

УДК 546.72-022.532:615.015:612.1-092.9:616-006.04

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ ЖЕЛЕЗА НА СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В КРОВИ КРЫС С ФИБРОСАРКОМОЙ ПРИ РАЗЛИЧНОМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ЭФФЕКТЕ

¹Горошинская И.А., ¹Качесова П.С., ²Бородулин В.Б., ¹Немашкалова Л.А.

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» Министерства здравоохранения РФ,
Ростов-на-Дону, e-mail:rnioi@list.ru;

²ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения РФ, Саратов

Настоящая статья посвящена исследованию влияния железа в наноформе (дисперсность частиц 30–50 нм) на процессы свободнорадикального окисления липидов в крови здоровых животных и животных с саркомой 45. Показано, что восьмикратное введение наночастиц в разовой дозе 1,25 мг/кг массы тела вызывало регрессию или торможение роста опухоли в 66,6% случаев (у 12 животных из 18), причем интра-туморальное введение оказалось эффективнее внутрибрюшинного: у двух третей животных рост опухоли был снижен в 4–7 раз по сравнению с контрольной группой, а у остальных животных наблюдалась полная резорбция опухолевого очага. У животных без опухоли введение наночастиц железа в указанных дозах не приводило к существенному изменению процессов перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты. У животных с саркомой-45 происходило увеличение концентрации малонового диальдегида (МДА), вторичного продукта ПОЛ: в эритроцитах на 66% ($p < 0,05$), в плазме крови на 141% ($p < 0,05$), что указывало на усиление окислительных процессов. В группе животных, в которой наблюдался противоопухолевый эффект после введения наночастиц, выявлены нормализация содержания МДА и восстановление баланса антиоксидантных ферментов в эритроцитах, в плазме была показана активация антиоксидантных механизмов крови – увеличение активности каталазы ($p < 0,05$). У животных без эффекта был выявлен дисбаланс оксидантно-антиоксидантной системы в крови, что проявлялось в увеличении содержания МДА в эритроцитах, снижении активности церулоплазмينا и максимальном значении МДА в плазме. Таким образом, изменение интенсивности окислительных процессов в крови животных-опухоленосителей, может способствовать развитию антибластомного эффекта при введении наночастиц железа.

Ключевые слова: наночастицы железа, окисление липидов, антиоксидантные ферменты, саркома 45, противоопухолевый эффект

THE STATE OF FREE RADICAL PROCESSES IN BLOOD OF FIBROSARCOMA RATS WITH DIFFERENT ANTITUMOR EFFECT OF IRON NANOPARTICLES

¹Goroshinskaya I.A., ¹Kachesova P.S., ²Borodulin V.B., ¹Nemashkalova L.A.

¹Rostov Scientific Research Institute, Rostov-on-Don, e-mail:rnioi@list.ru;

²Razumovsky State Medical University, Saratov

8-fold intraperitoneal or intratumoral administration of the iron nanoparticles (Fe NPs) at a single dose of 1,25 mg/kg body weight to rats with induced Sarcoma 45 led to tumor regression in 66.6% of animals, percentage of tumor growth inhibition was 49,3% for the tumor volume and 53,4% for the weight of the tumor nodule. The introduction of nanosized iron (30–50 nm) locally in the tumor appeared to be more effective than intraperitoneal administration. In tumor-free animals Fe NPs in the indicated doses didn't result in a significant change of lipid peroxidation and antiradical protection. In animals with sarcoma-45 the increase in the concentration of MDA (typical lipid peroxidation product) in erythrocytes by 66% and in blood plasma by 141% indicates a strengthening of oxidative processes. In the group with tumor regression after Fe NPs administration normalization of MDA content and balance of antioxidant enzymes in red blood cells took place, as well as the activation of antioxidant mechanisms in blood plasma (catalase, ceruloplasmin), adequate to intensity of lipid peroxidation. In contrast, a sharp imbalance between the activity of antioxidant enzymes, increased MDA content in erythrocytes, as well as the fall of ceruloplasmin activity and maximizing lipid peroxidation in plasma were typical for animals without effect after the administration of Fe NPs. Thus, changes in the intensity of oxidative processes in the erythrocytes of the tumor-bearing animals are associated with the effect of iron NPs on the tumor growth that may be important in antitumor mechanism.

