

## НАНОЧАСТИЦЫ ЗОЛОТА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Н.С. Марченков, Н.В. Марченко  
НИЦ “Курчатовский институт”, Москва

Последние годы под пристальным вниманием исследователей находятся золотые наноструктуры из-за выгодных физических и химических свойств, которые позволяют применять их для диагностики и терапии (тераностики) заболеваний человека. Тераностика с наночастицами золота – развивающаяся область медицины, главным образом онкологии, сочетающая в себе терапию и диагностику, т.е. использование одного лекарственного средства и для диагностики, и для лечения заболевания в ходе общей процедуры.

Наночастицы золота могут функционировать в качестве контрастных средств для ряда оптических методов визуализации, могут служить преобразователем для фототермического разрушения опухолевых клеток. Золотые наночастицы, модифицированные специфическими биомолекулами, могут быть платформой для адресной доставки лекарственных средств и радионуклидов к органам и тканям. При этом золото облегчает визуализацию и может быть использовано для последующего прицельного лечебного воздействия на маркированную зону, например, при локальной гипертермии опухолей.

В обзоре рассмотрены свойства золотых наночастиц, способы их получения, результаты современного применения золотых наночастиц в медицине и потенциал будущего их применения в качестве агентов для многофункциональной терапии.

Ключевые слова: *тераностика, наночастицы золота, методы визуализации, адресная доставка, гипертермия, многофункциональная терапия, лучевая терапия, двойной терапевтический эффект*

### Введение

Чарующий блеск золота освещает всю историю человеческой цивилизации, это одна из самых интересных глав истории материальной культуры. Золото известно человечеству с бронзового века. Его добычей занимались в Месопотамии и Древнем Египте. В античные времена люди верили, что золото создано уникальным сочетанием воды и солнца. Уже с тех времен оно считалось символом богатства и использовалось для изготовления ювелирных украшений и предметов роскоши [1].

Но уже с давних пор коллоидное золото применяли как лекарство. Идею введения золота в медицинскую практику приписывают Парацельсу. В гомеопатии показаниями к приме-

нению препаратов золота и золотых предметов являются церебросклероз, гипертоническая болезнь, заболевания суставов и позвоночника, пародонтоз, болезни сердца, печени и желчевыводящих путей, депрессии. Для сохранения молодости золото применяется в пластической хирургии. Широкое применение получили препараты солнечного металла для лечения ревматоидного артрита и полиартрита. Ауротерапия – лечение золотом артритов, примененная впервые еще в 1929 г., и сегодня остается одним из самых эффективных методов лечения [2]. Значительные количества золота потребляет стоматология, а также оно зарегистрировано в качестве пищевой добавки E175.

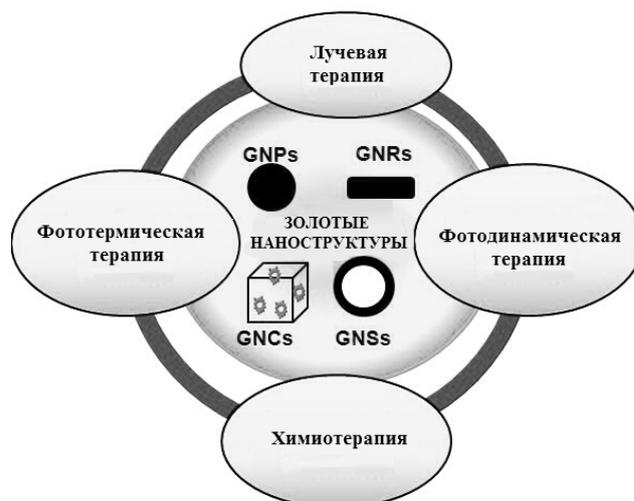
В электронике золото применяется в качестве покрытия контактов в микросхемах,

при изготовлении печатных плат и разъемов. Золотые припои используются при пайке металлов, а также когда требуется особая точность соединений, например в вакуумной технике [1].

Несмотря на широкое применение золотых изделий с древнейших времен в различных сферах жизни, в последние годы особое внимание уделяется золотым наноструктурам из-за их потенциальной способности использоваться в медицине как для диагностики, так и для терапии различных заболеваний, благодаря выгодным физическим и химическим свойствам [3].

Помимо достаточно распространенной радионуклидной терапии, в которой используются коллоидные растворы радиоактивного золота  $^{198}\text{Au}$ , сегодня существует совершенно новый современный метод, которым предусмотрено введение в опухолевую ткань золотых наночастиц или их функционализированных структур [4]. Главное преимущество золотых наночастиц состоит в их полифункциональности. Золотые наночастицы могут применяться для выборочного контрастирования определенных структур тканей при различных патологиях и без, служить преобразователем для фотоакустического наблюдения за опухолевыми клетками. При этом золото не только облегчает визуализацию, но и может быть использовано для последующего прицельного лечебного воздействия на маркированную зону [5].

Золотые наночастицы играют важную роль и в терапии рака. Благодаря своим свойствам они способны преобразовывать поглощенное УФ или ближнее инфракрасное излучение в тепло и разрушать раковые клетки посредством теплового эффекта; повышать эффективность противоопухолевых препаратов, нерастворимых в воде или неустойчивых в биологической среде за счет адресной доставки; увеличивать срок службы лекарственных средств и визуализирующих агентов путем модификации поверхности; повышать повреждение раковых клеток благодаря радионуклидам и противоопухолевым препаратам. Таким образом, наночастицы золота могут использоваться при лучевой терапии, химиотерапии, гипертермии и фотодинамической терапии. Такие возможности наночастиц золота позволяют эффективно комбинировать различные терапевтические эффекты в борьбе с раковыми опухолями (рис. 1).

