

В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна

НАНОТЕХНОЛОГІЇ В ОНКОЛОГІЇ: ВІД ТЕОРІЇ ДО МОЛЕКУЛЯРНОЇ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ТА КЕРОВАНОЇ ТЕРАПІЇ

Ключові слова: нанотехнологія,
рання діагностика,
фотодинамічна терапія раку,
системи доставки лікарських
засобів, моніторинг лікування.

Резюме. У статті узагальнені результати досліджень відносно застосування нанотехнологій у лікуванні хворих зі злоякісними пухлинами. Препарати, які отримують за допомогою нанотехнологій, можуть вирішити багато проблем, з якими стикаються традиційні методи лікування (хімотерапія, хірургічне втручання, опромінення). Молекули із заздалегідь заданими властивостями мають вищу ефективність та нижчу токсичність порівняно зі звичайними аналогами. Завдяки можливості ранньої діагностики, специфічної доставки лікарських засобів у пухлини в достатній для терапевтичного ефекту їх концентрації, можливості моніторингу лікування, створюються умови для досягнення його вищої ефективності.

ВСТУП

Те, що злоякісні пухлини залишаються однією з найскладніших медико-біологічних проблем, не викликає сумніву. Позитивний результат терапії онкологічних хворих залежить від ранньої діагностики та проведення вчасного медикаментозного або хірургічного втручання. Однак у більшості випадків не лише трансформація нормальної клітини в злоякісну, але й формування пухлинного вогнища залишається невизначеним аж до клінічного прояву хвороби [1]. Тому актуальною проблемою в усьому світі є пошук нових методів ранньої діагностики пухлин та створення медикаментозних засобів, які мають вибіркову дію на злоякісні клітини. Великі сподівання у досягненні зазначеної мети покладають на стрімкий розвиток нанотехнологій [1–3].

Сьогодні в спеціалізованій літературі різних галузей наукової діяльності все частіше зустрічаються терміни поновлені префіксом *нано*, що походять від грецького слова та перекладається як *карликовий* або *мініатюрний*. Але, що ж власне означає це таємниче *нано* — з фізичної точки зору? Виявляється, нічого особливого: просто префікс для визначення в системі виміру довжини однієї мільярдної частини метра. Нанометр є квінтесенцією малості. Наприклад, ця відстань дорівнює 10 діаметрам атома водню, 6 діаметрам атома вуглецю; така відома молекула як ацетилсаліцилова кислота має розмір 1 нм, ширина спіралі ДНК — 2,5 нм, діаметр еритроцита сягає 7000 нм. Тобто розмір атома на сьогодні є фундаментальною межею розміру структури. Фактично він визначає розмір найменших природних структур і встановлює межу мініатюризації. Щоб створити щось менше, потрібно буде діяти на атомні ядра. При цьому уже один хімічний елемент може перетворюватися в інший. Нанометр — саме та відстань, яка відкриває перед ученими надмалий світ для надвеликого поля досліджень та відповідних

сподівань, перш за все в діагностиці та лікуванні при різноманітних захворюваннях [3, 4].

У сучасній науковій літературі досить часто згадується американський фізик Р. Фейнман, який уперше у 1959 р. висловив думку про концептуальні засади маніпулювання окремими атомами [5]. Однак термін «нанотехнологія» був запропонований у 1974 р. японським дослідником Norio Taniguchi для посилення можливості конструювання матеріалів на рівні нанометрів. Однак реальна революція в науці почалася в 1981 р. з винаходом сканувального тунельного мікроскопа, який дозволяє дослідникам бачити речовини у масштабах окремих атомів [6]. Автори цього винаходу Генріх Форер та Герд Біннінг з дослідницької лабораторії ІВМ у Цюріху були удостоєні Нобелівської премії в галузі фізики за 1986 р. Варто зазначити, що сама природа мільярди років створює унікальні наноструктури та їх компоненти. Вважається, що 3,5 млрд років тому виникли перші живі клітини. Клітини містять наномасштабні біомашини, які маніпулюють генетичним матеріалом і володіють унікальним методом вироблення та збереження енергії. В історичному аспекті згадується про кубок Лікурта. У технологічному процесі його виготовлення (IV ст. н. е.) були застосовані знання про маніпулювання окремими атомами. Узагальнюючи вступну частину, варто зазначити, що у визначення поняття «сучасні нанотехнології» вкладають сукупність способів та засобів спрямованої зборки чи синтезу атомів чи матеріалів у межах від одного до сотень нанометрів, які підвладні фізичному та хімічному контролю, а їх властивості здатні до формування більших структур. Отже, якщо до виникнення фундаментальних знань про нанооб'єкти людство інтуїтивно намагалося маніпулювати та використовувати матеріальний світ у первозданній (атомарній) формі, то тепер за допомогою потужних важелів квантового біо-інфо-інжинірингу впевнено конструює абсолютно нову реальність.