Keywords: iron nanoparticles, lipid peroxidation, antioxidant enzymes, sarcoma 45, antitumor effect

Одно из основных направлений повышения эффективности лекарственной терапии рака связано с поиском новых противоопухолевых агентов, обладающих большей антипластической активностью (в том числе, по отношению к химиорезистентным опухолям), специфичностью и не оказывающих повреждающего действия на

организм [14]. Большое внимание в области разработки новых противоопухолевых средств уделяется исследованию агентов на основе переходных d-металлов. Интерес к d-металлам определяется не только их способностью подавлять рост клеток, но и участием в разнообразных физиологических функциях, поскольку многие предста-

вители этой группы являются эссенциальными микроэлементами [11].

Развитие нанотехнологий и внедрение их в медицину приобрело большое значение для онкологии. Так, для таргетной терапии опухолей используются функционализированные различными лигандами наночастицы металлов, показана эффективность лечения рака печени с помощью нацеливания магнитных наночастиц, содержащих 5-фторурацил [15, 13]. Металлические наночастицы также используются в качестве контейнеров для доставки лекарственных средств к тканям-мишеням, проведения гипертермии, фотодинамической и радиотерапии [10]. В качестве самостоятельных лекарственных средств наночастицы переходных металлов пока не нашли применения, имеются лишь отдельные исследования по использованию наночастиц металлов в ветеринарии и экспериментальной онкологии [6]. На наш взгляд, использование различных наноконструкций d-металлов в качестве самостоятельных противоопухолевых средств может быть перспективным, поскольку в ультрадисперсной форме они обладают пролонгированным действием и меньшей токсичностью по сравнению с солями [2].

Поскольку к проявлениям биологической активности наночастиц относят их способность вызывать развитие окислительного стресса, что может привести к гибели клеток [12], мы сочли интересным изучить изменение ряда показателей, характеризующих активность и регуляцию свободнорадикального окисления в крови животных-опухоленосителей, в зависимости от выраженности антибластомного эффекта наночастиц металлического железа.

В опытах *in vivo* нами изучено влияние наночастиц железа на рост перевиваемой фибросаркомы крыс (экспериментальная опухоль – саркома 45, получена из банка опухолевых штаммов Российского Онкологического Центра РАМН) и ряд показателей, отражающих состояние свободнорадикальных процессов в крови животных-опухоленосителей. Всего в исследовании было использовано 76 нелинейных крыс-самцов: 39 животных с саркомой 45 и 37 крыс без опухоли.

Использовали нанопорошки железа, полученные из крупнодисперсных порошков с помощью плазменной технологии, основанной на испарении сырья (крупнодисперсного порошка или прутка) в плазменном потоке с температурой 5000–6000 К и конденсации пара до ультрадисперсных частиц требуемого размера (дисперсность частиц 30–50 нм). Форма наночастиц была близка

к сферической. Исследование структуры наночастиц и их растворов в 0,9% NaCl методом рентгеновской спектроскопии на основе анализа тонкой структуры спектров рентгеновского поглощения в области края поглощения (XANES – X-ray absorption near edge spectroscopy) показало, что наночастицы представляли собой металлическое железо в оксидной оболочке и что в 0,9% NaCl наночастицы не окислялись [8].

Наночастицы (НЧ) железа суспендировали в физиологическом растворе непосредственно перед использованием и вводили животным 8-кратно по 4 введения в неделю с 5-дневным перерывом после 4-го введения. Разовая доза НЧ составила 1,25 мг/кг массы, курсовая – 10 мг/кг. Использовали два способа введения наночастиц: локально в опухоль и внутривентриально. В контрольной группе животным-опухоленосителям внутривентриально вводили 0,9%-й раствор хлорида натрия (по 0,3 мл). Введение наночастиц начинали при достижении размеров опухоли в среднем $1,24 \pm 0,17 \text{ см}^3$ (от 0,16 до 2,64 см^3). Забой животных осуществляли на 23–26-е сутки после перевивки опухоли. Критериями оценки влияния НЧ железа на рост экспериментальных опухолей служили индекс эффективности и процент торможения роста опухоли – ТРО (по объему опухоли – $T_v\%$, по массе опухоли – $T_m\%$).