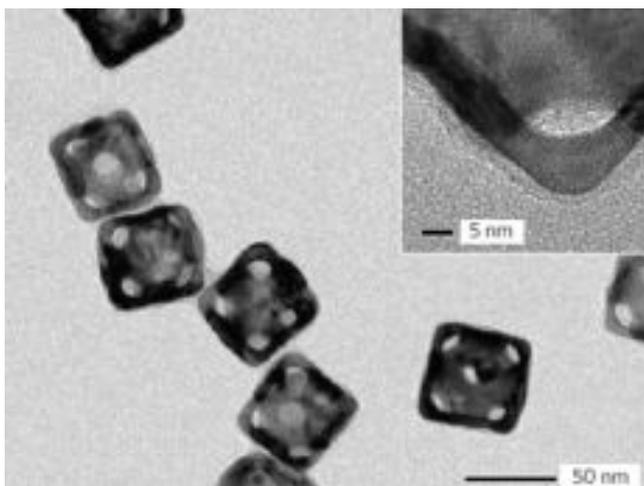


**Рис. 1.** Возможные способы комбинирования терапевтических эффектов при лечении раковых заболеваний за счет использования золотых наноструктур, имеющих разную форму и оптические свойства [6]

Такая многофункциональность золотых наночастиц делает их применимыми для тераностики. Тераностика – это развивающаяся область медицины, главным образом, онкологии, сочетающая в себе терапию и диагностику, т.е. использование одной технологии и для диагностики, и для лечения заболевания в ходе общей процедуры.

### Свойства золотых наночастиц золота

В зависимости от способа получения наночастицы золота (НЧЗ) могут иметь форму нанотреугольника, наношестиугольника, нанокуба, нанокоробки, наноклетки, наносферы, нанооболочки, нанозвезды и наностержня. Некоторые формы НЧЗ могут быть использованы для диагностики и терапии заболеваний человека. Наночастицы золота нетоксичны, химически стабильны, биосовместимы с живой тканью [7]. В отличие от массивного золота наноструктуры обладают уникальными свойствами – каталитическими, ферромагнитными, настраиваемыми оптическими свойствами. Оптические свойства коллоидных наночастиц золота обуславливаются плазмонными колебаниями электронов в металле. При этом спектры



**Рис. 2.** Золотые наноклетки с полимером на поверхности (изображение получено с помощью просвечивающего электронного микроскопа)

поглощения малых кластеров характеризуются интенсивной широкой полосой, которая отсутствует у массивных металлов. Именно линии плазмонного резонанса для металлов навели на мысль об использовании кластеров золота в качестве флуоресцентных маркеров для исследования биологических объектов методами оптической микроскопии.

Такие свойства как высокая удельная поверхность и реакционная способность, являются важными для применения НЧЗ для адресной доставки лекарственных средств.

Также важными свойствами для биомедицины являются компактный размер, надежность и простота процедуры по модификации их поверхности (рис. 2).

Неинертная и относительно биоинертная природа золота делает этот металл наиболее выдающимся кандидатом для применения как *in vitro*, так и *in vivo*. Полая структура может быть использована для инкапсуляции и доставки; пористые стенки, могут быть использованы для высвобождения лекарств; размеры наночастиц могут легко меняться от 20 до 500 нм для оптимизации биораспределения, для облегчения проникновения частиц через эпителии тканей или для увеличения загрузки препарата [3].

В настоящее время считается, что диаметр наночастиц для лечения рака должен быть в пределах 10–100 нанометров. Минимальная цифра получена на основе расчета

коэффициента фильтрования для гломерулярной капиллярной стенки, поскольку предположительно предельный размер частиц для выведения из почек составляет 10 нм в диаметре. Верхняя граница определена не настолько четко. Доказано, что частицы диаметром в сотни нанометров способны проникать сквозь стенки кровеносных сосудов и накапливаться в опухоли. Однако крупные макромолекулы или наночастицы обладают ограниченной способностью к проникновению во внеклеточное пространство. Правильно сконструированные наночастицы размером от 10 до 100 нм и обладающие слегка отрицательным или положительным поверхностным зарядом, способны проникать в опухоли при введении в кровеносную систему. Если размер определен верно, эти наночастицы не смогут проникнуть в сосудистую сеть нормальной ткани (для этого их размер должен составлять менее 1–2 нм), однако они будут в состоянии попасть в ткани печени, как и частицы размером от 100 до 150 нм в диаметре [8].

Форма наночастиц является важной, поскольку она в значительной степени влияет на физические свойства и на роль наноструктур в качестве зонда системы визуализации. Например, НЧЗ сферической формы с диаметром 10–25 нм имеют пик поглощения поверхностного плазмонного резонанса (ППР) вблизи 520 нм (рис. 3).

Увеличение размера частиц приводит к некоторому смещению спектра поглощения частиц – максимум поглощения находится в области от 48,3 и 99,4 нм до 533 нм и 575 нм соответственно. Изменение формы наноструктур на наностержни может сместить поглощение в ближнюю инфракрасную область спектра (рис. 3) (650–900 нм), что способствует их применению в качестве зондов при фотоакустической визуализации или в качестве посредников при фототермической терапии [9].

## Способы получения НЧЗ

Метод Брюста–Шифрина позволяет легко получить термически стабильные и устойчивые на воздухе НЧЗ с размерами от 1,5 до 5,2 нм. Методика их получения сводится к следующему.

Водный раствор  $\text{HAuCl}_4$  смешивают с раствором бромида тетра-н-октиламмония  $[\text{N}(\text{C}_8\text{H}_{17})_4]^+\text{Br}^-$  в толуоле. Полученную смесь об-

