх з організму людини. Це стосується всіх наночастинок, які не можуть бути біодеградовані та повинні виводитися з організму людини, щоб запобігти довготривалій токсичності. Н. Choi та співавт. показали, що функціоналізовані квантові точки розміром менші, ніж 6 нм, які можуть адресно досягати ракових клітин, виводяться нирками [23].

Наночастинки використовують також як контраст для фарбування компонент клітин та тканин для їх виявлення. Наночастинки суперпарамагнетного окису заліза (англ. small/ultra small superparamagnetic iron oxide SPIO/USPIO) використовують у клінічній практиці для візуалізації черевних структур (GastroMARK[®]/Lumirem[®] та Abdoscan[®]) та виявлення мікрометастаз раку простати в лімфатичних вузлах (Sinerem[®]) за допомогою магнеторезонансної томографії (МРТ) [11, 24, 25].

Позитронвипромінні наночастинки кремнію, що здатні до цілеспрямованого досягнення клітин меланоми, ухвалено до клінічних випробувань для детектування та відображення метастазів під час операції в режимі реального часу [26].

Для діагностування захворювань фотоакустичною методою застосовують нанорозмірне золото. Завдяки потужній оптичній абсорбції, високій стабільності та розміру, золоті наночастинки є ідеальним контрастним агентом. Наноклітини (англ. nanocages) золота використовують для діагностування раку шляхом візуалізації метастазів пухлин, наприклад, у лімфатичних вузлах [27].

3. НАНОЧАСТИНКИ В ТЕРАПІЇ

3.1. Генна терапія. Наночастинки як носії нуклеїнових кислот

Завдяки нанотехнологіям стала можливою терапія на генному рівні. Введення ДНК, РНК чи олігонуклеотидів в еукаріотичну клітину називають трансфекцією [28]. Перш за все, наночастинки використовують для транспортування ДНК в ядро клітини, внаслідок чого клітина виробляє новий для себе протеїн тимчасово (за умови транзійтної трансфекції) чи тривалий час та передає трансфіковану ДНК дочірнім клітинам (стабільна трансфекція, ДНК вбудовано до хромосом клітини).

Для транспортування нуклеїнових кислот використовують наночастинки різної природи. Це можуть бути катіонні структури [29], протеїни [30], неорганічні наночастинки [31, 32] та наночастинки, які складаються з декількох компонент (рис. 2). Квантові точки зазвичай застосовують для біовізуалізації, але їх спроможність до транспорту ДНК і РНК *in vitro* та *in vivo* було також доведено [33, 34].

3.1.1. Перенесення ДНК в ядро клітини. Катіонні полімерні наночастинки, що переносять ДНК, складаються з позитивно зарядженого поліелектроліту (наприклад, поліетиленіміну чи полілізіну) та нуклеїнової кислоти [35, 36]. Складовою ліпосом зазвичай є катіонні ліпіди [37]. Відомими прикладами таких структур є комерційні агенти, що застосовують для трансфекції клітин *in vitro*,

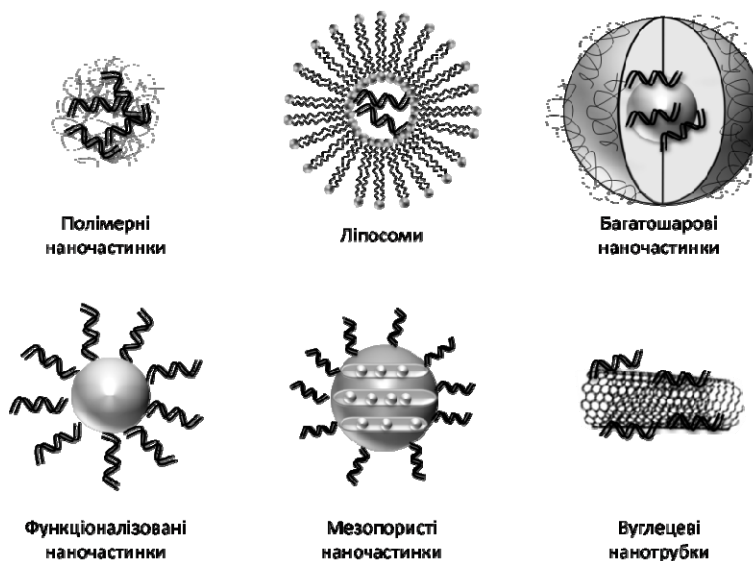


Рис. 2. Деякі з типів наночастинок, які використовують для транспортування нуклеїнових кислот у середину клітини.

PolyFect® [38] та Lipofectamine™ [39]. Катіонні наносистеми є ефективними, проте їх використання іноді пов'язане з високою цитотоксичністю [40].

Неорганічні наночастинки-переносники нуклеїнових кислот складають численну групу, до якої належать системи, головною складовою яких є метал (наприклад, золото [41]), сполуки металів (наприклад, окис заліза [42]), вуглецеві нанорурки (одношарові [43] та багатшарові [44]). Також, окрім неорганічної складової та ДНК, наночастинки зазвичай функціоналізовані полімерними або білковими компонентами.

Полімермодифіковані наночастинки з ядром з квантових точок можуть переносити ДНК до імунокомпетентних клітин шкіри — клітин Лангерганса. Таким чином, завдяки трансфекції стає можливою експресія специфічних протеїнів і, як наслідок, імунізація [45].

Показано, що спрямована генна протипухлинна терапія може здійснюватися магнетними наночастинками *in vivo*. Для цього магнетні наночастинки (сполуки заліза, такі як магнетит і маггеміт) інкапсулюють разом з нуклеїновими кислотами та переносником (наприклад, полімером). Таким чином, створюючи магнетне поле, можливо спрямувати та локалізувати магнетні наночастинки в місці розвитку пухлини. Магнетофекція [46] також уможлиблює цілеспрямоване постачання молекул до окремих органів чи тканин, як то до печінки, нирок, спинного та головного мозку тощо [34].

Кальцій-фосфатні наночастинки є одним з прикладів неорганічних біосумісних наночастинок. Фосфат кальцію, який є одним зі складових компонентів тканин ссавців (наприклад, кісток та зубів), легко може бути перероблений клітинами. Ефективність цієї наносистеми для перенесення ДНК було доведено в багатьох дослідженнях [31, 47, 48].