На сьогодні нанотехнології є найдинамічнішим проектом у галузі науки та медицини [7]. Безглуздо відмовлятися від технологій, які обіцяють діагностувати, попереджувати, а по мірі необхідності — лікувати хворих на рак ще до його клінічного прояву [1, 3, 8]. Адже людина віками шукає чарівне зілля або магічну кулю, щоб позбутися пухлинної хвороби. На жаль, видатні успіхи фундаментальних наук в області біології раку, хімії, фармакології протягом останніх десятиріч не привели до бажаних успіхів у клінічній онкології. Перш за все це відноситься до вибіркості накопичення, а відповідно і до специфічності дії відомих цитостатиків. Без сумніву, вражає той факт, що всього лише 1 : 10 000—1 : 100 000 частина дози препарату, введеного внутрішньоочеревинно, навіть на основі таких сучасних векторів як моноклональні антитіла, досягає бажаної цілі [3, 9]. Нанотехнології теоретично дозволяють доставляти лікарські засоби безпосередньо до невеликого клону злоякісних клітин [3, 11, 12]. Це ж відноситься і до контрастних агентів візуалізації [10, 13].

Більшість сучасних дослідників вірять, що нанотехнологія може стати гігантським кроком людини до зазначеної мети і тому енергійно шукають засоби і методи, які змусять наночастини працювати в інтересах людини. Людство вже не раз переконувалося, що фантастичні ідеї часто та швидко стають реальністю. У минулі роки науковці вивчили та розробили різноманітні технології виготовлення наноструктур. На нинішньому етапі активно досліджують їх різноманітні властивості та перспективи потенційного практичного застосування [7, 8]. Якщо в попередні десятиліття з метою вивчення властивостей окремих матеріалів фахівці спеціалізувалися у вузьких напрямках наукової діяльності, то з виникненням нанотехнологій вони почали стрімко інтегруватися. За останні 5 років сформувалася мультидисциплінарна наука з чітко визначеними завданнями. Для вирішення сучасних задач нанотехнології дослідники все частіше користуються досягненнями фізики конденсованого стану, матеріалознавства, хімії та медицини. Адже наносвіт є унікальним явищем у царині окремих атомів та молекул, де панують закони квантової механіки біології, які забезпечують колективну поведінку трильйонів атомів і визначають об'ємні та функціональні властивості будівельних блоків різноманітної матерії. Подібно до скульптора фахівці відсікають або додають об'ємний матеріал до поверхні, завдяки якому вони стають здатними переміщатися з місця на місце або створювати зображення окремих молекул. Нові знаряддя маніпулятори, які будуть здатні керувати окремими атомами та молекулами і спостерігати за їх поведінкою в біологічній системі, наблизять практичну еру нанотехнологій в онкології [1—3, 10, 12]. Ці технології не матимуть обмежень, які є у сучасній молекулярній діагностиці та терапії, тому вони все-

ляють великі сподівання на реальний перехід до персоналізованої медицини. Однак не заперечуючи існуючого оптимізму щодо швидкого впровадження нанотехнологій у клінічну практику, варто зазначити, що багато складних задач ще чекають свого рішення. Завдяки існуючому прогресу в цій галузі науки в найближчий час слід очікувати прорив у застосуванні наноматеріалів, у першу чергу для візуалізації патологічного процесу та векторної корекції фармакокінетики та фармакодинаміки протипухлинних препаратів [3, 4].