Для оценки влияния введения животным наночастиц железа на состояние окислительного метаболизма был исследован ряд показателей, характеризующих интенсивность перекисного окисления липидов и функционирование антиоксидантной системы крови. Интенсивность липопероксидации оценивали по накоплению в эритроцитах и плазме крови продуктов реакции с тиобарбитуровой кислотой в пересчете на концентрацию малонового диальдегида (МДА), как наиболее изученного продукта перекисного окисления липидов [1]. Для оценки состояния антиоксидантной системы в 1% гемолизатах эритроцитов определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, в плазме крови определяли каталазную активность, а также оценивали оксидазную активность церулоплазмينا [1]. Значения биохимических показателей, полученные у экспериментальных животных, как с введением, так и без введения (контрольная группа) наночастиц железа, сопоставлялись со значениями этих показателей у интактных крыс. Для оценки воздействия наночастиц на процессы окисления в организме здоровых животных в исследование была включена группа крыс без опухоли (группа сравне-

ния), которая получала внутрибрюшинные инъекции взвеси наночастиц в указанных выше дозах по аналогичной схеме.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.0». Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и более.

У животных с саркомой 45 регрессия или торможение роста опухоли при введении НЧ железа наблюдались в 66,6% случаев (у 12 животных из 18): при интратуморальном введении НЧ – у всех животных, при внутрибрюшинном введении НЧ – у половины животных. Процент ТРО составил: по объёму опухоли (Tv%) – 49,3% ($p < 0,05$), по массе опухолевого узла (Tm%) – 53,4% ($p < 0,05$). Индекс эффективности воздействия наночастиц железа составил 2,15. Введение наноразмерного железа локально в опухоль оказалось более эффективным по сравнению с внутрибрюшинным введением. Так торможение роста опухоли при интратуморальном

введении железа было почти втрое выше, чем при внутрибрюшинном введении, при этом у двух третей животных рост опухоли был снижен в 4–7 раз по сравнению с контрольной группой, а у остальных животных наблюдалась полная резорбция опухолевого очага.

Анализ полученных данных показал, что введение взвеси наночастиц металлического железа животным без опухоли в указанных дозах не приводило к существенному изменению изученных показателей антирадикальной защиты. Отмечалось лишь незначительное повышение каталазной активности в эритроцитах (на 22,0%), которое, вероятнее всего, носило компенсаторный характер в ответ на стимуляцию окислительных процессов наночастицами [9]. В то же время мы не наблюдали развития выраженных проявлений оксидативного стресса, так как содержание МДА, промежуточного продукта ПОЛ, сохранялось на уровне нормативных величин (таблица).

Некоторые показатели состояния свободнорадикальных процессов в крови крыс с саркомой 45 при различной эффективности противоопухолевого действия НЧ железа ($M \pm m$)

Показатели	Интактная группа, n = 27	Группа сравнения, n = 10	Контрольная группа, n = 21	Введение наночастиц железа	
				без эффекта, n = 6	с эффектом, n = 12
СОД Усл.ед.актив./мг, Hb	478,9 ± 27,2	451,1 ± 29,7	486,2 ± 27,5	452,0 ± 40,1 $p_2 < 0,05$	384,8 ± 11,6 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_k < 0,05$
Каталаза эритр., МЕ/мг Hb	129,2 ± 5,1	157,6 ± 6,87 $p < 0,05$	115,25 ± 7,54 $p_1 < 0,05$	82,84 ± 4,58 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_k < 0,05$	86,6 ± 2,54 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_k < 0,001$
МДА эритр., нмоль/мг Hb	4,75 ± 0,43	4,21 ± 0,30	7,89 ± 0,74 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	6,54 ± 0,70 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	5,05 ± 0,31 $p_k < 0,05$
Каталаза плазма, МЕ/л	45,04 ± 3,33	47,9 ± 6,55	59,46 ± 3,50 $p < 0,01$	51,32 ± 8,22 $p_2 < 0,05$	73,75 ± 5,38 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_k < 0,05$
ЦП плазмы, мкМ/л	1,973 ± 0,134	1,995 ± 0,070	2,203 ± 0,220	1,109 ± 0,077 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_k < 0,01$	1,770 ± 0,239
МДА плазмы, нмоль/мл	3,59 ± 0,61	3,88 ± 0,81	8,65 ± 0,96 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	9,44 ± 1,71 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	8,82 ± 0,89 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$

Примечание. p – статистическая значимость различий по сравнению с группой интактных животных; p_k – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с группой сравнения; p_2 – статистическая значимость различий между группами без эффекта и с эффектом.

