

УДК 615.31:544.777:546.59

В.І.Федів

Вищий державний навчальний заклад України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці

ВИКОРИСТАННЯ НАНОЧАСТИНОК ЗОЛОТА В МЕДИЦИНІ З ЛІКУВАЛЬНОЮ МЕТОЮ**Ключові слова:** наночастинки золота, фототермальна терапія, фотодинамічна терапія, тераностика.**Резюме.** Стаття присвячена аналізу літературних джерел щодо використання наночастинок золота в медицині з лікувальною метою. Розглянуто фізичні процеси, які зумовлюють ефективність та перспективність застосування нанозолота.

Останнім часом інтенсивно розвивається використання наноматеріалів у медицині. Передбачається, що з допомогою нанотехнологій будуть вирішені проблеми ранньої діагностики злоякісних пухлин, визначення їх локалізації, адресної доставки лікарських препаратів у пухлину, а також розроблені методи селективної (таргентної) терапії. Стосовно цього існує багато пропозицій, що можуть бути реалізовані на основі властивостей наночастинок або внаслідок їх відповідної функціоналізації [1]. Водночас на тлі ейфорії від теперішніх і майбутніх успіхів використання нанотехнологій у медицині мало відомостей про побічні ефекти впливу наночастинок і непередбачувані реакції *in vivo* [2,3].

Особливу увагу спеціалістів у галузі медицини привертають наночастинки золота (НЗ). Кількість робіт, що демонструють досягнення в синтезі, характеристиках та використанні сферичних [4], паличкоподібних [5], оболонкоподібних [6], кліткоподібних [7] НЗ у медицині зростає експоненціально [8].

На сьогодні визначені найважливіші властивості НЗ, якими обґрунтовується їх використання в медицині. Передусім, встановлено, що наночастинки золота біосумісні, вони міцно зв'язуються

з біомолекулами без зниження їх активності, малотоксичні, стабільні. Водночас з'ясовано, що під дією електромагнітного випромінювання з певною довжиною хвилі на поверхні НЗ (10-200 нм) виникають поверхневі плазмони, що являють собою коливання електронної хмари (рис.1). Як і в будь-якій коливальній системі, в НЗ при цьому може виникнути резонанс, що призводить до посилення електромагнітного поля всередині та зовні наночастинок.

Теоретично і експериментально встановлено, що величина резонансної довжини хвилі електромагнітного випромінювання для НЗ знаходиться в межах видимої та ближньої інфрачервоної області електромагнітного спектра і визначається при дослідженні оптичного поглинання НЗ. У анізотропних наночастинках смуга плазмонного резонансу поділяється на декілька піків внаслідок осциляцій електронів вздовж кожної осі. Наприклад, спектри плазмонного поглинання золотих нанострижнів розпадаються на дві смуги, відповідно до коливань вільних електронів вздовж та перпендикулярно до поздовжньої вісі стрижня. Перша смуга (поперечний поверхневий плазмонний пік) показує наявність резонансу біля 520 нм, а інша смуга (поздовжній поверхневий плазмонний

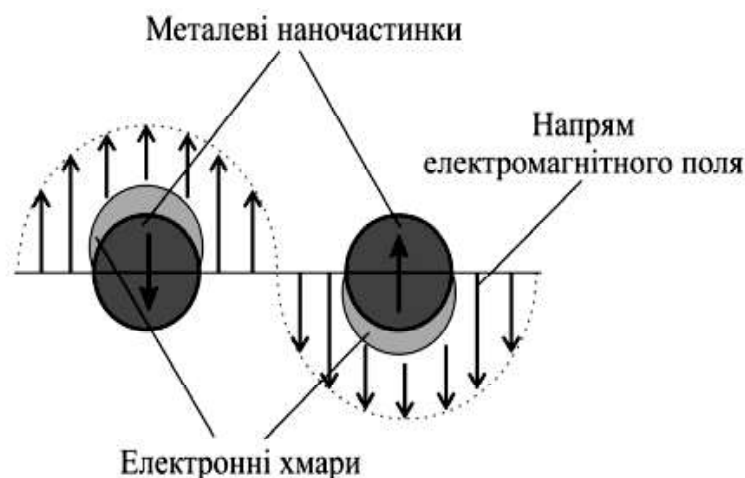


Рис.1. Схематичне зображення локалізованого плазмонного резонансу на поверхні золотої наносфери. При опроміненні НЗ електромагнітною хвилею з резонансною довжиною хвилі електрони на поверхні золотої наночастинок делокалізуються і здійснюють колективні коливання