За декілька минулих десятиліть завдяки магнітному резонансу та комп'ютерній томографії візуалізація стала «королевою» у визначенні локалізації злоякісних пухлин. Однак нанотехнології обіцяють стягнути клітинного та молекулярного рівнів візуалізації, що дозволить інтегрувати індивідуальність організму пацієнта зі специфічним молекулярним профілем та анатомічними особливостями злоякісної пухлини [13]. Розвиток молекулярної візуалізації у майбутньому дозволить також виявляти порушені молекулярні ланки в патогенетичному ланцюзі розвитку хвороби. Так, наприклад, у серійному виробництві знаходяться наночастинки селеніту кадмію, які використовуються як мітка квантовими точками білків та нуклеїнових кислот [14, 15]. Після додавання мітки до досліджуваного зразка в ультрафіолетовому освітленні на характерній довжині хвилі випромінюється флуоресцентне світіння, що дозволяє визначати конформаційне положення білка. Квантові точки складаються з кількох сотень атомів та випромінюють світло різної довжини хвилі, залежно від вмісту іонів та їх розмірів. Хімічні реакції дозволяють зв'язати іони кадмію (фіолетові) та іони селеніту (зелені) з органічними молекулами. Органічні молекули не дають кристалам злипатися і забезпечують специфічність зв'язування квантових точок. Квантові точки — сильно збільшені індикатори, які складаються із напівпровідникових нанокристалів певних розмірів. Точний розмір квантової точки можна визначити за кольором, який вона випромінює після освітлення. Шляхом фіксування квантових точок різного розміру на біологічних молекулах пухлинної клітини одночасно можна прослідкувати не лише її локальну поведінку, але й шлях і місце метастатичного розповсюдження [16].

З метою кращої візуалізації трансформованих клітин та мікрометастазів до 1 см на нинішньому етапі активно впроваджується використання колоїдного золота [17, 18] та феромагнітних наночастинок [19, 20] для підсилення ЯМР-зображення. Підсилюючи ЯМР-сигнал, уже сьогодні можна виявляти пухлину при кількості в ній 100 тис. клітин, тоді як стандартні методи дозволяють виявити не менше 1 млрд клітин.

Інформація про стан біомаркерних молекул дозволить відслідковувати не лише специфічність та

стадійність розвитку онкологічного процесу, а й проводити моніторинг розповсюдженості процесу, можливого рецидиву захворювання, а також оцінювати ефективність протоколів медикаментозного лікування онкологічних хворих [1]. Зазначене свідчить про те, що інтерес клінічних онкологів до можливостей нанотехнології дозволить не тільки підвищити їх знання про перебіг патогенетичних процесів, але й ініціює науковців до створення мультимодальних наночастинок, які дозволятимуть оптимізувати алгоритми візуалізації пухлин та наблизять шлях до індивідуалізації молекулярної терапії раку [1, 3].

Стрімкий розвиток нанотехнологій, який збагачується завдяки подальшому розширенню фундаментальних досліджень, відкриває перспективу якісно нового рівня терапії онкологічних хворих. Можна стверджувати, що протягом останнього часу медикаментозна терапія знаходиться на стадії свого нового народження.

Проблема створення нових протипухлинних засобів є однією із найбільш актуальних у сучасній онкології. Відсутність вибіркової дії відомих препаратів, а також висока загальна токсичність обумовлює як подальший пошук нових сполук, так і удосконалення лікарських форм існуючих засобів з метою підвищення їх селективності та безпечності [3]. Сучасні нанотехнології дозволять вирішити не лише це завдання, але й досягти багатовекторності в механізмі протипухлинної дії наноконструкцій [21]. Дослідники, які залучені до розробки препаратів, уже давно зрозуміли, що цілеспрямована доставка активних агентів є фундаментальною частиною у розробці препаратів. Широкий ряд систем доставки препарату в ідеалі має вдосконалити його стабільність та терапевтичну концентрацію в тканині-мішені, а також кервану абсорбцію і вплив на молекулярну мішень [22]. У більшості випадків при розробці таких наноконструкцій включають складові, які вже самі по собі є відомими засобами фармакокорекції або прямої цитостатичної дії. [2, 8, 22]. У деяких випадках композиційна перебудова відомих препаратів за участю тих чи інших наночастинок може вдосконалити їх цілеспрямоване накопичення при пероральному шляху введення [23]. Включення наночастинок із заданими властивостями може забезпечити захист, з одного боку, слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, а з іншого — самих препаратів від деградації у місцях жорстких рівнів рН. Модифікація поверхні наночастинок дозволяє ковалентно чи нековалентно зв'язувати широкий спектр різноманітних сполук [8, 22]. Це важливо у випадку приєднання гідрофобних векторів з метою запобігання захвату активних агентів клітинами ретикулоендотеліальної системи. При модулюванні нових лікарських форм протипухлинних засобів можуть застосовуватися наносистеми для пасивного чи активного накопичення [8]. Так, наприклад, тенденція нано-