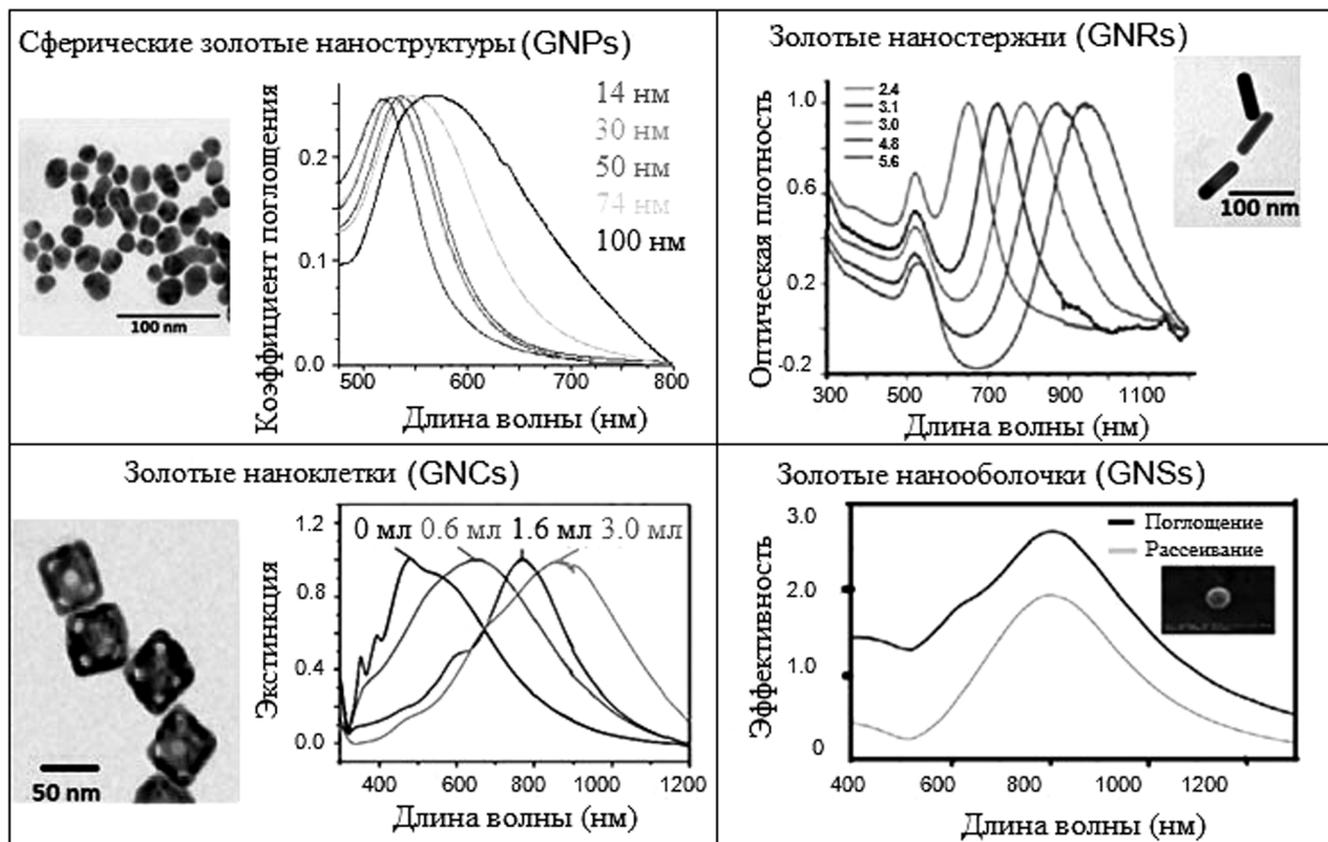


Рис. 3. ПЭМ-изображения и оптические свойства золотых наноструктур, имеющих разную форму и размер [6]

рабатывают додекантиолом  $C_{12}H_{25}SH$ , а затем прибавляют избыток  $NaBH_4$ . Об образовании коллоидной системы свидетельствует мгновенное отчетливое потемнение толуольной фазы смеси. Полученные наночастицы могут быть выделены и повторно переведены в раствор с помощью органических растворителей без необратимой агрегации.

Наиболее широко метод химического восстановления используется при получении и стабилизации монодисперсных наночастиц металлов в жидкой фазе, в водных и неводных средах. В качестве соединений металлов обычно используют их соли, в качестве восстановителей – алюмогидриды, борогидриды, гипофосфиты, формальдегид, соли щавелевой и винной кислот. Широкое распространение метода связано с его простотой и доступностью. Для получения частиц золота готовятся три раствора: а) золотохлористоводородной кислоты  $HAuCl_4$  в воде; б) карбоната натрия в воде; в) гипосульфита натрия в диэтиловом эфире. Затем смесь трех растворов нагревается в течение часа до

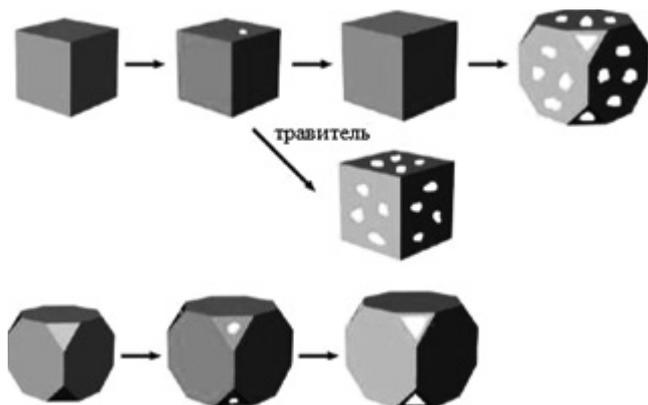
температуры  $70^\circ C$ . В результате получают частицы золота диаметром 2–5 нм. Основным недостатком метода является большое количество примесей в получаемой коллоидной системе НЧЗ, уменьшить которое позволяет использование водорода в качестве восстановителя.

Еще одним способом получения НЧЗ является гальваническая замена между нанокубами серебра и  $HAuCl_4$ , которая может быть записана как:



Реакция протекает спонтанно благодаря благоприятному различию потенциалов между  $Ag^{+}/Ag$  (0,8 В) и  $AuCl_4^{-}/Au$  (1,0 В).

Первый шаг – получение определенного количества серебряных нанокубов (nanocubes). Мельчайшие серебряные кубики, состоящие из одного кристалла, могут быть получены путем добавления нитрата серебра ( $AgNO_3$ ) к раствору, являющемуся донором электронов для ионов серебра, заставляя последние выпадать в осадок. Добавление другого химического ве-



**Рис. 4.** Схема структурных изменений, включающих реакцию гальванической замены между водным раствором золотохлористоводородной кислоты и нанокубами серебра с острыми углами (верхняя линия) или усеченными вершинами (нижняя линия). Средняя строка показывает селективное удаление серебра с легированных стенок с использованием водного раствора травителя типа нитрата железа (III) [3]

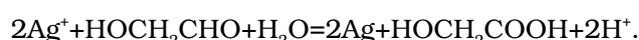
щества заставляет атомы серебра осаждаться на одних частях центров кристаллизации чаще, чем на других. Таким образом, формируется куб с острыми гранями, а не бесформенный кусок металла.

Второй шаг – убрать все восемь углов кубика. Серебряные нанокубы с обрезанными углами служат шаблоном для создания золотых наночастиц определенной формы. Когда кубы нагреваются в растворе  $\text{HAuCl}_4$ , ионы золота из кислоты отнимают электроны у атомов серебра из нанокуба. Серебро растворяется, золото выпадает в осадок [10].