3.1.2. Перенесення ДНК до мітохондрій за допомогою наночастинок. Транспортування нуклеїнових кислот можливе не тільки в ядро клітини, а також до мітохондрій, які мають власну ДНК. Наслідком виникнення мутацій в мітохондріальній ДНК може бути порушення окиснювального фосфорилування, що, в свою чергу, стає причиною наслідуваних нейромусккулярних захворювань. Зазвичай страждають органи та тканини, які потребують багато енергії (мозок, м'язи, серце). Нанотехнології пропонують варіант рішення цієї проблеми. Було виконано дослідження стосовно транспортування ДНК до мітохондрій та одержано позитивні результати для катіонних ліпосом [49], поліетиленімінових наночастинок [50], а також багатокомпонентних наноструктур, що складаються з ліпідного капселя, специфічних молекул назовні та ДНК всередині [51].

3.1.3. Транспортування міРНК до цитоплазми (малі інтерферивні РНК для глушіння експресії генів; англ. Gene Silencing). Заглушуючи гени, можливо повністю зупинити синтезу певних протеїнів,

що є вирішальним фактором у терапії, наприклад, онкологічних захворювань, як то раку яєчників [52], простати [53], грудей [54]. Більшість наносистем, які ефективно переносять ДНК, здатні також транспортувати молекули РНК до клітин [55]. Це, наприклад, ліпосоми [56], катіонні хітозан-поліетиленімінові [57] чи поліетиленгліколь (ПЕГ)-зв'язані наночастинки [8, 58, 59], вуглецеві нанорурки [60], модифіковані полімолочногліколевою кислотою (англ. poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)) магнетні наночастинки [61], мезопорові кремнійові наночастинки [62], а також нанорозмірні частинки фосфату кальцію [39, 63]. Ці наночастинки сприяють проникненню міРНК крізь клітинну мембрану та перешкоджають її деградації. Завдяки тому, що молекули міРНК діють саме в цитоплазмі клітини, не досягаючи клітинного ядра, ефективність міРНК-транспортувальних наночастинок зазвичай дуже висока.

3.2. Доставка ліків наночастинками (англ. Drug Delivery)

Наночастинки як переносники ліків використовують, перш за все, в терапії онкологічних захворювань. На користь застосування наночастинок саме в цій галузі говорять багато факторів. Як то: нанорозмірність, легке проникнення всередину клітин, можливість адресного доставляння речовин та їх контрольоване вивільнення, завдяки чому концентрація чинної речовини в місці пухлини збільшується, а побічні ефекти зменшуються, транспортування нерозчинних та чутливих речовин кровоносною системою тощо.

Найчастіше саме ліпосоми використовують для транспортування лікарських речовин [5, 64]. Препарати, в основі яких знаходяться ліпосоми, проходять клінічні випробування та багато вже дозволено до використання в клініці в деяких країнах світу [64]. Таке активне впровадження саме цього типу наноструктур у клінічній практиці відбувається завдяки тому, що ліпосоми є дуже ефективним носієм. Завдяки своїй структурі, вони переносять однаково успішно гідрофільні та гідрофобні молекули, захищають чинні речовини від впливу довкільних факторів, за потреби можуть бути функціоналізовані специфічними для певних органів чи тканин лігандами для спрямованого доставляння лікарських речовин. Крім того, ліпосоми можуть бути захищені сполуками, які сповільнюють час їх напіврозпаду в кровоносному руслі [65, 66]. Ліпосоми використовують не тільки в протипухлинній терапії як переносники цитостатичних речовин (Doxil[®] та Muoset[®] містять доксорубіцин, DaunoHome[®] та DeroCyt[®] містять даунорубіцин та цитарабін, відповідно) [7, 67], а й в антифунгальній терапії, а також для лікування менінгіту [64].

Дозволені до використання як носії лікарських речовин деякі з полімерних наночастинок. Наприклад, поліетиленгліколь як носій

ліків було вперше запропоновано до використання в клініці в 1990 році. У 2008 році було зареєстровано вже шість препаратів, які є нанорозмірними кон'югатами та містять ПЕГ [64].

Окрім того, для лікування раку грудей застосовують препарат Абрахане[®], що містить альбумін як наноносій, та цитостатик паклі-таксель [7].

Ефективність наночастинок золота різного типу, пов'язаних з різними лікарськими речовинами, було доведено в багатьох дослідженнях. Л. Дукман та співавт. підсумовують у своєму огляді досвід використання нанорозмірних частинок золота в протипухлинній терапії *in vivo* та *in vitro* [2]. Транспортування, спрямоване та контрольоване вивільнення лікарських речовин у місцях новоутворень можливе внаслідок фототермального ефекту, що виникає завдяки наноклітинам золота [27].

3.3. Транспортування протеїнів

Наночастинки фосфату кальцію є перспективним агентом у перенесенні не тільки нуклеїнових кислот чи антигенів, а й протеїнів. Біодеградівні кальцій-фосфатні наночастинки є основою одного з препаратів, який було створено для транспортування протеїнів перорально крізь букальний епітелій чи легені [68]. Планують, що такі наночастинки будуть переносити фактор ІХ для гемофіліків, інтерферон альфа-2b для лікування хронічного гепатиту В та а1-антитрипсин для профілактики венозного тромбоемболізму [11]. Крім того, для перенесення ростових факторів, наприклад, фактора некрозу пухлин-альфа (англ. tumor necrosis factor-alpha), було розроблено наночастинки золота, впровадження яких вже досягло етапу клінічних досліджень [69].

3.4. Фотодинамічна терапія

Метода фотодинамічної терапії застосовується при лікуванні онкологічних чи інфекційних захворювань. Вона базується на взаємодії фотоактивних агентів (барвників) та світла, як правило, у видимому спектрі при певній довжині хвилі. Збудження барвника призводить до формування синглетного кисню всередині клітин-приймачів, який знищує злоякісні клітини чи бактерії [70, 71]. Вирішенням проблеми адресного постачання фотоактивних речовин до клітин пухлини чи бактерій стали наночастинки. Було створено композитні наноструктури, що складаються з магнетних частинок, золота, ПЕГ, фотоактивного барвника та антитіл [72]. Крім того, було синтезовано біосумісні наночастинки фосфату кальцію, які містять фотоактивний агент та полімер [73, 74].