У животных с саркомой 45 отмечался рост активности каталазы в плазме на 32,0% (таблицы). Несмотря на то, что мы не выявили существенных изменений показателей, отражающих напряжённость антиоксидантных процессов, увеличение концентрации МДА как в эритроцитах – на 66,1%, так и в плазме крови – на 140,9%, указывало на усиление оксидантных процессов. Таким образом, при опухолевом росте наблюдалась системная интенсификация процессов перекисного окисления липидов, свидетельствующая о несостоятельности регуляции процессов свободно-радикального окисления. Дисбаланс в системе антиоксидантной защиты характерен для злокачественных новообразований различной локализации [3, 4].

После введения наночастиц железа у животных-опухоленосителей наблюдались разнонаправленные изменения изучаемых процессов, которые были взаимосвязаны с полученным антибластомным эффектом. У крыс без эффекта (рост опухоли) наблюдалось уменьшение активности каталазы в эритроцитах, как по отношению к интактным животным, так и значениям в контрольной группе – на 35,9% и 28,1% соответственно (таблица). В плазме крови имело место снижение оксидазной активности церулоплазмينا по отношению к интактной группе – на 43,8%, по отношению к контрольной группе – на 49,7%. Снижение защитных антирадикальных механизмов привело к накоплению МДА по отношению к нормативным значениям: в эритроцитах – на 37,7%, в плазме более чем в 2,6 раза. Отметим, что у животных данной группы показатели МДА не отличались от значений в контроле. Следовательно, несмотря на дисбаланс в системе «оксидантные-антиоксидантные процессы», введение наночастиц металлического железа не вызывало дополнительного усиления процессов липопероксидации при опухолевом росте.

При развитии терапевтического эффекта (регрессия или торможение роста опухоли) в эритроцитах наблюдалось уменьшение активности СОД (на 19,6%) и каталазы (на 33,0%) по отношению к норме. Поскольку изучаемые ферменты являются индуцибельными [7], снижение напряженности в работе ферментативного каскада «СОД-каталаза» скорее всего, было связано с нормализацией оксидативных процессов, на что указывало уменьшение содержания продуктов ПОЛ в эритроцитах на 36,0% относительно контрольной группы (таблица). Выявленное изменение окислительного метаболизма в эритроцитах отражает процесс

снижения тканевой гипоксии и процессы восстановления дисбаланса окислительных процессов в организме [5], что может способствовать поддержанию неспецифической противоопухолевой резистентности. В плазме крови у животных данной группы интенсивность накопления продуктов липопероксидации не отличалась от таковой в группе животных без эффекта, однако повышение активности каталазы свидетельствовало об активации компенсаторных механизмов. Данный показатель превышал не только норму на 63,7%, но и уровень у животных контрольной группы на 24,0%.

Полученные результаты позволяют прийти к заключению о том, что применение наночастиц железа в указанных дозах не вызывает развития выраженного оксидативного стресса в организме животных. Введение наночастиц крысам с ростом саркомы 45 не приводит к дальнейшему повышению интенсивности ПОЛ, характерному для опухолевого роста, а регрессия опухоли под действием наночастиц сопровождается выраженным снижением оксидативных процессов в эритроцитах. Это может играть важную роль в реализации их противоопухолевого эффекта.

«Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 14-04-32046 мол_а».