На серебряных кубах образуется золотое покрытие. Атомы серебра переходят в раствор через поры, образовавшиеся на местах удаленных углов кубов.

После смешения с водным раствором золотохлористоводородной кислоты нанокубы серебра проходят 4 основные стадии морфологических и структурных изменений (рис. 4): а) инициирование растворения серебра в месте с обедненной защитой, таком как дефект на лицевой стороне куба с острыми или усеченными углами; б) растворение объема серебра и одновременное осаждение золота на остальной поверхности; в) формирование наноящичков (кубы с острыми вершинами) или наноклеток (усе-

ченные кубы) с равномерной толщиной стенки, благодаря сплавлению (легированию) между серебром и золотом. После распада сплава образуются поры на стенках наноящичка, которые в конечном итоге приводят к образованию нанокластеров золота (AuNCs). Для применения *in vivo*, одной из задач является получение наночастиц в больших количествах (как правило, свыше 0,1 г) не жертвуя при этом однородностью (равномерностью) по размеру, форме и оптической способности. Этиленгликоль выполняет роль как растворителя, так и восстановителя, т.к. он может окисляться кислородом воздуха до гликолиевого альдегида, в промежутке способный восстанавливать  $\text{Ag}^+$  до  $\text{Ag}$ :



Синтез, основанный на прекурсор  $\text{CF}_3\text{COOAg}$ , менее чувствителен к смешиванию с этиленгликолем и может быть расширен для рутинного, высококачественного производства нанокубов серебра в относительно больших количествах [3].

Известен еще один способ получения НЧЗ из  $\text{HAuCl}_4$ . 1 мл 1 % (вес/объем) раствора  $\text{HAuCl}_4$  добавляют к 40 мл дистиллированной воды тройной очистки и нагревают до кипения при перемешивании. Затем по каплям добавляют 1,5 мл 1 % раствора тринатрийцитрата при перемешивании, и полученную смесь кипятят еще 15 мин, после чего коллоиды золота охлаждают до комнатной температуры. Перед экспериментом стеклянную посуду тщательно промывают царской водкой и деионизованной водой и высушивают в печи при  $100-110^\circ\text{C}$  в течение 3 часов [11].

Известно, что наночастицы золота низкотоксичны и биологически совместимы, однако, для их синтеза обычно используют вещества, попадание которых в организм недопустимо (например, борогидриды натрия). Непрореагировавшие вещества и возможные побочные вредные продукты приходится удалять. Поэтому вопрос о создании технологии производства наноматериалов без нанесения ущерба окружающей среде и здоровью человека, чрезвычайно актуален.

Такой способ получения НЧЗ предложили исследователи из США. Они поместили листья черного чая Дарджилинг (100 мг) в стаканчик объемом 10 мл, добавили 6 мл воды и 100 мкл 0,1 М водного раствора  $\text{NaAuCl}_4$ . Через полчаса при температуре  $25^\circ\text{C}$  были получены сфериче-

ские золотые наночастицы размером 15–45 нм. Заварку пропускали через фильтр с диаметром ячеек 5 мкм, что позволило отделить полученные золотые наночастицы от листьев чая [12].

Для подтверждения того, что в результате были получены именно наночастицы, ученые использовали просвечивающий электронный микроскоп. Дополнительный анализ позволил установить, что наночастицы достаточно стабильны, то есть не подвергаются разрушению под воздействием различных химических веществ.

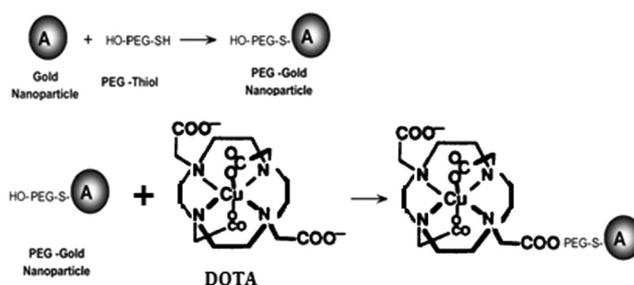
Фитохимические вещества чая оказались не только эффективными восстановителями золота из соли, но одновременно и стабилизаторами. Они образовали на наночастицах надежное покрытие, препятствующее слипанию. Исследователи продемонстрировали очень хорошую стабильность полученных НЧЗ в различных биологических растворах и отсутствие токсичности для живых клеток [12].

Еще один “зеленый” процесс получения НЧЗ был разработан учеными Университета Миссури, США. Новая технология синтеза заключается в смешивании солей золота с корицей и последующим перемешиванием с водой. В данном методе корица выступает “зеленым” источником фитохимических веществ, способствующих превращению металлов в наночастицы. Отсутствие воздействия на исходные компоненты электричества или токсичных веществ делает данную технологию безопасной для окружающей среды [13].

## Способы модификации поверхностей

Для создания молекулярных конструкций, содержащих НЧЗ, необходимо модифицировать (функционализировать) их поверхность. Все методы модификации поверхности НЧЗ основываются на ковалентном или нековалентном взаимодействии.

Применение НЧЗ *in vivo* требует поверхностной функциональности и растворимости в воде. Заряженные или гидрофильные группы часто выводят на поверхность наноструктур, чтобы обеспечить растворимость в воде и монофункциональность для взаимодействия с биомолекулами. Внедрение гидрофильных групп, таких как олигоэтиленгликоль (ОЕГ) и полиэтиленгликоль (РЕГ), в монослой улучшает растворимость в воде, и, благодаря устойчиво-



**Рис. 5.** Модификация поверхности НЧЗ тиол-завершенным полиэтиленгликолем. Присоединение к модифицированной НЧЗ комплекса DOTA

сти ОЕГ и РЕГ к неспецифическим взаимодействиям с биомолекулами, повышается биологическая совместимость наноструктур с макромолекулами. Функционализированные НЧЗ быстро усваиваются в клетках и локализуются в мишени. Использование ОЕГ, РЕГ и др. позволяет соединять НЧЗ с различными биологическими лигандами, такими как флуоресцентные красители, антитела, комплексоны (рис. 5) и т.д.