систем специфічно локалізуватися у клітинах ретикулоендотеліальної системи представляє чудову можливість для пасивного накопичення активних агентів при необхідності впливу на первинні чи вторинні пухлини печінки та селезінки [24, 25]. У якості активних наносистем для спрямованого впливу успішно можуть бути застосовані фолати [26, 27], а також моноклональні антитіла до поверхневих білків пухлинних клітин та/або інтегринів [2, 22, 28]. Такі активні наносистеми дозволяють композиту вступати в реакцію з молекулами як на поверхні клітини, так і на рівні внутрішньоклітинних каскадів передачі сигналів, приймати участь у регуляції порушених сигнальних шляхів [22]. Ряд нанорозмірних систем транспорту лікарських засобів уже проходять перші клінічні випробування [29–31]. До найбільш досліджених об'єктів слід віднести міцели, вуглецеві нанотрубки, дендромери, ліпосоми. Особливу увагу на сьогодні привертають дві останні позиції.

Дендромери — це сферичні молекули з великою площею внутрішньої поверхні та здатністю послідовно розгалужуватися зсередини назовні. Послідовність синтезу дендромеру дозволяє отримувати їх із рядом різних за розміром порожнин, які ідеально підходять для включення у них лікарських та векторних агентів. Сьогодні активно ведуться роботи, спрямовані на синтез дендромерів, які самостійно вивільнятимуть свій вміст лише за присутності відповідних пускових молекул у тканинах та органах, які потребують лікувального впливу [32, 33].

Ліпосоми — це сферичні штучні одно- або багатопарові везикули, які можуть продукуватися з природних нетоксичних фосфоліпідів і холестеролу. Їх діаметр може сягати від 50 до 250 нм, що дозволяє інкапсулювати в них необхідні активні агенти [34]. Завдяки своїй природній спорідненості з ліпідними компонентами плазматичної мембрани клітини вони можуть безперешкодно переносити активні агенти до мішені їх дії та пасивно акумулюватися в пухлинній тканині [35]. Для посилення їх стабільності, лабільності або корекції термочутливості вони можуть бути модифіковані додатковими полікатіонними амофільними та ліпофільними молекулами, що дозволяє максимально концентрувати протипухлинний препарат у клітині із одночасним збереженням його активності [36]. Ліпосомальна форма доксорубіцину — перше покоління лікарської форми препарату на основі нанотехнологій, що позитивно себе зарекомендувала при лікуванні хворих на саркому Капоші, рак молочної залози, яєчника, інших локалізацій [37, 38].

Однак мало забезпечити «систему безпеки» протипухлинного агента. Куди більше значимою є система його доставки, депонування та програмованого вивільнення в ділянці конгломерату пухлинних клітин. Сама природа на багатьох прикладах чудово ілюструє безальтернативність магнітокерваними системам — феромагнетикам [39, 40]. Останнім ча-