пік) показує наявність резонансу при довших довжинах хвиль і значно залежить від співвідношення сторін наностержня (довжина / ширина), зі збільшенням співвідношення сторін поздовжній пік зсувається в червону область (в область більших довжин хвиль), наприклад, λ_{\max} зсувається

ся від 640 до 850 нм, якщо співвідношення сторін (довжина/ширина) зростає від 1.1 до 4.4. Цей зсув візуально спостерігається в золотих розчинах наностержнів (рожевий, синій, зелений і коричневий кольори (рис.2)).

При електромагнітному опроміненні, що ха-

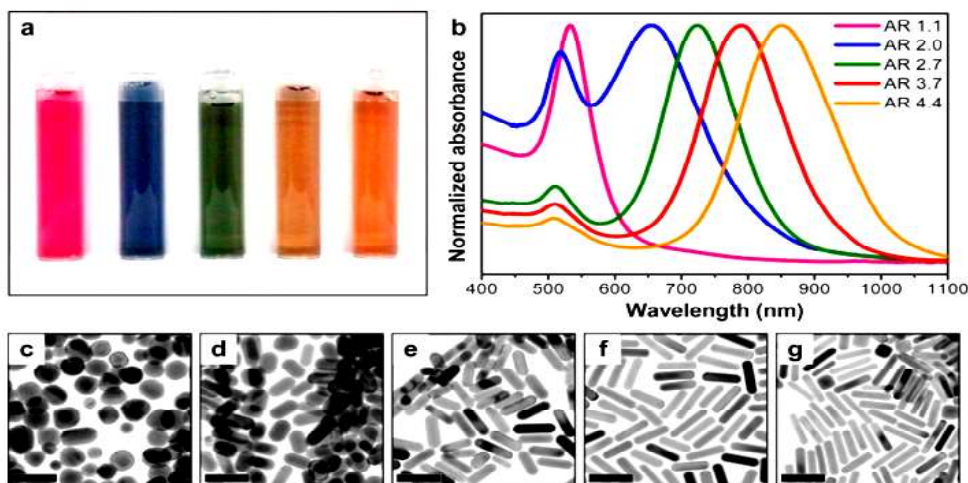


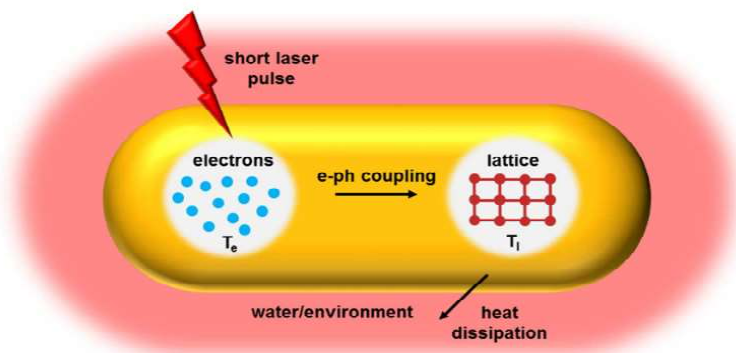
Рис.2. а) фотографія розчинів золотих наностержнів із зростанням відношення (довжина-ширина (AR)) зліва направо; б) спектри поглинання золотих нанодотів із різними відношеннями; зображення трансмісійної електронної мікроскопії золотих нанодотів с) AR 1.1, d) AR 2.0, e) AR 2.7, f) AR 3.7, g) AR 4.4.

Шкала - 50 нм [8]

рактизується довжиною хвилі максимуму оптичного поглинання НЗ, розсіювання безвипромінювальної енергії призводить до нагрівання наночастинок. Це явище використовується у плазмонній фототермальній терапії (ФТТ).

Використання теплоти в онкотерапії застосо-

вується з початку ХХ століття. Відмінність між традиційною гіпертермією і фототермальною терапією полягає у тому, що фототермальне нагрівання спричиняється тільки навколо наночастинок золота і температура локально досягає значень у десятки разів вище фізіологічної норми



впродовж дуже короткого проміжку часу. Це призводить до зменшення побічних ефектів при онкотерапії внаслідок точнішої дії на пухлини.

Уперше фототермальна онкотерапія з наночастинами золота запропонована в 2003 році [9]. Використання НЗ *in vivo* у фототермальній терапії продемонстровано Dickerson et al. [10].