Модификация поверхности НЧЗ обеспечивает увеличение продолжительности циркуляции конъюгатов в кровеносной системе, что способствует лучшему проникновению наночастиц через кровеносные сосуды в опухолевые клетки; предотвращение или замедление их перемещения по ретикулоэндотелиальной системе; надежную связь между наночастицей и молекулами лекарственного средства; улучшение стабильности НЧЗ и предотвращение их агрегации; снижение цитотоксичности подлинных лиганд на некоторых НЧЗ.

В связи с сильным взаимодействием между тиольной группой и золотом поверхность золотых наноструктур может быть модифицирована путем добавления тиолированных молекул. Как правило, используются бифункциональные соединения [14], тиольные группы которых иммобилизуются на поверхности НЧЗ, оставив при этом свободными карбоксильные или аминогруппы для конъюгации с функциональными объектами (биомолекулами) [15].

Например, тиолированные олигонуклеотиды ДНК уже давно используются для стабилизации коллоидных НЧЗ. В работе [16] было показано, что монодентатные лиганды обеспечивают более высокую грузочную способность, чем полидентатные. Об этом свидетель-

ствуется исследование, в котором к наночастицам размером 13 нм были присоединены олигонуклеотиды ДНК, содержащие одну и четыре тиольных групп, соответственно. Результаты показали, что только 45–50 тетра тиольных олигонуклеотидных нитей присоединилось к поверхности наночастицы, по сравнению с 110–120 моно тиольных.

Известно широкое применение ПЭГ для модификации поверхностей НЧЗ. Амфифильные характеристики ПЭГ гарантируют высокую степень биосовместимости и сродство к клеточной мембране. Применение ПЭГ для модификации поверхности НЧЗ значительно увеличивает эффективность клеточного поглощения в сравнении с немодифицированными наночастицами, предотвращает агрегацию наночастиц в окружающей среде с высокой ионной силой и поддерживает более длительную циркуляцию частиц в *in vivo*. Сравнение биораспределения золотых наностержней, модифицированных с ПЭГ и без, на мышах показало, что 37 % модифицированных НЧЗ накопилось в печени в течение 72 часов, в то время как 30 % немодифицированных наночастиц накапливается в печени уже за 0,5 часа. ПЭГ может использоваться в качестве разделителя (прокладки), что обеспечивает разнообразие конъюгатов на НЧЗ.

Техника “слой за слоем” еще один интересный способ модификации поверхности, который повышает стабильность наностержней золота в буферном растворе электролита, увеличивает клеточную связь, поглощение наночастиц и предотвращает их агрегацию в физиологических условиях.

В работе [17] предложено использовать в качестве стабилизатора поверхности НЧЗ модифицированный декстран (DexPNI). Плюсом подобных структур является возможность обратимого изменения их свойств в зависимости от температуры или уровня pH. Сильно разветвленная структура декстрана может обеспечить большую стабилизацию наноматериалов в отличие от других связывающих лиганд (рис. 6).

Пространственно-стабильные частицы (например, наночастицы с полимерами полиэтиленгликоля на поверхности), обладающие слегка отрицательным или положительным поверхностным зарядом, минимально взаимодействуют между собой и с другими частицами. Минимизация неспецифических взаимодействий благодаря пространственной стабилиза-

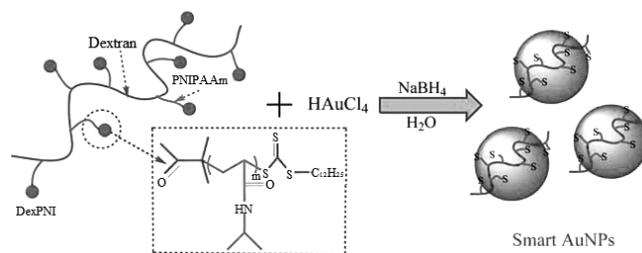


Рис. 6. Одностадийное получение стабилизированных наночастиц золота

ции и контролю поверхностного заряда помогает предотвратить нежелательное распыление наночастиц. Однако полное уничтожение неспецифических взаимодействий пока невозможно, поэтому потеря частиц все же происходит и, главное, нужно свести эти потери к минимуму.

## Адресная доставка НЧЗ

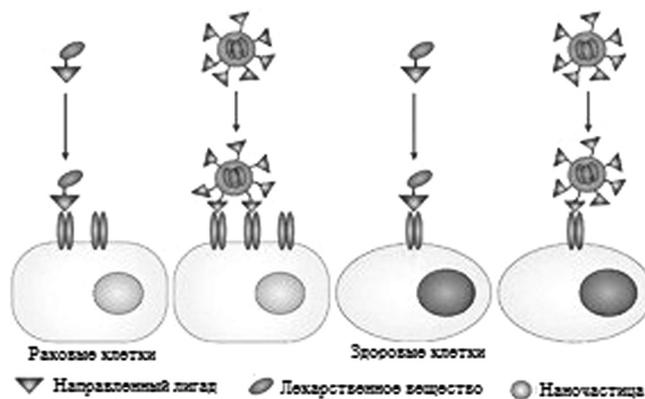
Сто лет назад Пауль Эрлих предложил идею “волшебной пули” для развития медицины онкологических заболеваний. В последнее время в развитии молекулярной биологии и генетических исследований было выделено две основные стратегии против опухолей: (1) использование молекулярной адресной терапии для блокировки признаков рака и (2) развитие новых систем доставки, использующих нанолечебства, специфичные к опухоли для улучшения фармакокинетики и бионакопления транспортных носителей. Из-за разносторонних физико-химических свойств наночастицы, в отличие от традиционных антираковых препаратов, могут обеспечить значительное улучшение фармакокинетики, избирательности и эффективности адресной доставки, действенности диагностики и терапии, снижению токсичности, что может привести к раннему определению и лучшему контролю рака. В развитии наноразмерных агентов для диагностики и терапии рака важными факторами являются адресная доставка биомаркеров, выраженных в опухоли, и эффект увеличения проницаемости и удержания благодаря пропускающим новообразованным сосудам опухоли по сравнению с традиционными антиопухолевыми препаратами, в которых используют малоразмерные молекулы, макромо-

лекулы показывают превосходство *in vivo* фармакокинетики, улучшение доставки в опухоль и селективности [18].