3.5. Фототермальна терапія

Так звана плазмонна фототермальна терапія (англ. plasmonic photothermal therapy (PPTT)) використовує фізико-хімічні властивості золотих наночастинок; вперше була використана в 2003 році [75]. Неопластичні клітини знищують за допомогою опромінення лазером у близькій інфрачервоній області. Це можливо за умови, що золоті наночастинок було прикріплено до клітин пухлини за допомогою специфічних для пухлини молекул [27]. Особливо перспективним використанням нанозолота виглядає у випадку стійких до хеміотерапії пухлин [76]. Поєднуючи термальну абляцію та фототермальні властивості наночастинок золота, було розроблено препарат для внутрішньовенного введення з метою терапії сулідних пухлин голови та шиї. Цей препарат складається з наночастинок, що мають кремнійову серцевину та шар пов'язаного з ПЕГ золота [11].

3.6. Радіотерапія

Наночастинок окису гафнію розміром близько 70 нм, вкриті стабілізівним агентом для стабільності у водному розчині, використовують для терапії радіочутливих та радіорезистентних пухлин [77]. На цей час препарат проходить доклінічні випробування [11].

3.7. Наночастинок в імунології

Використання ліпосом, неорганічних наночастинок з фосфату кальцію та полімерних наночастинок для імунізації досягло вже етапу клінічних та доклінічних випробувань. Деякі з нанорозмірних структур вже пройшли випробування та активно застосовуються в медичній практиці.

Ліпосоми є одним з носіїв імунологічно активних молекул. Наприклад, вакцинацію проти гепатиту А і грипу виконують, застосовуючи препарати, які мають в основі ліпосомальні структури [64, 67].

В імунології часто використовують ад'юванти, що входять до складу вакцин та підвищують їх імуногенність. Відносно новим класом ад'ювантів є наночастинок фосфату кальцію [11]. На їх користь говорить висока біосумісність та можливість легкого вироблення на промисловому рівні. Доклінічні дослідження підтверджують, що система, яка містить нанорозмірний фосфат кальцію, викликає позитивну імунну відповідь та може підтримувати більш високий рівень антитіл тривалий час, аніж вакцини, що містять алюміній чи не мають ад'юванту взагалі [78]. Маніпуляції з антиген-презентованими клітинами (наприклад, дендритними) є також однією зі стратегій імунології [79, 80]. V. Sokolova та співавт. син-

тезували кальцій фосфатні наночастинки, функціоналізовані імунологічно активними олігонуклеотидами та гемаглютинином вірусу грипу. Після оброблення такими наночастинками дендритні клітини дозрівають та набувають спроможности індукувати вроджений та набутий імунітет [80].

Принципово новою стратегією вакцинації «без шприца» є нано-вакцинація, яку виконують крізь шкіряний покрив [81]. Внутрішньошкірна імунізація можлива завдяки тому, що епідерміс та дерма мають багато антиген-презентованих клітин та є одним з імунокомпетентних органів [82]. Для такої імунізації були розроблені наночастинки з полістерену розміром 40 та 200 нм, які можуть проходити глибоко у волосяний фолікул та досягати перифолікулярних антиген-презентованих клітин [83]. Також D. Mishra та співавт. рапортує про синтезу ліпосом та їх успішне застосування для створення трансдермального імунітету до гепатиту В [84].

3.8. Наночастинки в дерматології

Найважливішим критерієм застосування наночастинок у дерматології є здатність проникати до клітин різних шарів шкіри. Називають три можливих варіанти проникнення наночастинок крізь шкіряний покрив, відповідно до їх розміру. Наночастинки розміром близько 10 нм можуть проходити крізь міжклітинні канали (квантові точки). Ліпосомальні структури хоча й мають більший розмір, ніж ліпідні міжклітинні канали, але легко деформуються й тому можуть «протискуватися» крізь них. Наночастинки розміром більш ніж 20 нм проходять до волосяного фолікула [82, 85]. Проте, питання щодо можливості проникнення наночастинок крізь здорову, непошкоджену шкіру залишається відкритим [82, 86].

Нанотехнології в дерматологічній практиці знайшли своє використання перш за все в косметології, але не обмежились нею. Для захисту шкіри від ультрафіолету використовують косметичні засоби з наночастинками окису титану [87]. Для попередження розвитку карциноми шкіри під впливом сонячних променів у людей після трансплантацій розроблено ліпосомальний препарат Daylong Actinica® [88]. Окрім того, існують препарати з наночастинками, за допомогою яких коригують проблеми з волоссям [89, 90]. З терапевтичною метою (зазвичай для лікування атипічного дерматиту та псоріазу) в дерматології використовують ліпосоми як переносники лікарських речовин [91, 92], чи наночастинки срібла [93], а також ліпідні [94] та полімерні наночастинки [95]. Для доставляння речовин до сальних залоз використовують також ліпідні наноструктури [96] та ліпосоми [97]. Питання щодо використання наночастинок у косметичці та пов'язаною з цим можливою токсичністю для людини та довкілля середовища розкриває J. Wiechers у своїй оглядовій

статті [98].

3.9. Наночастинки з антимікробними властивостями

Щодо дезінфекційної дії срібла та срібних наночастинок виконано величезну кількість досліджень. Численні наукові праці присвячено темам антимікробної дії срібних наночастинок та їх можливій токсичності, впливу на людину, тварин, рослини та довколишнє середовище тощо [31, 99–117]. Наночастинки срібла використовують не тільки в колоїдній формі, а й у складі кремів, мазей та інших лікарських форм [118, 119]. Також треба зауважити, що нанорозмірне срібло іммобілізують за допомогою полімерів чи внаслідок фізико-хімічних процесів на поверхні різних медичних інструментів та обладнання, перев'язних матеріалів, катетерах тощо [105, 120–123]. Опубліковано також докази їх протипухлинної дії *in vivo* та *in vitro* [124]; досліджують противірусні властивості [125–127].