ФТТ є перспективним напрямком у терапії як пухлин, так і інфекційних захворювань. Фототермальна терапія - це вибіркоче руйнування патогенних агентів нагріванням. Ракові клітини чутливіші до нагрівання порівняно зі здоровими і гинуть уже при температурі (43-45°C) та меншій

тривалості нагрівання. Прикріплену антитілами до ракової клітини НЗ можна нагріти до температури вище 100°C. Якщо при цьому НЗ знаходяться всередині або навколо клітин-мішеней (цього можна досягти шляхом кон'югації НЗ із антитілами або іншими молекулами), то ці клітини гинуть. [11]. Це можливо за умови, що наночастинок золота прикріплені до клітин пухлини за допомогою специфічних молекул [12]. Особливо перспективним є використання НЗ у випадку стійких до хімотерапії пухлин [13]. Поєднуючи термальну абляцію та фототермальні властивості наночастинок золота, розробили препарат для внутріш-

ньовенного введення з метою терапії пухлин голови та шиї. Цей препарат складається з наночастинок, що мають кремнійову сердцевину та оболонку із шару золота, пов'язаного з молекулами поліетиленгліколю [14].

Подальше застосування ФТТ у клінічній практиці залежить від успішного вирішення задач, основними серед яких є: 1) вибір оптимальних за оптичними властивостями НЗ; 2) підвищення контрасту накопичення НЗ у пухлині і зниження потенціальної токсичності; 3) розробка способів доставки оптичного випромінювання до мішеней і пошук альтернативних джерел випромінювання, які мають високу проникаючу здатність з можливістю нагрівання наночастинок золота [11,15,16].

Унікальність НЗ, на відміну від фотосенсибілізаторів, визначається тим, що вони можуть залишатися стійкими та інертними в клітинах упродовж тривалого проміжку часу. Наступне опромінення лазерними імпульсами дозволяє інактивувати клітини нетравматичним способом. Це використовується в терапії онкозахворювань, дерматології та офтальмології.

Оскільки електромагнітне випромінювання видимої та ближньої інфрачервоної областей електромагнітного спектра має обмеження щодо проникної здатності через тканини людського організму, запропонована радіочастотна гіпертермія з НЗ [17]. Радіочастотне електромагнітне опромінення частотою 13.56 МГц НЗ призводить до зростання температури до 50°C. При цьому допускається, що нагрівання викликається індуктивно (нагрівання Джоуля) або комбінацією магнітного та електрофоретичного механізмів нагрівання [8].

НЗ притаманні також тераностичні властивості, тобто з допомогою НЗ можна одночасно з лікувальними методами фототермальної та радіочастотної терапій проводити діагностичні процедури, які пов'язані з візуалізацією НЗ. Термін "тераностика" (англ. *theranostic*) впроваджено стосовно методу, що поєднує діагностування захворювань та їх терапію з використанням терапевтичного та водночас діагностичного агента [18]. Однією з важливих характеристик тераностичних НЗ є їх здатність до локального накопичення в пухлині, що призводить не тільки до збільшення кількості лікарського препарату в пухлині, а й підвищує контрастність зображення під час детектування наночастинок [19,20], зокрема:

- як флуоресцентних модуляторів [21];
- як контрастних речовин у комп'ютерній томографії [22]
- як активних елементів у фотоакустичній томографії [12]. Під імпульсами ІЧ-лазера нано-

частинки нагріваються і розширюються, що супроводжується появою ультразвуку, який можна легко зареєструвати, тобто онкопухлина "звучить" під лазерним випромінюванням. Це новий метод простої і надійної діагностики онкологічних захворювань, з допомогою якого можна "картографувати" пухлину з точністю до декількох клітин.

Одне з найбільш значимих застосувань НЗ є їх використання як основи для системи адресної доставки протираккових лікарських засобів з контрольованим вивільненням.

Транспортування, спрямоване та контрольоване вивільнення лікарських речовин із капсули НЗ у місцях новоутворень, можливе внаслідок фототермального ефекту [12,23].

Зокрема, для перенесення ростових факторів, наприклад, фактора некрозу пухлин-альфа (англ. *tumor necrosis factor-alpha*), розроблено наночастинки золота, впровадження яких уже досягло етапу клінічних досліджень [24].