Существует два типа адресной доставки (таргетинга) – “активная” и “пассивная”. Термин “пассивная доставка” в большинстве случаев относится к накоплению наночастиц или лекарственных веществ в специфических (определенных) местах под действием физико-химических факторов (размер, молекулярный вес) или фармакологических факторов. В случае “активной доставки” наночастицы конъюгируют со специфическими активными молекулами, которые связываются с необходимой клеткой-мишенью или тканью. Например, наночастицы могут быть направлены на конкретные фагоцитирующие клетки или на опухоли. Модификация и функционализация поверхности наночастиц играет важную роль при данной активной доставке [19].

Прибавление направленных лиганд, обеспечивающих специфические взаимодействия “наночастица – поверхность клетки”, может играть значительную роль в конечном размещении наночастицы. Например, наночастицы могут быть направлены в раковые клетки, если их поверхность содержит такие агенты, как синтетические молекулы, пептиды, протеины или антитела. Фармацевтические компании разрабатывают препараты антител для борьбы с такими заболеваниями, как рак, рассеянный склероз, ревматоидный артрит и т.д. Многие традиционные препараты, предназначенные для лечения этих заболеваний, токсичны и имеют ограничения суммарных доз, которые могут быть введены пациенту. Препараты адресной терапии влияют только на клетки, являющиеся причиной патологических процессов, и, зачастую, являются более эффективными, чем традиционные схемы лечения [20].

Направленные лиганды могут связываться с рецепторными протеинами на поверхности раковой клетки, например, с рецепторами трансферрина [21], рецепторами эпидермального фактора роста EGFR [22], рецепторами HER2 или фолиевой кислотой, избыточно экспрессирующейся в раковых клетках [23]. Эти направленные лиганды позволяют наночастицам связывать рецепторы на поверхности клеток и проникать в клетки с помощью опосредуемого рецепторами эндоцитоза. Недавние исследования по сравнению не-направленных и направленных наночастиц



**Рис. 7.** Наночастицы с множеством направленных лиганд могут обеспечить многовалентную связь с поверхностью клеток, обладающих высокой плотностью рецепторов

показали, что основной целью направленных лиганд является усиление клеточного проникновения в раковые клетки, нежели их накопление в опухоли [8].

Когда плотность рецепторов на поверхности нормальной клетки низкая, молекулярный конъюгат с одним направленным агентом и направленная наночастица могут в равной мере претендовать на взаимосвязь с рецептором, поскольку в данном случае может произойти только одно взаимодействие лиганда и рецептора. Однако когда на поверхности раковой клетки плотность рецепторов велика (например, рецептор трансферрина), направленная наночастица может попасть на несколько рецепторов одновременно (многовалентность) и обеспечить более расширенное взаимодействие в отличие от реакции “один лиганд – один рецептор” в случае с молекулярным конъюгатом (рис. 7). Многовалентность может привести к появлению более эффективных свойств при использовании низкоафинных лигандов. Таким образом, состав молекул, используемых в качестве направленных агентов, значительно расширяется, поскольку многие низкоафинные лиганды, которые не могут использоваться в качестве молекулярных конъюгатов, крепятся к наночастицам, образуя более высокое сродство посредством многовалентной связи с рецепторами на поверхности клеток [8].

## НЧЗ для диагностики. Методы их визуализации

Принцип диагностики основан на связывании НЧЗ со специфическими антителами на поверхности раковых клеток. У многих раковых клеток на всей их поверхности есть белок, известный как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), тогда как здоровые клетки обычно не экспрессируют этот белок настолько сильно. Конъюгация НЧЗ с антителами против EGFR, обычно называемыми анти-EGFR, обеспечивает связывание наночастиц с самими раковыми клетками. Обнаружено, что наночастицы золота имеют на 600 % большее сродство с раковыми, чем со здоровыми клетками. Лучшее результаты показывают частицы размером 35 нм. Данная методика нетоксична для человеческих клеток [24].

Благодаря своим чрезвычайно большим сечениям рассеяния и поглощения частицы НЧЗ являются превосходными оптическими метками и контрастными агентами для таких способов визуализации, как микроскопия темного поля, оптическая когерентная томография, фотоакустическая томография, и многофотонное определение, основанное на люминесценции [3].

В последние годы наиболее популярными методами оптической визуализации являются конфокальная микроскопия и микроскопия темного поля.

Конфокальная микроскопия представляет собой метод обнаружения микрообъектов с помощью оптической системы, которая обеспечивает регистрацию светового излучения только от объектов, расположенных в ее фокальной плоскости, что позволяет сканировать образцы по высоте и в итоге создавать их объемные изображения путем наложения сканогамм. Использование в этом методе НЧЗ и их конъюгатов с антителами позволяет в реальном времени отследить проникновение золота на уровне одной частицы в живые клетки (например, раковые) и даже оценить их количество.

Конфокальные изображения могут быть получены, например, с детектированием излучения флуоресценции (конфокальная флуоресцентная микроскопия) или резонансного упругого или двухфотонного (мультифотонного) рассеяния света плазмонными наночастицами (конфокальная микроскопия резонансного рассеяния или двухфотонной люминесцен-

ции). Эти методики основаны на обнаружении микрообъектов с помощью оптического микроскопа, в котором люминесценция объекта возбуждается благодаря одновременному поглощению двух (или более) фотонов, энергия каждого из которых меньше энергии, необходимой для возбуждения флуоресценции. Основное преимущество данного метода состоит в повышении контраста за счет сильного уменьшения фонового сигнала. Использование двухфотонной люминесценции НЧЗ позволяет визуализировать, в частности, онкомаркеры на поверхности или внутри клетки [25].

Микроскопия темного поля основана на рассеянии света микроскопическими объектами (темнопольная микроскопия резонансного рассеяния) в том числе и теми, размеры которых меньше предела разрешения светового микроскопа. При темнопольной микроскопии в объектив попадает только свет, рассеянный объектом при боковом освещении (аналогично эффекту Тиндаля), поэтому рассеивающий объект ярко светится на темном фоне. НЧЗ имеют большие возможности для выявления биоспецифических взаимодействий с использованием световой микроскопии темного поля по сравнению с флуоресцентными метками, так как сечение рассеяния частицы на 3–5 порядков превышает сечение флуоресценции одной молекулы. Метод основан на связывании конъюгатов, специфичных к опухолевым антигенам антител и НЧЗ, преимущественно с поверхностью раковых клеток, а не здоровых клеток. Таким образом, с помощью метода темнопольной микроскопии резонансного рассеяния можно “картографировать” опухоль с точностью до нескольких клеток [25].