Список литературы

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 104 с.
2. Глушенко Н.Н., Богословская О.А., Ольховская И.П. Физико-химические закономерности биологического действия высокодисперсных порошков металлов // Химическая физика. – 2002. Т. 21, № 4. – С. 79–85.
3. Горошинская И.А. Интенсивность хемилюминесценции, состояние антиоксидантной системы и окислительная модификация белков плазмы крови при развитии рецидива рака яичников / Горошинская И.А., Неродо Г.А., Сурикова Е.И., Качесова П.С., Внуков В.В., Шалашная Е.В., Нескубина И.В., Немашкалова Л.А., Максимова Н.А., Сергеева М.М. // Сибирский онкологический журнал. – 2013. Т. 26, № 4 (58). – С. 45–49.
4. Качесова П.С. Состояние свободнорадикальных процессов в эритроцитах больных сарком мягких тканей / Качесова П.С., Горошинская И.А., Андрейко Е.А., Аушева Т.В., Шалашная Е.В., Сурикова Е.И., Немашкалова Л.А. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 4. – С. 67–70.
5. Новицкий В.В. Молекулярные нарушения мембран эритроцитов при патологии разного генеза являются типовыми реакциями организма: контуры проблемы / Новицкий В.В., Рязанцев Н.В., Степовая Е.А., Федорова Т.С., Кравец Е.Б., Иванова В.В., Жаворонок Т.В., Часовских Н.Ю., Чудакова О.М., Бутусова В.Н., Яковлева Н.М. // Бюлл. сибирской медицины. – 2006. – № 2. – С. 62–69.
6. Патент РФ № 2506971. Способ подавления опухолевого роста в эксперименте / Кит О.И., Горошинская И.А., Качесова П.С., Светицкий П.В., Светицкий А.П. // Заявл. 21.09.2009.

7. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма // Пат. физиология и эксперим. терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–18.

8. Borodulin V.B. Study of the Biological Effect of Iron Nanoparticles / Borodulin V.B., Goroshinskaya I.A., Kachesova P.S., Babushkina I.V., Polozhentsev O.E., Durnova N.A., Vasiliadis R.A., Losev O.E., and Chesovskih Yu.S. / *Nanotechnologies in Russia*. – 2015. – Vol. 10. – № 3–4. – P. 268–277.

9. Cabigas E.B. Over-Expression of Catalase in Myeloid Cells / Cabigas E.B., Somasuntharam I., Brown M.E., Pao Lin Che., Pendergrass K.D., Chiang B., Taylor W.R., Davis M.E. // *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15, 9036-9050; doi:10.3390/ijms15059036.

10. Conde J., Doria G., Baptista P. Noble Metal Nanoparticles Applications in Cancer // *J. of Drug Delivery*. 2012. Vol. 2012. Article ID 751075. 12 pp. doi:10.1155/2012/751075

11. Frezza M. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy / Frezza M., Hindo S., Chen D., Davenport A., Schmitt S., Tomco D., Dou Q.P. // *J. Current Pharmaceutical Design*. – 2010. – Vol. 16 (16). – P. 1813–1825.

12. Usha Singh Gaharwar, Paulraj R. Iron Oxide Nanoparticles Induced Oxidative Damage in Peripheral Blood Cells of Rat // *J. Biomedical Science and Engineering*. 2015. Vol. 8. P. 274–286. doi.org/10.4236/jbise.2015.84026.

13. Wang J.M., Xiao B.L., Zheng J.W., Chen H.B., Zou S.Q. 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. – P. 3171–3175.

14. Xiaowei D., Russell J.M. Nanomedicinal strategies to treat multidrug-resistant tumors: current progress // *Nanomedicine (Lond)*. – 2010. – Vol. 5 (4). – P. 597–615. doi: 10.2217/nmm.10.35.

15. Yu M.K., Park J., Jon S. Targeting strategies for multifunctional nanoparticles in cancer imaging and therapy // *Theranostics*. – 2012. – Vol. 2 (1). – P. 3–44. doi: 10.7150/thno.3463.

References

1. Arutjunjan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. Metody ochenki svobodnoradikalnogo okislenija i antioksidantnoj sistemy organizma: metodicheskie rekomendacii. SPb.: IKF «Foliant», 2000. 104 p.

2. Glushhenko H.H., Bogoslovskaja O.A., Olhovskaja I.P. Fiziko-himicheskie zakonomernosti biologicheskogo dejstvija vysokodispersnyh poroshkov metallov // *Himicheskaja fizika*. 2002. T. 21, no. 4. pp. 79–85.