Для таргентної (селективної) терапії раку найзручнішими є НЗ у вигляді нанозірок розміром 25 нанометрів. Площа поверхні таких НЗ дозволяє прикріпити до їх поверхні велику кількість молекул лікарського препарату, а форма нанозірок сприяє концентруванню світла на кінцях променів, полегшуючи вивільнення ліків у цих ділянках. Нанозірки притягуються до білка на поверхні ракової клітини, який доставляє їх до ядра, вивільнюючи лікарський препарат [25].

На сьогоднішній день активно розробляються препарати для фотодинамічної терапії (ФДТ), сконструйовані комплексуванням фотосенсибілізаторів (ФС) із НЗ різної форми та розмірів. На шляху до створення ефективного нанокомпонентного ФС мають бути вирішені принаймні три основні питання: які НЗ мають оптимальні властивості для транспорту ФС; який із відомих ФС слід обрати для комплексування з наноносієм; і, нарешті, як поєднати ці два компоненти для отримання максимального фототерапевтичного ефекту [26].

Наночастинки золота, що входять до складу нанокомпонентів, поділяють на дві основні групи - пасивні та активні - залежно від ролі, яку вони виконують при фотосенсибілізації пухлини. Пасивні НЗ не впливають на ефективність ФС при ФДТ і слугують, в основному, для транспорту молекул, іммобілізованих на поверхні НЗ або розміщених всередині наноструктури. До таких належать, наприклад, НЗ сферичної форми.

Активні НЗ здатні ефективно поглинати світлову енергію та переносити її на ФС, активуючи його і сприяючи продукуванню синглетного кисню та вільних радикалів. До таких відносять-

ся золоті нанострижні та наноболонки, у яких реалізуються їх унікальні оптичні властивості, в першу чергу, локальний поверхневий плазмонний резонанс [26]. Використання цих нанокомпозитних ФС забезпечує здійснення комбінованої ФДТ та ФТТ, що є новим перспективним напрямком терапії пухлин.

Побічні наслідки використання нанокомпозитних ФС, такі як довготривале виведення препаратів із організму і накопичення їх в неуражених пухлиною органах, зокрема в печінці та селезінці, є проблемою, що має бути вирішена для успішного запровадження їх у клінічну практику.

На здатності НЗ змінювати неспецифічні імунні реакції організму базуються способи лікування автоімунних захворювань, зокрема ревматоїдного артриту. Уперше аурутерапію артритів застосовано ще в 1929 році. Аурутерапія і сьогодні залишається одним із методів лікування ревматоїдного артриту поряд із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів. Механізм аурутерапії базується на здатності сполук золота гальмувати розвиток патологічних імунних реакцій.

Ще одна особливість НЗ - їх антиангіогенні властивості. В експериментах на тваринах установлено, що наночастинки золота атрофують кровоносні судини пухлин. Антиангіогенні властивості НЗ спостерігали *in vitro* та *in vivo* [27]. Виявилось, що при безпосередньому контакті з поверхнею НЗ гепаринзв'язуючі глікопротеїни - фактори судинної проникності, фактори росту судинного ендотелію та фібробласти - стають неактивними внаслідок змін конформації молекул [28]. Оскільки інтенсивний агніогенез розглядається як один із основних факторів пухлинного росту, наявність у НЗ антиангіогенних властивостей робить їх потенційно перспективними для терапії онкозахворювань. Більшість інгібіторів ангиогенезу (напр. антитіла до фактора росту ендотелію судин (VEGF)) характеризуються побічними ефектами, тому НЗ є нетоксичною альтернативою їм.

Виявлена антибактеріальна дія НЗ, зокрема проти *Helicobacter pylori*, а також антигрибкова активність їх [29,30]. Наночастинки золота використовуються з деякими антибіотиками, покращуючи ефективність їх дії [31].

Висновок

Досягнуті певні успіхи у використанні з лікувальною метою наночастинок золота у вигляді колоїдних розчинів і нанокомпозитів на їх основі. На сьогодні інтенсивно розвиваються із застосуванням наночастинок золота фототермальна, фо-

тодинамічна терапії і тераностика. Наночастинки золота використовуються як антибактеріальні, антигрибкові, антиангіогенні засоби, а також при лікуванні автоімунних захворювань.

Безумовно, перспективними і багатообіцяючими є подальші наукові дослідження використання нанозолота в медицині з лікувальною метою, особливо на шляху створення протипухлинних препаратів з максимальним фототерапевтичним ефектом.