4. НАНОТЕРАНОСТИКА

Термін «тераностика» (англ. *theranostic*) було впроваджено стосовно методології, яка поєднує діагностування хвороби та її терапію, використовуючи терапевтичний та водночас діагностичний агент [128]. Однією з характеристик наночастинок, яка робить їх багатобіціальним агентом у тераностиці, є можливість їх локалізації в місці хвороби, що сприяє зниженню токсичності [129]. Ця здатність до концентрації спричиняє не тільки локальне збільшення кількості лікарської речовини, але ще й підвищує контрастність зображення при детектуванні наночастинок. Як правило, в цій галузі використовують комплексні наночастинки, які складаються з багатьох компонент [129], за версією деяких науковців, так звані, «гібридні» наночастинки [9]. В наш час деякі з наночастинок, що мають тераностичні властивості, проходять доклінічні та клінічні випробування [130]. Наприклад, розроблено наночастинки окису заліза, функціоналізовані антитілами до специфічних протеїнів клітин гліобластоми.

Завдяки магнетним властивостям, вони можуть бути детектовані магнеторезонансною методою, а завдяки антитілам прямують до клітин пухлини та сприяють їх знищенню [131].

Квантові точки, функціоналізовані специфічним для клітин раку простати аптамером, які містять ще й доксорубіцин, використовуються водночас для детектування ракових клітин та їх контролюваного винищення [132]. Деякі можливі варіанти мультифункціональних наносистем, які було розроблено для використання в сфері тераностиці, зображено в таблиці.

ТАБЛИЦЯ. Деякі типи наносистем, що мають тераностичні властивості.

	Оптична візуалізація	Рентгенівське дослідження	Магнеторезонансне дослідження	Фотоакустична візуалізація	Комп'ютерна томографія
	НЧ з магнетним ядром, золотом та кремнієм [133], магнетні НЧ [134], золоті НЧ з полімером [135], магнетні НЧ з квантовими точками [136], кремнійові НЧ з магнетитовими нанокристалами [137]		Полімерно-магнетні НЧ [138, 139], магнетні НЧ [134], магнетні НЧ з квантовими точками [136], кремнійові НЧ з магнетитовими нанокристалами [132, 137]	Золоті НЧ [140], НЧ з кремнійовим ядром і шаром срібла [141]	Золоті НЧ [142]
Хіміотерапія					
Радіотерапія		Кремній-функціоналізовані золоті НЧ [143]			Кремній-функціоналізовані золоті НЧ [143]
Фототермальна терапія	НЧ з магнетним ядром, золотом та кремнієм [133], золоті НЧ [144], нанографен [145]	Кремній-функціоналізовані золоті НЧ [143]	НЧ з магнетним ядром і шаром золоту [146]	Золоті наносфери [147]	Кремній-функціоналізовані золоті НЧ [143]
Генна терапія			Магнетні НЧ з вуглецевим шаром [148]		
Фотодинамічна терапія	Кремнійові НЧ [149], полімерні НЧ [150]		Магнетні НЧ з полімером [151]		

5. ВИСНОВКИ

Наночастинки мають дуже велику кількість застосувань у сучасній медицині. Деякі з них вже стали невід'ємною складовою, наприклад, діагностичних процедур. Все більше препаратів, в основі яких знаходяться наночастинки, впроваджуються до клінічної практики. Дуже багатообіцяльною галуззю біомедицини є нанотерапія. Проте розроблення нових наносистем може поставити низку нових питань. Очевидним є те, що використання багатокомпонентних наносистем стосовно організму людини може викликати доволі складні наслідки, що зобов'язує до ще більш глибоких та детальних досліджень. Ефективність наночастинок часто супроводжує висока токсичність. Оскільки результати досліджень стосовно токсичної дії наночастинок є суперечливими, особливо необхідним є подальше вивчення впливу наночастинок на окремі тканини та клітини організму людини, генетичний матеріал та імунну систему. Також, здатність наночастинок до цілеспрямованого доставляння не є однозначно успішною. У багатьох випадках системи, що відмінно функціонують *in vitro*, мають дуже низький потенціал щодо використання на рівні організму *in vivo* та мають бути вдосконалені.

Автори висловлюють подяку Kateryna Loza за допомогу в написанні огляду, а також Stefanie Kittler та Dirk Mahl за надані СЕМ-зображення.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. M. V. Yigit, A. Moore, and Z. Medarova, *Pharm. Res.*, **29**: 1180 (2012).
2. L. Dykman and N. Khlebtsov, *Chem. Soc. Rev.*, **41**: 2256 (2012).
3. S. Jain, D. G. Hirst, and J. M. O'Sullivan, *Br. J. Radiol.*, **85**: 101 (2012).
4. Y. Y. Liu, H. Miyoshi, and M. Nakamura, *Int. J. Cancer*, **120**: 2527 (2007).
5. K. K. Jain, *Bmc Medicine*, **8**: 83 (2010).
6. S. Prijic and G. Sersa, *Radiol. Oncol.*, **45**: 1 (2011).
7. S. P. Egusquiaguirre, M. Igartua, R. M. Hernandez, and J. L. Pedraz, *Clin. Transl. Oncol.*, **14**: 83 (2012).
8. L. C. Gomes-da-Silva, N. A. Fonseca, V. Moura, M. C. P. de Lima, S. Simoes, and J. N. Moreira, *Acc. Chem. Res.*, **45**: 1163 (2012).
9. M. J. Sailor and J. H. Park, *Adv. Mater.*, **24**: 3779 (2012).
10. F. M. Kievit and M. Q. Zhang, *Adv. Mater.*, **23**: H217 (2011).
11. P. Rivera Gil, D. Huehn, L. L. del Mercato, D. Sasse, and W. J. Parak, *Pharmacol. Res.*, **62**: 115 (2010).
12. M. M. Bellah, S. Christensen, and S. M. Iqbal, *J. Nanomater.*, **2012**: 21 (2012).
13. H. M. E. Azzazy, M. M. H. Mansour, and S. C. Kazmierczak, *Clinical Chemistry*, **52**: 1238 (2006).
14. Y. Hu, D. H. Fine, E. Tasciotti, A. Bouamrani, and M. Ferrari, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, **3**: 11 (2011).