сом у якості перспективної мішені впливу розглядають ендогенне залізо, оскільки воно як активний та незамінний мікроелемент приймає активну участь у підтримці життєдіяльності організму [41]. Важлива роль заліза в процесах росту та поділу клітин пов'язана перш за все з тим, що залізовмісні ферменти задіяні в енергетичні процеси, метаболізм, дихання, транспорт, синтез ДНК, а також у процеси апоптозу та некрозу [42]. Ступінь чутливості клітин до різноманітних факторів впливу в значній мірі пов'язана з активністю залізовмісних ферментів. У літературі достатньо широко висвітлені дані щодо про- та антиканцерогенних властивостей ендогенного заліза. В нашому огляді даних літератури «Роль ендогенного заліза в чутливості опухолі до протипухолевої терапії» детально розкрито природу та механізми модифікуючої дії цитостатиків з допомогою ендогенного заліза [43]. Однак щодо штучних феромагнетиків як потенційних векторних систем та засобів фармакокорекції протипухлинної терапії сучасних даних бракує. Залізо в тій чи іншій формі як фактор лікувального впливу з меншим або кращим успіхом використовується із доісторичних часів [44]. Але фундаментальне підґрунтя для його перспективного застосування активно формується лише останнім часом. Однією з найперспективніших форм заліза на сьогодні вважають феромагнітні рідини, які містять наночастинки оксиду заліза (Fe_3O_4 або $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) із розмірами в діапазоні величин від 15 до 75 нм [45]. В умовах сучасної системи стабілізації вони можуть зберігати свої характеристики, зокрема необхідну плинність та магнітні властивості, протягом 2–5 років [46]. Останнім часом розроблені десятки хімічних способів отримання феромагнетиків. Однак вони мають ряд недоліків щодо стандартів відповідності їх чистоти. Найбільш ефективним та економічно доцільним є метод квантово-променевої технології отримання феромагнетиків, розроблений в Інституті електрозварювання ім. Є.О. Патона. Нами спільно з авторами електропроменевої технології (керівник — академік Б.О. Мовчан) розроблена технологія переведення наночастинок у колоїдний стан, який дозволяє використовувати феромагнетик для подальшого створення наноконструкції в комплексі з протипухлинним агентом та ліпосомами [47]. Наноконструкція, створений за такою технологією, включає ряд складових (адаптер, вектор та активний протипухлинний агент, які в певній мірі можна умовно порівняти з багатоступеневою космічною ракетою), що дозволять концентрувати та пролонгувати протипухлинний ефект. При цьому обов'язковою умовою має бути наявність магнітного поля для концентрації композиції в заданих параметрах. Проведені нами експериментальні дослідження в системі *in vivo* засвідчують про чітку перевагу такого підходу щодо вибіркової дії протипухлинного препарату [48]. Використання магнітного поля як додаткового фактору впливу вимагає по-

дальших фундаментальних досліджень його власного ефекту. Дані літератури та власні дослідження свідчать про багатогранність проявів реакцій живих систем на вплив магнітного поля [49]. До питань, які варто з'ясувати для подальшого поступу, слід віднести вибір джерела магнітного поля (постійне, перемінне, імпульсне, комбіноване), параметри його експозиції, взаємодію з ключовими металовмісними білками та ферментами, вплив на зміну фармакологічної активності протипухлинного агента та ін.

Враховуючи значний комплекс факторів впливу в процесі керованої фармакокінетики наноконструкції, є всі підстави сподіватися, що для досягнення ефекту може бути сполучений широкий спектр механізмів протипухлинної дії: від антисигнальних до гіпертермії [3, 21, 22]. З використанням багатоступневих наноконструкцій та їх електромагнітного супроводу з'являється реальна можливість у системі *in vivo* модулювати фармакокінетичні процеси в пухлинній тканині. Найважливішою складовою у цьому процесі є можливість додатково створювати рівномірний та керований гіпертермічний ефект за допомогою зовнішнього магнітного поля [49]. Синергізм протипухлинного ефекту досягається як за рахунок цитостатичної дії температури, так і завдяки додатковому й прискореному виходу протипухлинного агента з наноконструкції. Використання феромагнетиків зі сплаву заліза та нікелю та двоокису ванадію дозволяє створити наноконструкцію (діелектрик-провідник, провідник-діелектрик), який на засадах фазового переходу може забезпечити в автоматичному режимі підтримання температури в точці Кюрі (43–45 °С).

В ідеалі наноконструкції можуть мати ще більш триваліший час циркуляції, не втрачаючи при цьому своєї ефективності. Новітні лікарські системи за рахунок вибіркової своєї дії можуть суттєво підвищити не тільки ефективність протипухлинного агента, але й значно покращити якість життя хворого [1–3, 7, 8].