Література. 1. Золотые наночастицы: синтез, свойства, биомедицинское применение / П.М. Бычковский, А.А. Кладиев, С.О. Соломевич, С.Ю. Шеголев // Рос. Биотерапевт. ж. - 2011. - № 3(10). - С.37-46. 2. Мешалкина Ю.П. Перспективы и проблемы использования неорганических наночастиц в онкологии (обзор) / Ю.П. Мешалкина, Н.П. Бгатова // J. of Siberian Federal University. Biology. - 2008. - Vol.3(1). - С. 248-268. 3. Hornos Carneiro M. F. Gold nanoparticles: A critical review of therapeutic applications and toxicological aspects / M. F.Hornos Carneiro, F.Jr.Barbosa // J. of Toxicology and Environmental Health, Part B. -2016. - №19(3-4). -P.129-148. 4. Daniel M.-C. Gold Nanoparticles: Assembly, Supramolecular Chemistry, Quantum-Size-Related Properties, and Applications toward Biology, Catalysis, and Nanotechnology / M.C.Daniel, D.Astruc // Chem. Rev. - 2004. - Vol.104. - P.293-346. 5. Anisotropic Metal Nanoparticles: Synthesis, Assembly, and Optical Applications / C. J.Murphy, T. K. Sau, A. M.Gold [et al.] // J. Phys. Chem. B. - 2005. - Vol.109. - P.13857-13870. 6. Theranostic Nanoshells: From Probe Design to Imaging and Treatment of Cancer / R.Bardhan, S.Lal, A.Joshi, N. J. Halas //Acc. Chem. Res. - 2011. - Vol.44. - P.936-946. 7. Gold Nanocages: Synthesis, Properties, and Applications / S. E.Skrabalak, J.Chen, Y.Sun [et al.] // Acc. Chem. Res. - 2008. - Vol.41. - P.1587-1595. 8. Abadeer N.S. Recent Progress in Cancer Thermal Therapy using Gold Nanoparticles / N.S. Abadeer, C.J. Murphy // J. of Physical Chemistry. - 2016. - Vol.120 (9). - P. 4691-4716. 9. Nanoshell-Mediated Near-Infrared Thermal Therapy of Tumors Under Magnetic Resonance Guidance / L.R.Hirsch, R.J.Stafford, J.A.Bankson [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. - 2003. - Vol.100. - P.13549-13554. 10. Gold nanorod assisted near-infrared plasmonic photothermal therapy (PPTT) of squamous cell carcinoma in mice / E. B.Dickerson, E.C. Dreaden, X. Huang, [et al.] // Cancer Lett. - 2008. - Vol.269. - P.57-66. 11. Дыкман Л. А. Золотые наночастицы в биологии и медицине: достижения последних лет и перспективы / Л. А. Дыкман, Н. Г. Хлебцов // Acta Naturae. - 2011. - Т.3, № 2 (9). - С.36-58. 12. Gold nanocages: a novel class of multifunctional nanomaterials for theranostic applications / J.Y.Chen, M.X.Yang, Q.A. Zhang [et al.] // Adv.Funct.Mater. - 2010. - Vol.20(21). - P.3684-3694. 13. Immunoconjugated gold nanoshell-mediated photothermal ablation of trastuzumab-resistant breast cancer cells / L. B. Carpin, L. R. Bickford, G. Agollah [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. - 2011. - Vol.125(1). - P.27-34. 14. Nanopharmacy: Inorganic nanoscale devices as vectors and active compounds / P. Rivera Gil, D. Huehn, L.L. del Mercato [et al.] // Pharmacol. Res. - 2010. - Vol.62(2). - P.115-125. 15. Gold nanorods as contrast agents for biological imaging: optical properties, surface conjugation and photothermal effects / L. Tong, Q. Wei, A. Wei, J.-X. Cheng // Photochemistry and Photobiology. - 2009. - Vol.85. - P.21-32. 16. Huang X. Gold nanoparticles: Optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy / X. Huang, M.A. El-Sayed // J. of Advanced Research. - 2010. - Vol.1. - P.13-28. 17. Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review / K. Haume, S. Rosa, S.Grellet, M.A. Smialek [et al.] // Cancer Nanotechnology. - 2016. - Vol.7(1). - 8p. 18. Gold nanoparticle-based theranostics: disease diagnostics and treatment using a single nanomaterial / R. Vinhas, M. Cordeiro, F. Ferreira Carlos [et al.] // Nanobiosensors in Disease Diagnosis. - 2015. - Vol.4. - P.11-23. 19. Jokerst J.V. Molecular imaging with theranostic nanoparticles / J.V.Jokerst, S.S.Gambhir // Acc.Chem.Res. - 2011. - Vol.44. - P.1050-1060. 20. Черноусова С. Наночастишки в медицині / С.Черноусова, М.Епшле // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. - 2012. - Т.10, № 4. - С.667-685.