15. J. York, D. Spetzler, T. Hornung, R. Ishmukhametov, J. Martin, and W. D. Frasch, *J. Bioenerg. Biomembr.*, **39**: 435 (2007).
16. B. Y. S. Kim, J. T. Rutka, and W. C. W. Chan, *N. Engl. J. Med.*, **363**: 2434 (2010).
17. P. C. Soo, Y. T. Horng, K. C. Chang, J. Y. Wang, P. R. Hsueh, C. Y. Chuang, C. C. Lu, and H. C. Lai, *Mol. Cell. Probes*, **23**: 240 (2009).
18. S. M. Han, J. H. Cho, I. H. Cho, E. H. Paek, H. B. Oh, B. S. Kim, C. Ryu, K. Lee, Y. K. Kim, and S. H. Paek, *Anal. Chim. Acta*, **587**: 1 (2007).
19. J. Kaur, K. V. Singh, R. Boro, K. R. Thampi, M. Rajee, G. C. Varshney, and C. R. Suri, *Environ. Sci. Technol.*, **41**: 5028 (2007).
20. H. H. Wang, C. H. Su, Y. J. Wu, C. A. J. Lin, C. H. Lee, J. L. Shen, W. H. Chan, W. H. Chang, and H. I. Yeh, *Int. J. Gerontol.*, **6**: 1 (2012).
21. K. K. Jain, *Clinical Chemistry*, **53**: 2002 (2007).
22. A. Agrawal, R. A. Tripp, L. J. Anderson, and S. M. Nie, *J. Virol.*, **79**: 8625 (2005).
23. H. S. Choi, W. H. Liu, F. B. Liu, K. Nasr, P. Misra, M. G. Bawendi, and J. V. Frangioni, *Nat. Nanotechnol.*, **5**: 42 (2010).
24. S. E. McNeil, *J. Leukoc. Biol.*, **78**: 585 (2005).
25. C. Corot, P. Robert, J. M. Idee, and M. Port, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **58**: 1471 (2006).
26. M. Benezra, O. Penate-Medina, P. B. Zanzonico, D. Schaer, H. Ow, A. Burns, E. DeStanchina, V. Longo, E. Herz, S. Iyer, J. Wolchok, S. M. Larson, U. Wiesner, and M. S. Bradbury, *J. Clin. Invest.*, **121**: 2768 (2011).
27. J. Y. Chen, M. X. Yang, Q. A. Zhang, E. C. Cho, C. M. Cobley, C. Kim, C. Glaus, L. H. V. Wang, M. J. Welch, and Y. N. Xia, *Adv. Funct. Mater.*, **20**: 3684 (2010).
28. T. Azzam and A. J. Domb, *Curr. Drug Delivery*, **1**: 165 (2004).
29. J. Nguyen and F. C. Szoka, *Acc. Chem. Res.*, **45**: 1153 (2012).
30. I. Nakase, H. Akita, K. Kogure, A. Graslund, U. Langel, H. Harashima, and S. Futaki, *Acc. Chem. Res.*, **45**: 1132 (2012).
31. S. Chernousova and M. Epple, *Angew. Chem. Int. Ed.* (to be published).
32. X. Guo and L. Huang, *Acc. Chem. Res.*, **45**: 971 (2012).
33. H. N. Yang, J. S. Park, D. G. Woo, S. Y. Jeon, and K. H. Park, *Biomaterials*, **33**: 8670 (2012).
34. C. Li, L. Li, and A. C. Keates, *Oncotarget*, **3**: 365 (2012).
35. M. A. Wolfert, P. R. Dash, O. Nazarova, D. Oupicky, L. W. Seymour, S. Smart, J. Strohalm, and K. Ulbrich, *Bioconjugate Chem.*, **10**: 993 (1999).
36. D. Oupicky, C. Konak, K. Ulbrich, M. A. Wolfert, and L. W. Seymour, *J. Control. Release*, **65**: 149 (2000).
37. T. S. Levchenko, W. C. Hartner, and V. P. Torchilin, *Ther. Deliv.*, **3**: 501 (2012).
38. V. Sokolova, S. Neumann, A. Kovtun, S. Chernousova, R. Heumann, and M. Epple, *J. Mater. Sci.*, **45**: 4952 (2010).
39. J. Klesing, S. Chernousova, and M. Epple, *J. Mat. Chem.*, **22**: 199 (2012).
40. D. Fischer, Y. X. Li, B. Ahlemeyer, J. Krieglstein, and T. Kissel, *Biomaterials*, **24**: 1121 (2003).
41. P. C. Patel, D. A. Giljohann, W. L. Daniel, D. Zheng, A. E. Prigodich, and C. A. Mirkin, *Bioconjugate Chem.*, **21**: 2250 (2010).
42. S. L. Sun, Y. L. Lo, H. Y. Chen, and L. F. Wang, *Langmuir*, **28**: 3542 (2012).