Здавалося б настає заповідний час, коли можна тріумфувати на вершині науково-творчого мистецтва. Але варто пам'ятати, що ми ще тільки входимо в еру нанотехнологій. Попереду ще багато фундаментальних питань щодо самих наноматеріалів, їх стандартизації, а також адекватних та стандартизованих методів оцінки нових наноконструкцій. Необхідно ретельно досліджувати та аналізувати всі можливі аспекти ризику, пов'язаного із нанотехнологіями. Крім того, інтеграція нанотехнологій з існуючими проблемами злоякісних новоутворень вимагає подальшого розвитку ряду концептуальних підходів з урахуванням ряду відмінностей між нормальними і пухлинними клітинами та, зокрема, значної системи лабільності останніх щодо самозбереження. Сьогодні як ніколи стає зрозумілим, що реального поступу вперед можна досягти лише на

мультидисциплінарній ниві, об'єднавши зусилля широкого діапазону науково-виробничих галузей від фізики конденсованих систем, металознавства до колоїдної хімії, від молекулярної біології, біофізики до біотехнології, від клітинної фізіології, імунохімії до експериментальної і клінічної онкології. При цьому варто постійно підтримувати діалог із суспільством, владою та промисловою елітою. Пріоритетне фінансування таких розробок стало сьогодні не лише криком моди; є всі підстави стверджувати, що подальший розвиток технологій з надмалими величинами та їх своєчасне впровадження може привести не лише до глобального перерозподілу сил у світовій економіці, але й до вирішення низки найскладніших медико-біологічних проблем. Сподіваємося, що саме завдяки досягненням у галузі нанотехнологій, в онкологічній науці відбудеться реальна конверсія від фундаментальних досліджень до молекулярної візуалізації, від лабораторної діагностики до системи масового скринінгу, від протокольного шаблонного лікування до індивідуальної цілеспрямованої терапії. Злоякісні новоутворення повинні перестати бути смертельним вироком для кожної окремої людини та чумою всього людства. Рак не повинен залишатися джерелом страху та страждань. Подолання проблеми реально. Для цього варто принципово переглянути наші погляди та перейти від стратегії знищення кожної ракової клітини до стратегії життя з ними без вади для якості та тривалості життя. Цю мету можна досягти при комбінації заходів профілактики, скринінгу, ранньої диференціальної та індивідуальної діагностики, моніторингу перебігу хвороби та ефективності процесу лікування. Нанотехнології — фундаментальне джерело успіху в кожному із зазначених напрямків, але ефективності в реалізації ідей можна досягти лише за умов синергічної інтеграції всіх зацікавлених сторін. В еру нанотехнологій лідерство буде забезпечене тому, хто вчасно зможе відкинути застарілі догми, недалекоглядні погляди, і здатний вчасно скооперувати свої зусилля.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Чехун ВФ.** Роль інноваційних технологій у розв'язанні проблем онкології. Вісн НАН України 2008; (9): 38–42.
2. **Nie S, Xing Y, Kim GJ, Simons JW.** Nanotechnology applications in cancer. *Annu Rev Biomed Eng* 2007; **9**: 257–88.
3. **Чехун ВФ.** Nanotechnology in oncology: present and future. *Exp Oncology* 2008; **30** (1): 2–3.
4. **Sanvicens N, Marco MP.** Multifunctional nanoparticles-properties and prospects for their use in human medicine. *Trends Biotechnol* 2008; **26** (8): 425–33.
5. **Toumey C.** The man who understood the Feynman machine. *Nat Nanotechnol* 2007; **2** (1): 9–10.
6. **Permiakov NK, Ananian MA, Sorokovoї VI, Luskovich PN.** Scanning probe microscopy and medico-biological nanotechnology: history and prospects. *Arkh Patol* 1998; **60** (5): 9–13.
7. **Lakhtin VM, Afanas'ev SS, Lakhtin MV, et al.** Nanotechnologies and perspectives of their application in medicine and biotechnology. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2008; (4): 50–5.