3. Goroshinskaja I.A. Intensivnost hemiljuminescencii, sostojanie antioksidantnoj sistemy i oksiditel'naja modifikacija belkov plazmy krovi pri razvitanii recidiva raka jaichnikov / Goroshinskaja I.A., Nerodo G.A., Surikova E.I., Kachesova P.S., Vnukov V.V., Shalashnaja E.V., Neskubina I.V., Nemashkalova L.A., Maksimova N.A., Sergeeva M.M. // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2013. T. 26, no. 4 (58). pp. 45–49.

4. Kachesova P.S. Sostojanie svobodnoradikalnyh processov v jeritrocitah bolnyh sarkom mjagkih tkanej / Kachesova P.S., Goroshinskaja I.A., Andrejko E.A., Ausheva T.V., Shalashnaja E.V., Surikova E.I., Nemashkalova L.A. // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij*. 2014. no. 4. pp. 67–70.

5. Novickij V.V. Molekuljarnye narushenija membran jeritrocitov pri patologii raznogo geneza javljajutsja tipovy-

mi reakcijami organizma: kontury problemy / Novickij V.V., Rjazancev N.V., Stepovaja E.A., Fedorova T.S., Kravec E.B., Ivanova V.V., Zhavoronok T.V., Chasovskih N.Ju., Chudakova O.M., Butusova V.N., Jakovleva N.M. // *Bjull. sibirskoj mediciny*. 2006. no. 2. pp. 62–69.

6. Patent RF no. 2506971. Sposob podavlenija opuholevo-go rosta v jeksperimente / Kit O.I., Goroshinskaja I.A., Kachesova P.S., Svetickij P.V., Svetickij A.P. // *Zajavl.* 21.09.2009.

7. Sazonova T.G., Arhipenko Ju.V. Znachenie balansa prooksidantov i antioksidantov ravnozrachnyh uchastnikov metabolizma // *Pat. fiziologija i jeksperim. terepija*. 2007. no. 3. pp. 2–18.

8. Borodulin V.B. Study of the Biological Effect of Iron Nanoparticles / Borodulin V.B., Goroshinskaya I.A., Kachesova P.S., Babushkina I.V., Polozhentsev O.E., Durnova N.A., Vasiliadis R.A., Losev O.E., and Chesovskih Yu.S. / *Nanotechnologies in Russia*. 2015. Vol. 10. no. 3–4. pp. 268–277.

9. Cabigas E.B. Over-Expression of Catalase in Myeloid Cells / Cabigas E.B., Somasuntharam I., Brown M.E., Pao Lin Che., Pendergrass K.D., Chiang B., Taylor W.R., Davis M.E. // *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15, 9036-9050; doi:10.3390/ijms15059036.

10. Conde J., Doria G., Baptista P. Noble Metal Nanoparticles Applications in Cancer // *J. of Drug Delivery*. 2012. Vol. 2012. Article ID 751075. 12 pp. doi:10.1155/2012/751075

11. Frezza M. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy / Frezza M., Hindo S., Chen D., Davenport A., Schmitt S., Tomco D., Dou Q.P. // *J. Current Pharmaceutical Design*. 2010. Vol. 16 (16). pp. 1813–1825.

12. Usha Singh Gaharwar, Paulraj R. Iron Oxide Nanoparticles Induced Oxidative Damage in Peripheral Blood Cells of Rat // *J. Biomedical Science and Engineering*. 2015. Vol. 8. pp. 274–286. doi.org/10.4236/jbise.2015.84026.

13. Wang J.M., Xiao B.L., Zheng J.W., Chen H.B., Zou S.Q. 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. no. 13. pp. 3171–3175.

14. Xiaowei D., Russell J.M. Nanomedicinal strategies to treat multidrug-resistant tumors: current progress // *Nanomedicine (Lond)*. 2010. Vol. 5 (4). pp. 597–615. doi: 10.2217/nmm.10.35.

15. Yu M.K., Park J., Jon S. Targeting strategies for multifunctional nanoparticles in cancer imaging and therapy // *Theranostics*. 2012. Vol. 2 (1). pp. 3–44. doi: 10.7150/thno.3463.

Рецензенты:

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, руководитель лаборатории изыскания новых противоопухолевых средств и изучения механизмов их действия, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Чистяков В.А., д.б.н., г.н.с. Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Иванова, ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет» Минобрнауки России, г. Ростов-на-Дону.