43. S. K. Misra, P. Moitra, B. S. Chhikara, P. Kondaiah, and S. Bhattacharya, *J. Mater. Chem.*, **22**: 7985 (2012).
44. M. Liu, B. Chen, Y. A. Xue, J. Huang, L. M. Zhang, S. W. Huang, Q. W. Li, and Z. J. Zhang, *Bioconjugate Chem.*, **22**: 2237 (2011).
45. P. W. Lee, S. H. Hsu, J. S. Tsai, F. R. Chen, P. J. Huang, C. J. Ke, Z. X. Liao, C. W. Hsiao, H. J. Lin, and H. W. Sung, *Biomaterials*, **31**: 2425 (2010).
46. F. Scherer, M. Anton, U. Schillinger, J. Henkel, C. Bergemann, A. Kruger, B. Gansbacher, and C. Plank, *Gene Ther.*, **9**: 102 (2002).
47. V. Sokolova, O. Prymak, W. Meyer-Zaika, H. Cölfen, H. Rehage, A. Shukla, and M. Epple, *Mat.-Wiss. u. Werkstofftech.*, **37**: 441 (2006).
48. V. V. Sokolova, I. Radtke, R. Heumann, and M. Epple, *Biomaterials*, **27**: 3147 (2006).
49. V. Geromel, A. Cao, D. Briane, J. Vassy, A. Rotig, P. Rustin, R. Coudert, J. P. Rigaut, A. Munnich, and E. Taillandier, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.*, **11**: 175 (2001).
50. A. Flierl, C. Jackson, B. Cottrell, D. Murdock, P. Seibel, and D. C. Wallace, *Molec. Ther.*, **7**: 550 (2003).
51. T. Nakamura, H. Akita, Y. Yamada, H. Hatakeyama, and H. Harashima, *Acc. Chem. Res.*, **45**: 1113 (2012).
52. E. G. Fathabadi, A. N. Shelling, and R. Al-Kassas, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **9**: 743 (2012).
53. J. B. Lee, K. X. Zhang, Y. Y. C. Tam, Y. K. Tam, N. M. Belliveau, V. Y. C. Sung, P. J. C. Lin, E. LeBlanc, M. A. Ciufolini, P. S. Rennie, and P. R. Cullis, *Int. J. Cancer*, **131**: E781 (2012).
54. P. F. Liu, L. B. Qin, Q. Wang, Y. Sun, M. J. Zhu, M. Shen, and Y. R. Duan, *Biomaterials*, **33**: 6739 (2012).
55. P. Kesharwani, V. Gajbhiye, and N. K. Jain, *Biomaterials*, **33**: 7138 (2012).
56. M. Rothdiener, D. Muller, P. G. Castro, A. Scholz, M. Schwemmlin, G. Fey, O. Heidenreich, and R. E. Kontermann, *J. Control. Release*, **144**: 251 (2010).
57. M. S. Huh, S. Y. Lee, S. Park, S. Lee, H. Chung, S. Lee, Y. Choi, Y. K. Oh, J. H. Park, S. Y. Jeong, K. Choi, K. Kim, and I. C. Kwon, *J. Control. Release*, **144**: 134 (2010).
58. M. Oishi, J. Nakaogami, T. Ishii, and Y. Nagasaki, *Chem. Lett.*, **35**: 1046 (2006).
59. S. D. Li, S. Chono, and L. Huang, *J. Control. Release*, **126**: 77 (2008).
60. D. L. Kirkpatrick, M. Weiss, A. Naumov, G. Bartholomeusz, R. B. Weisman, and O. Gliko, *Materials*, **5**: 278 (2012).
61. X. C. Peng, J. Chen, T. Cheng, S. Zhao, J. J. Ji, H. Y. Hu, and X. L. Zhang, *Mater. Lett.*, **81**: 102 (2012).
62. Z. X. Li, J. C. Barnes, A. Bosoy, J. F. Stoddart, and J. I. Zink, *Chem. Soc. Rev.*, **41**: 2590 (2012).
63. V. Sokolova, A. Kovtun, O. Prymak, W. Meyer-Zaika, E. A. Kubareva, E. A. Romanova, T. S. Oretskaya, R. Heumann, and M. Epple, *J. Mater. Chem.*, **17**: 721 (2007).
64. L. Zhang, F. X. Gu, J. M. Chan, A. Z. Wang, R. S. Langer, and O. C. Farokhzad, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **83**: 761 (2008).
65. S. M. Moghimi and J. Szebeni, *Prog. Lipid Res.*, **42**: 463 (2003).
66. V. P. Torchilin, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **4**: 145 (2005).
67. H. I. Chang and M. K. Yeh, *Int. J. Nanomed.*, **7**: 49 (2012).

68. K. Park, I. C. Kwon, and K. Park, *React. Funct. Polym.*, **71**: 280 (2011).
69. S. K. Libutti, G. F. Paciotti, A. A. Byrnes, H. R. Alexander, W. E. Gannon, M. Walker, G. D. Seidel, N. Yuldasheva, and L. Tamarkin, *Clin. Cancer Res.*, **16**: 6139 (2010).
70. R. Ackroyd, C. Kelty, N. Brown, and M. Reed, *Photochem. Photobiol.*, **74**: 656 (2001).
71. I. J. MacDonald and T. J. Dougherty, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **5**: 105 (2001).
72. R. Bardhan, W. X. Chen, M. Bartels, C. Perez-Torres, M. F. Botero, R. W. McAninch, A. Contreras, R. Schiff, R. G. Pautler, N. J. Halas, and A. Joshi, *Nano Lett.*, **10**: 4920 (2010).
73. J. Schwiertz, A. Wiehe, S. Graefe, B. Gitter, and M. Epple, *Biomaterials*, **30**: 3324 (2009).
74. J. Klesing, A. Wiehe, B. Gitter, S. Grafe, and M. Epple, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **21**: 887 (2010).
75. L. R. Hirsch, R. J. Stafford, J. A. Bankson, S. R. Sershen, B. Rivera, R. E. Price, J. D. Hazle, N. J. Halas, and J. L. West, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **100**: 13549 (2003).
76. L. B. Carpin, L. R. Bickford, G. Agollah, T.-K. Yu, R. Schiff, Y. Li, and R. A. Drezek, *Breast Cancer Res. Treat.*, **125**: 27 (2011).
77. L. Maggiorella, G. Barouch, C. Devaux, A. Pottier, E. Deutsch, J. Bourhis, E. Borghi, and L. Levy, *Future Oncol.*, **8**: 1167 (2012).
78. Q. He, A. R. Mitchell, S. L. Johnson, C. Wagner-Bartak, T. Morcol, and S. J. D. Bell, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **7**: 899 (2000).
79. R. Klippstein and D. Pozo, *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.*, **6**: 523 (2010).
80. V. Sokolova, T. Knuschke, A. Kovtun, J. Buer, M. Epple, and A. M. Westendorf, *Biomaterials*, **31**: 5627 (2010).
81. L. A. DeLouise, *J. Invest. Dermatol.*, **132**: 964 (2012).
82. S. Hansen and C. M. Lehr, *Microbiol Biotechnol.*, **5**: 156 (2012).
83. B. Mahe, A. Vogt, C. Liard, D. Duffy, V. Abadie, O. Bonduelle, A. Boissonnas, W. Sterry, B. Verrier, U. Blume-Peytavi, and B. Combadiere, *J. Invest. Dermatol.*, **129**: 1156 (2009).
84. D. Mishra, P. K. Mishra, V. Dubey, M. Nahar, S. Dabadghao, and N. K. Jain, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **33**: 424 (2008).
85. D. Papakostas, F. Rancan, W. Sterry, U. Blume-Peytavi, and A. Vogt, *Arch. Dermatol. Res.*, **303**: 533 (2011).
86. T. W. Prow, J. E. Grice, L. L. Lin, R. Faye, M. Butler, W. Becker, E. M. T. Wurm, C. Yoong, T. A. Robertson, H. P. Soyer, and M. S. Roberts, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **63**: 470 (2011).
87. J. Lekki, Z. Stachura, W. Dabros, J. Stachura, F. Menzel, T. Reinert, T. Butz, J. Pallon, E. Gontier, M. D. Ynsa, P. Moretto, Z. Kertesz, Z. Szikszai, and A. Z. Kiss, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B*, **260**: 174 (2007).
88. C. Ulrich, A. Degen, M. J. Patel, and E. Stockfleth, *Nephrol. Dial. Transplantat.*, **23**: 2712 (2008).
89. D. D. Verma, S. Verma, K. J. McElwee, P. Freyschmidt-Paul, R. Hoffman, and A. Fahr, *Eur. J. Dermatol.*, **14**: 332 (2004).
90. H. Tsujimoto, K. Hara, Y. Tsukada, C. C. Huang, Y. Kawashima, M. Arakaki, H. Okayasu, H. Miniura, and N. Miwa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**: 4771 (2007).