8. **Lammers T, Hennink WE, Storm G.** Tumour-targeted nanomedicines: principles and practice. *Br J Cancer* 2008; **99** (3): 392–7.
9. **Okamoto OK, Perez JF.** Targeting cancer stem cells with monoclonal antibodies: a new perspective in cancer therapy and diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; **8** (4): 387–93.
10. **Hartman KB, Wilson LJ, Rosenblum MG.** Detecting and treating cancer with nanotechnology. *Mol Diagn Ther* 2008; **12** (1): 1–14.
11. **Bawarski WE, Chidlowky E, Bharali DJ, Mousa SA.** Emerging nanopharmaceuticals. *Nanomedicine* 2008. In press.
12. **Zuo L, Wei W, Morris M, et al.** New technology and clinical applications of nanomedicine. *Med Clin North Am* 2007; **91** (5): 845–62.
13. **Rhyner MN, Smith AM, Gao X, et al.** Quantum dots and multifunctional nanoparticles: new contrast agents for tumor imaging. *Nanomed* 2006; **1** (2): 209–17.
14. **Lee J, Kim J, Park E, Jo S, Song R.** PEG-ylated cationic CdSe/ZnS QDs as an efficient intracellular labeling agent. *Phys Chem Chem Phys* 2008; **10** (13): 1739–42.
15. **Yong KT, Qian J, Roy I, Lee HH, et al.** Quantum rod bioconjugates as targeted probes for confocal and two-photon fluorescence imaging of cancer cells. *Nano Lett* 2007; **7** (3): 761–5.
16. **Chen LD, Liu J, Yu XF, et al.** The biocompatibility of quantum dot probes used for the targeted imaging of hepatocellular carcinoma metastasis. *Biomaterials* 2008; **29** (31): 4170–6.
17. **Skrabalak SE, Au L, Lu X, et al.** Gold nanocages for cancer detection and treatment. *Nanomed* 2007; **2** (5): 657–68.
18. **Lim YT, Cho MY, Choi BS, et al.** Paramagnetic gold nanostructures for dual modal bioimaging and phototherapy of cancer cells. *Chem Commun (Camb)* 2008; **28** (40): 4930–2.
19. **Meincke M, Schlorf T, Kossel E, et al.** Iron oxide-loaded liposomes for MR imaging. *Front Biosci* 2008; **13**: 4002–8.
20. **Neumaier CE, Baio G, Ferrini S, et al.** MR and iron magnetic nanoparticles. Imaging opportunities in preclinical and translational research. *Tumori* 2008; **94** (2): 226–33.
21. **Kawasaki ES, Player A.** Nanotechnology, nanomedicine, and the development of new, effective therapies for cancer. *Nanomedicine* 2005; **1** (2): 101–9.
22. **Wang MD, Shin DM, Simons JW, Nie S.** Nanotechnology for targeted cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; **7** (6): 833–7.
23. **Mystakidou K, Tsilika E, Tsiatas M, Vlahos L.** Oral transmucosal fentanyl citrate in cancer pain management: a practical application of nanotechnology. *Int J Nanomedicine* 2007; **2** (1): 49–54.
24. **Tang T, Zheng JW, Chen B, et al.** Effects of targeting magnetic drug nanoparticles on human cholangiocarcinoma xenografts in nude mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; **6** (3): 303–7.
25. **Wang JM, Xiao BL, Zheng JW, et al.** Effect of targeted magnetic nanoparticles containing 5-FU on expression of bcl-2, bax and caspase 3 in nude mice with transplanted human liver cancer. *World J Gastroenterol* 2007; **13** (23): 3171–5.
26. **Pan J, Feng SS.** Targeted delivery of paclitaxel using folate-decorated poly(lactide)-vitamin E TPGS nanoparticles. *Biomaterials* 2008; **29** (17): 2663–72.
27. **Schroeder JE, Shweky I, Shmeeda H, et al.** Folate-mediated tumor cell uptake of quantum dots entrapped in lipid nanoparticles. *J Control Release* 2007; **124** (1–2): 28–34.
28. **Okamoto OK, Perez JF.** Targeting cancer stem cells with monoclonal antibodies: a new perspective in cancer therapy and diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; **8** (4): 387–93.
29. **Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, et al.** Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol* 2007; **2** (12): 751–60.
30. **Tanaka T, Decuzzi P, Cristofanilli M, et al.** Nanotechnology for breast cancer therapy. *Biomed Microdevices* 2008. In press