НЧЗ в форме наностержней можно использовать для фотоакустического наблюдения за воспаленными клетками. Фотоакустическая технология отображения основана на преобразовании света в акустические сигналы. При освещении живая ткань быстро нагревается и, как следствие, расширяется, что приводит к образованию акустической волны, которую можно наблюдать с помощью сверхчувствительного ультразвукового приемника. По высококонтрастным изображениям образцов можно установить на ранних стадиях *in vivo* ишемию мозга и другие заболевания сердечно-сосудистой системы [2].

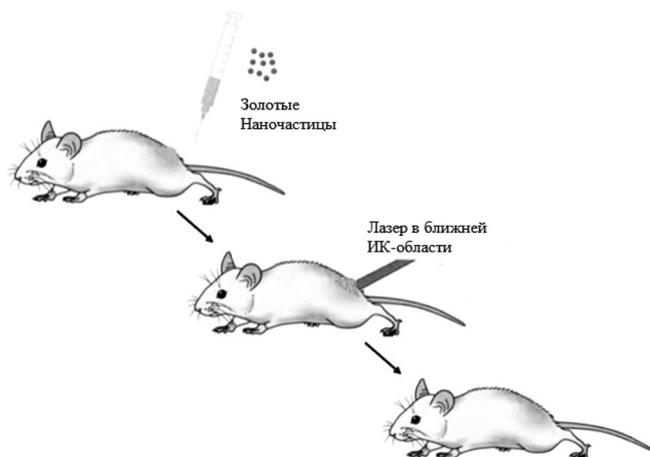


Рис. 8. Гипертермическое влияние наночастиц золота на раковые клетки под воздействием ИК-лазера

### НЧЗ для терапии

Еще одной областью применения НЧЗ, обладающих настраиваемыми оптическими свойствами в ближней ИК-области, является гипертермия (рис. 8), основанная на фототермическом эффекте – преобразовании поглощенного света в тепло, посредством безизлучательной динамики релаксации электронов [18]. Раковые клетки более чувствительны к нагреванию, чем здоровые, и начинают гибнуть при температуре (43–45)°С. После связывания наночастиц с раковыми клетками на исследуемый орган направляется ИК-лазер малой мощности. Свет лазера поглощается НЧЗ, при этом они излучают ультразвуковые и тепловые волны, регистрируемые специальным сенсором. Такая терапия позволяет использовать НЧЗ не только для уничтожения раковых клеток, но и для борьбы с внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii*. Биосовместимые НЧЗ – идеальное средство доставки тепла в опухоли, поскольку они нетоксичны, стабильны и могут быть покрыты (модифицированы) самыми разными молекулами, способными селективно взаимодействовать с раковыми клетками.

Во многих исследованиях было показано, что форма и размер наночастиц сильно влияет на их физико-химические свойства, поэтому наиболее подходящими для фототермической терапии являются наностержни, наноболочки и наноклетки. Кроме того, наночастицы в

форме звезд или кластеров также обладают хорошим потенциалом для применения в фототермической терапии раковых опухолей.

Очень важное значение при терапии злокачественных новообразований, а также для терапии других заболеваний имеет применение модифицированных НЧЗ (с присоединенными таргетными молекулами) в качестве платформы для адресной доставки лекарственных средств к пораженному органу. Это перспективный путь к минимизации повреждений здоровой ткани и, следовательно, побочных эффектов от применяемых методов терапии. Самыми популярными объектами для адресной доставки являются противоопухолевые средства и антибиотики. Предложены варианты использования конъюгатов НЧЗ с такими противоопухолевыми средствами как комплексы платины [26], доксорубин [27], паклитаксель [28], метотрексат [29], даунорубин [30] и др. Конъюгацию осуществляли как путем простой физической адсорбции препаратов на поверхности золотых наночастиц, так и с помощью алкантиольных линкеров. Действие конъюгатов оценивали как на моделях *in vitro* – с использованием культур опухолевых клеток, так и *in vivo* – на мышах с привитыми опухолями различной природы и локализации [25].

Среди других лекарственных средств, конъюгированных с НЧЗ, можно отметить ТАК-779 [31], который проявил более выраженную активность против вируса иммунодефицита за счет высокой локальной концентрации, этанерцепт [32] – противоревматический препарат, инсулин [33].

Фотодинамическая терапия является известным терапевтическим методом, в основе которого лежит использование света для возбуждения молекул фотосенсибилизатора, которые передают энергию молекулам  $O_2$ , превращая его из триплетного состояния в синглетное. Молекулы кислорода в синглетном состоянии более чувствительны к окружающей среде, а время их жизни во внутриклеточной среде составляет порядка 3 мкс. В терапевтических дозах их реакция с биомолекулами приводит к апоптозу и некрозу клеток. Из-за кратковременного действия сенсibilизирующих веществ важным является их доставка точно к клетке-мишени. Было доказано, что НЧЗ являются эффективными средствами адресной доставки сенсibilизаторов для фотодинамической терапии [34].

В работе [35] для адресной доставки использовали наночастицы золота, имеющие пик ППП в ближней ИК-области для сочетания фотодинамической терапии и визуализации процесса. Важно, что благодаря адресной доставке за счет использования наночастиц золота эффективность фотодинамической терапии значительно улучшилась. Кроме того, не было обнаружено никакого токсичного воздействия со стороны конъюгатов, введенных в организм в терапевтических дозах.

Другой пример сочетания диагностических и терапевтических свойств НЧЗ представлен в работе [36]. Авторы предлагают новый экономически эффективный способ синтеза нанокубов золота на основе наночастиц меди ( $\text{Cu}_2\text{O}$ ) и их применение в качестве агента для проведения фототермической терапии с одновременной визуализацией процесса фотоакустическим методом.

Авторы работы [37] проводили исследование суммарного воздействия химио- и фототермической терапии раковых опухолей. В качестве носителей и терапевтических агентов использовались мезопористые магнитные нанокластеры золота. В результате исследования на мышах было установлено значительное ингибирование роста опухоли и метастазов за счет терапевтического эффекта и адресной доставки нанокластеров золота.