91. A. Saraswat, R. Agarwal, O. P. Katare, I. Kaur, and B. Kumar, *J. Dermatolog. Treat.*, **18**: 40 (2007).
92. M. F. M. Ali, M. Salah, M. Rafea, and N. Saleh, *Med. Sci. Monit.*, **14**: PI66 (2008).
93. C. M. Keck and K. Schwabe, *J. Biomed. Nanotechnol.*, **5**: 428 (2009).
94. J. Zhang and E. Smith, *J. Pharm. Sci.*, **100**: 896 (2010).
95. F. Rancan, D. Papakostas, S. Hadam, S. Hackbarth, T. Delair, C. Primard, B. Verrier, W. Sterry, U. Blume-Peytavi, and A. Vogt, *Pharm. Res.*, **26**: 2027 (2009).
96. V. Jenning, A. Gysler, M. Schafer-Korting, and S. H. Gohla, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **49**: 211 (2000).
97. V. B. Patel, A. Misra, and Y. S. Marfatia, *Pharm. Dev. Technol.*, **5**: 455 (2000).
98. J. W. Wiechers and N. Musee, *J. Biomed. Nanotechnol.*, **6**: 408 (2010).
99. P. L. Drake and K. J. Hazelwood, *Ann. Occup. Hyg.*, **49**: 575 (2005).
100. D. W. Brett, *Ostomy Wound Manage.*, **52**: 34 (2006).
101. N. R. Panyala, E. M. Pena-Mendez, and J. Havel, *J. Appl. Biomed.*, **6**: 117 (2008).
102. S. M. Hussain, L. K. Braydich-Stolle, A. M. Schrand, R. C. Murdock, K. O. Yu, D. M. Mattie, J. J. Schlager, and M. Terrones, *Adv. Mater.*, **21**: 1549 (2009).
103. V. K. Sharma, R. A. Yngard, and Y. Lin, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **145**: 83 (2009).
104. S. W. P. Wijnhoven, W. J. G. M. Peijnenburg, C. A. Herberts, W. I. Hagens, A. G. Oomen, E. H. W. Heugens, B. Roszek, J. Bisschops, I. Gosens, D. van de Meent, S. Dekkers, W. H. D. Jong, M. van Zijverden, A. J. A. M. Sips, and R. E. Geertsma, *Nanotoxicology*, **3**: 109 (2009).
105. H. Cao and X. Liu, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, **2**: 670 (2010).
106. K. Chaloupka, Y. Malam, and A. M. Seifalian, *Trends Biotechnol.*, **28**: 580 (2010).
107. N. Duran, P. D. Marcato, R. De Conti, O. L. Alves, F. T. M. Costa, and M. Brocchi, *J. Braz. Chem. Soc.*, **21**: 949 (2010).
108. R. Landsiedel, L. Ma-Hock, A. Kroll, D. Hahn, J. Schnekenburger, K. Wiench, and W. Wohlleben, *Adv. Mater.*, **22**: 2601 (2010).
109. C. Marambio-Jones and E. M. V. Hoek, *J. Nanopart. Res.*, **12**: 1531 (2010).
110. B. Nowack, *Science*, **330**: 1054 (2010).
111. M. E. Quadros and L. C. Marr, *J. Air Waste Manage. Assoc.*, **60**: 770 (2010).
112. T. M. Tolaymat, A. M. El Badawy, A. Genaidy, K. G. Scheckel, T. P. Luxton, and M. T. Suidan, *Sci. Total Environ.*, **408**: 999 (2010).
113. M. De Kwaadsteniet, M. Botes, and T. E. Cloete, *Nano*, **6**: 395 (2011).
114. F. Gottschalk and B. Nowack, *J. Environ. Monit.*, **13**: 1145 (2011).
115. S. J. Guo and E. K. Wang, *Acc. Chem. Res.*, **44**: 491 (2011).
116. B. Nowack, H. F. Krug, and M. Height, *Environ. Sci. Technol.*, **45**: 1177 (2011).
117. M. Veerapandian and K. Yun, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **90**: 1655 (2011).
118. B. S. Atiyeh, M. Costagliola, S. N. Hayek, and S. A. Dibo, *Burns*, **33**: 139 (2007).
119. J. Jain, S. Arora, J. M. Rajwade, P. Omay, S. Khandelwal, and K. M. Paknikar, *Mol. Pharm.*, **6**: 1388 (2009).
120. F. Furno, K. S. Morley, B. Wong, B. L. Sharp, P. L. Arnold, S. M. Howdle, R. Bayston, P. D. Brown, P. D. Winship, and H. J. Reid, *J. Antimicrob.*