31. **Retèl VP, Hummel MJ, van Harten WH.** Early phase Technology Assessment of nanotechnology in oncology. *Tumori* 2008; **94** (2): 284–90.
32. **Majoros IJ, Williams CR, Baker JR Jr.** Current dendrimer applications in cancer diagnosis and therapy. *Curr Top Med Chem* 2008; **8** (14): 1165–79.
33. **Tomalia DA, Reyna LA, Svenson S.** Dendrimers as multi-purpose nanodevices for oncology drug delivery and diagnostic imaging. *Biochem Soc Trans* 2007; **35** (Pt 1): 61–7.
34. **Fenske DB, Cullis PR.** Liposomal nanomedicines. *Expert Opin Drug Deliv* 2008; **5** (1): 25–44.
35. **Park JW, Benz CC, Martin FJ.** Future directions of liposome- and immunoliposome-based cancer therapeutics. *Semin Oncol* 2004; **31** (6, Suppl 13): 196–205.
36. **Campbell RB, Ying B, Kuesters GM, Hemphill R.** Fighting cancer: From the bench to bedside using second generation cationic liposomal therapeutics. *J Pharm Sci* 2008. In press.
37. **Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y.** Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: review of animal and human studies. *Clin Pharmacokinet* 2003; **42** (5): 419–36.
38. **Soloman R, Gabizon AA.** Clinical pharmacology of liposomal anthracyclines: focus on pegylated liposomal Doxorubicin. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; **8** (1): 21–32.
39. **Halbreich A, Roger J, Pons JN, et al.** Biomedical applications of maghemite ferrofluid. *Biochimie* 1998; **80** (5–6): 379–90.
40. **Häfeli UO.** Magnetically modulated therapeutic systems. *Int J Pharm* 2004; **277** (1–2): 19–24.
41. **Cairo G, Bernuzzi F, Recalcati S.** A precious metal: Iron, an essential nutrient for all cells. *Genes Nutr* 2006; **1** (1): 25–39.
42. **Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M.** Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; **33** (10): 940–59.
43. **Чехун ВФ, Шпилевая СИ.** Роль эндогенного железа в чувствительности опухоли к противопухольевой терапии. *Вопр онкологии* 2009 [в печати].
44. **MacKenzie EL, Iwasaki K, Tsuji Y.** Intracellular iron transport and storage: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal* 2008; **10** (6): 997–1030.
45. **Lubbe AS, Alexiou C, Bergemann C.** Clinical applications of magnetic drug targeting. *J Surg Res* 2001; **95**: 200–6.
46. **Xu H, Song T, Bao XQ.** Site-directed research of magnetic nanoparticles in magnetic drug targeting. *J Magnetism Magnetic Mater* 2005; **293**: 514–9.
47. **Мовчан БА.** Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине — первые шаги. *Вісн фармакол фармації* 2007; (12): 5–13.
48. **Chekhun VF, Kulik GI, Todor IN, et al.** The influence of ferromagnetic nanoparticles on antitumor effect of doxorubicin in Ehrlich ascetic carcinoma-bearing mice. *German-Ukrainian Symp Nanosci Nanotechnol. Essen, 2008*: 72.
49. **Colbert AP, Wahbeh H, Harling N, et al.** Static Magnetic Field Therapy: A Critical Review of Treatment Parameters. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007 /<http://ecam.oxfordjournals.org/cgi/reprint/nem131v1>

NANOTECHNOLOGIES IN ONCOLOGY: FROM THEORY TO MOLECULAR VISUALIZATION AND GUIDED THERAPY

V.F. Chekhun

Summary. *The paper reviews results of studies applying nanotechnologies as a means to treat malignancies. Nanotechnology-based drugs can resolve many problems of traditional therapies (chemotherapy, surgery, radiation). Molecules with pre-determined characteristics are more efficient and less toxic compared to their traditional analogues. Early diagnosis, specific delivery of drugs to the tumor site in a sufficient concentration for therapeutic effect, as well as tumor imaging help improve the efficacy of cancer treatment.*

Key Words: nanotechnology, early diagnosis, photodynamic therapy of cancer, drug delivery systems, tumor imaging.

Адреса для листування:

Чехун В.Ф.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України