21. Gold nanoparticles for cancer theranostics: A brief update / N. Zhao, Y. Pan, Z. Cheng, H. Liu // *J. of Innovative Optical Health Sciences*.- 2016.- Vol. 9, No. 4.- 1630004 (10 pages). 22. Multifunctional theranostic gold nanoparticles for targeted CT imaging and photothermal therapy / T. Curry, R. Kopelman, M. Shilo, R. Popovtzer // *Contrast Media Mol. Imaging*.- 2014.- Vol.9(1).- P.953-61. 23. Dykman L. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives / L. Dykman, N. Khlebtsov // *Chem. Soc. Rev.* - 2012.- Vol.41(6).- P.2256-82. 24. Phase I and pharmacokinetic studies of CYT-6091, a novel PEGylated colloidal gold-rhTNF nanomedicine / S. K. Libutti, G. F. Paciotti, A. A. Byrnes [et al.] // *Clin. Cancer Res.* - 2010.- Vol.16 (24).- P.6139-6149. 25. Марченко Н.В. Наночастиці золота - от церковних вітражей к наномедицине / Н.В.Марченко, Н.С.Марченко // *Успехи в химии и химической технологии*.- 2012.- Т.ХХVI, №6 (135).- С. 104 - 109. 26. Штонь І.О. Наночастинки золота як компоненти фотосенсибілізаторів третього покоління для фотодинамічної терапії пухлин / І.О.Штонь, М.Ф.Гамалія // *Фотобіологія та фотомедицина*.- 2014.- №1-2.- С.42-53. 27. Antiangiogenic properties of gold nanoparticles / P.Mukherjee, R.Bhattacharya, P.Wang, [et al.] // *Clin. Cancer Res.* - 2005.- V. 11(9).- P.3530-3534. 28. Mechanism of anti-angiogenic property of gold nanoparticles: role of nanoparticle size and surface charge / R.R.Arviso, S.Rana, O.R.Miranda [et al.] // *Nanomedicine*.- 2011.- Vol.7, №5.- P.580-587. 29. Anti-Helicobacter pylori, cytotoxicity and catalytic activity of biosynthesized gold nanoparticles: Multifaceted application / V. Gopinath, S. Priyadarshini, D. MubarakAli [et al.] // *Arabian J. of Chemistry*.- 2016. in press. 30. In situ synthesized BSA capped gold nanoparticles: Effective carrier of anticancer drug Methotrexate to MCF-7 breast cancer cells / P. Murawala, A. Tirmale, A. Shiras, B. Prasad // *Mater. Sci. Engineer.*- 2014.- Vol.34.- P.158 -167. 31. Vigderman L. Therapeutic platforms based on gold nanoparticles and their covalent conjugates with drug molecules / L. Vigderman, E. R. Zubarev // *Advanced Drug*

Delivery Reviews. - 2013.- Vol.65.- P.663-676.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА В МЕДИЦИНЕ С ЛЕЧЕБНОЙ ЦЕЛЬЮ

В.И.Федів

Резюме. Статья посвящена анализу литературных источников о использовании наночастиц золота в медицине с лечебной целью. Рассмотрены физические процессы, которые обуславливают эффективность и перспективность использования нанозолота.

Ключевые слова: наночастицы золота, фототермальная терапия, фотодинамическая терапия, тераностика.

THERAPEUTIC APPLICATION OF GOLD NANOPARTICLES

V.I.Fediv

Abstract. This article analyzes the literature of gold nanoparticles using in medicine for therapeutic purposes. The physical processes determining the effectiveness and application prospects of gold nanoparticles are consider.

Keywords: gold nanoparticles, photothermal therapy, photodynamic therapy, theranostic.

HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol.- 2017.- Vol.16, №1 (59).-P.185-189.

Надійшла до редакції 13.02.2017
Рецензент – проф. Р.В. Сенютович
 © В.І. Федів, 2017