- Chemother.*, **54**: 1019 (2004).
121. D. M. Eby, H. R. Luckarift, and G. R. Johnson, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **1**: 1553 (2009).
 122. A. Agarwal, T. L. Weis, M. J. Schurr, N. G. Faith, C. J. Czuprynski, J. F. McAnulty, C. J. Murphy, and N. L. Abbott, *Biomaterials*, **31**: 680 (2010).
 123. J. Fichtner, E. Guresir, V. Seifert, and A. Raabe, *J. Neurosurg.*, **112**: 840 (2010).
 124. M. I. Sriram, S. B. M. Kanth, K. Kalishwaralal, and S. Gurunathan, *Int. J. Nanomedicine*, **5**: 753 (2010).
 125. J. L. Elechiguerra, J. L. Burt, J. R. Morones, A. Camacho-Bragado, X. Gao, H. H. Lara, and M. J. Yacaman, *J. Nanobiotechnology*, **3**: 6 (2005).
 126. S. Galdiero, A. Falanga, M. Vitiello, M. Cantisani, V. Marra, and M. Galdiero, *Molecules*, **16**: 8894 (2011).
 127. H. H. Lara, E. N. Garza-Trevino, L. Ixtepan-Turrent, and D. K. Singh, *J. Nanobiotechnol.*, **9**: 8 (2011).
 128. J. R. McCarthy, F. A. Jaffer, and R. Weissleder, *Small*, **2**: 983 (2006).
 129. L. S. Wang, M. C. Chuang, and J. A. A. Ho, *Int. J. Nanomed.*, **7**: 4679 (2012).
 130. J. V. Jokerst and S. S. Gambhir, *Acc. Chem. Res.*, **44**: 1050 (2011).
 131. C. G. Hadjipanayis, R. Machaidze, M. Kaluzova, L. Y. Wang, A. J. Schuette, H. W. Chen, X. Y. Wu, and H. Mao, *Cancer Res.*, **70**: 6303 (2010).
 132. M. Liong, J. Lu, M. Kovichich, T. Xia, S. G. Ruehm, A. E. Nel, F. Tamanoi, and J. I. Zink, *ACS Nano*, **2**: 889 (2008).
 133. M. Ma, H. R. Chen, Y. Chen, X. Wang, F. Chen, X. Z. Cui, and J. L. Shi, *Biomaterials*, **33**: 989 (2012).
 134. S. Santra, C. Kaittanis, J. Grimm, and J. M. Perez, *Small*, **5**: 1862 (2009).
 135. W. T. Wu, T. Zhou, A. Berliner, P. Banerjee, and S. Q. Zhou, *Chem. Mater.*, **22**: 1966 (2010).
 136. R. N. Mitra, M. Doshi, X. L. Zhang, J. C. Tyus, N. Bengtsson, S. Fletcher, B. D. G. Page, J. Turkson, A. J. Gesquiere, P. T. Gunning, G. A. Walter, and S. Santra, *Biomaterials*, **33**: 1500 (2012).
 137. J. E. Lee, N. Lee, H. Kim, J. Kim, S. H. Choi, J. H. Kim, T. Kim, I. C. Song, S. P. Park, W. K. Moon, and T. Hyeon, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**: 552 (2009).
 138. H. Xu, L. Cheng, C. Wang, X. Ma, Y. Li, and Z. Liu, *Biomaterials*, **32**: 9364 (2011).
 139. X. Q. Yang, J. J. Grailer, I. J. Rowland, A. Javadi, S. A. Hurley, V. Z. Matson, D. A. Steeber, and S. Q. Gong, *ACS Nano*, **4**: 6805 (2010).
 140. G. D. Moon, S. W. Choi, X. Cai, W. Y. Li, E. C. Cho, U. Jeong, L. V. Wang, and Y. N. Xia, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**: 4762 (2011).
 141. K. Homan, J. Shah, S. Gomez, H. Gensler, A. Karpouk, L. Brannon-Peppas, and S. Emelianov, *J. Biomed. Opt.*, **15**: 9 (2010).
 142. D. Kim, Y. Y. Jeong, and S. Jon, *ACS Nano*, **4**: 3689 (2010).
 143. P. Huang, L. Bao, C. L. Zhang, J. Lin, T. Luo, D. P. Yang, M. He, Z. M. Li, G. Gao, B. Gao, S. Fu, and D. X. Cui, *Biomaterials*, **32**: 9796 (2011).
 144. X. Wu, T. Ming, X. Wang, P. N. Wang, J. F. Wang, and J. Y. Chen, *ACS Nano*, **4**: 113 (2009).
 145. K. Yang, S. A. Zhang, G. X. Zhang, X. M. Sun, S. T. Lee, and Z. A. Liu, *Nano Lett.*, **10**: 3318 (2010).
 146. M. P. Melancon, A. Elliott, X. Ji, A. Shetty, Z. Yang, M. Tian, B. Taylor, R. J. Stafford, and C. Li, *Invest. Radiol.*, **46**: 132 (2011).

147. W. Lu, M. P. Melancon, C. Y. Xiong, Q. Huang, A. Elliott, S. L. Song, R. Zhang, L. G. Flores, J. G. Gelovani, L. H. V. Wang, G. Ku, R. J. Stafford, and C. Li, *Cancer Res.*, **71**: 6116 (2011).
148. J. K. Park, J. Jung, P. Subramaniam, B. P. Shah, C. Kim, J. K. Lee, J. H. Cho, C. Lee, and K. B. Lee, *Small*, **7**: 1647 (2011).
149. K. Hayashi, M. Nakamura, H. Miki, S. Ozaki, M. Abe, T. Matsumoto, and K. Ishimura, *Adv. Function. Mater.*, **22**: 3539 (2012).
150. A. Gupta, S. Y. Wang, P. Pera, K. V. R. Rao, N. Patel, T. Y. Ohulchansky, J. Missert, J. Morgan, Y. E. Koo-Lee, R. Kopelman, and R. K. Pandey, *Nano-med. Nanotechnol. Biol. Med.*, **8**: 941 (2012).
151. D. J. Lee, G. Y. Park, K. T. Oh, N. M. Oh, D. S. Kwag, Y. S. Youn, Y. T. Oh, J. W. Park, and E. S. Lee, *Int. J. Pharm.*, **434**: 257 (2012).