В работе [38] авторы также демонстрируют хороший синергетический эффект за счет комбинации фототермальной и химиотерапии по средствам многофункциональных наночастиц DOX-PLA-Au-PEG-MnP. В работе используются конъюгаты золотых наноболочек с Mn-порфирином для совмещения терапии с визуализацией на МРТ. Полученный конъюгат показал превосходную стабильность и длительный срок циркуляции в кровеносной системе. Также было отмечено повышение точности диагностирования и локализации конъюгатов за счет связывания МРТ-контраста с НЧЗ.

Было обнаружено, что в сочетании доксорубицина и фотогипертермии лечение является более цитотоксическим, чем при использовании химиотерапии в отдельности.

## Гибридные конструкции с НЧЗ для радионуклидной тераностики заболеваний человека

В настоящее время зарубежные и российские ученые ведут активные исследования по разработке так называемых многофункциональных платформ (молекулярных конструкций) с наночастицами, в состав которых можно ввести радионуклидную метку, что обеспечит стабильную визуализацию, увеличит чувствительность к определению заболевания на ранней стадии, оптимизирует фармакокинетику *in vivo* для уменьшения неспецифичного поглощения органами, позволит усовершенствовать адресную доставку и повысить эффективность радионуклидной терапии [18].

Одной из наиболее перспективных конструкций для введения радиометки является конструкция из НЧЗ.

Существует два основных способа для получения меченных радионуклидами наночастиц. Одним из них является введение радиоактивной метки на поверхность или в ядро наночастицы. Другой подход заключается в инкапсулировании радиоактивной полезной нагрузки внутрь наночастицы. Эти два подхода отличаются по своей химии, но оба широко используются для получения меченных радионуклидами наночастиц.

При получении таких наночастиц для биомедицинских исследований необходимо учитывать ряд ключевых факторов. Первый из них – целостность меченой радионуклидом конструкции. При применении наночастиц, меченных радионуклидами, *in vitro* или *in vivo* сам радионуклид наблюдается и определяется точнее, чем наночастица или полезная нагрузка. Таким образом, структура наночастиц и метод введения метки должны обеспечивать надёжное и стабильное получение меченных радионуклидами НЧЗ. Второе условие применения заключается в том, что период полураспада радионуклида должен быть сравним с кинетикой связывания образца и мишени, а также с фармакокинетикой образца *in vivo*. Третьим фактором является эффективность адресности и удельная радиоактивность молекулярной конструкции. Наночастицы, которые позволяют увеличивать загрузку адресных лигандов и повышать удельную радиоактивность, могут обеспечивать повышение эффективности связывания и снижение количества вводимых наночастиц до следовых. Четвёртый фактор – воз-

возможность для прикладных исследований, так как для проведения клинических испытаний на человеке необходимо одобрение FDA. Например, несмотря на то, что существуют хелатирующие агенты, показывающие более стабильное мечение  $^{64}\text{Cu}$  для ПЭТ визуализации, DOTA остаётся наиболее используемым хелатирующим агентом для прикладных исследований благодаря одобрению FDA и широкому применению в клинических испытаниях [18].

В качестве радиоактивной метки для молекулярных конструкций с наночастицами золота могут быть предложены радионуклиды, применяемые как для визуализации, так и для терапии, в том числе лантаниды,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{213}\text{Bi}$  и другие  $\alpha$ - и  $\beta$ -излучатели.

Среди радионуклидов, применяемых для терапии,  $^{67}\text{Cu}$  имеет преимущества благодаря своим ядерным характеристикам:  $T_{1/2}=61,9$  ч,  $\beta$  (100 %) [39], и может быть применен для радионуклидной терапии в составе молекулярных конструкций. Учитывая достаточно медленную фармакокинетику антител в организме, период полураспада  $^{67}\text{Cu}$  подходит для накопления антител в опухоли. С другой стороны, его период полураспада меньше, чем у  $^{131}\text{I}$  ( $T_{1/2}=8$  сут) из-за чего  $^{67}\text{Cu}$  обеспечивает более высокую мощность дозы облучения опухоли. Средний пробег  $\beta$ -частиц  $^{67}\text{Cu}$  равен 0,2 мм, благодаря чему этот радионуклид может применяться для терапии небольших опухолей (размером до 5 мм) [40].

Таким образом, меченные радионуклидами модифицированные молекулярные конструкции с НЧЗ, способные активно поглощать излучение в ближнем ИК-диапазоне, могут быть использованы для многофункциональной терапии. Такой метод позволяет не только определить локализацию опухоли, но и за счет сочетания фототермальной терапии и  $\beta$ -излучения  $^{67}\text{Cu}$  обеспечивает двойной терапевтический эффект, при котором возрастает вероятность разрушения раковых клеток.

## Заключение

Проведенный анализ имеющихся на сегодняшний день литературных данных и экспериментальных исследований, касающихся применения НЧЗ в медицине, позволяет отметить основные отличительные черты тераностики с НЧЗ:

1. НЧЗ способны переносить большую нагрузку в виде лекарственного средства и защищать его от распада. Например, наночастица размером в 70 нанометров содержит примерно 2000 малых интерферирующих молекул рибонуклеиновой кислоты, в то время как конъюгаты антител содержат менее десяти. Вся нагрузка наночастицы сконцентрирована в ней самой, и ее разновидность и количество не оказывают влияния на фармакокинетические свойства и биораспределение наночастиц. В отличие от них, в молекулярных конъюгатах разновидность и количество терапевтического вещества, прикрепленного к направленному лиганду (антителу), значительно изменяет общие свойства конъюгата.
2. НЧЗ обладают достаточно большим размером, чтобы в них могли содержаться множественные направленные лиганды, что способствует многовалентной связи с рецепторами на поверхности клеток.
3. НЧЗ могут переносить различные типы молекул благодаря возможности модификации их поверхности. При этом фармакокинетические свойства наночастицы не изменяются в зависимости от количества и типа присоединенного вещества.
4. НЧЗ обладают способностью преодолевать механизмы устойчивости клеток к лекарственным средствам и проникают внутрь них посредством эндоцитоза.

Регулируемое сочетание этих свойств за счет правильной конструкции наночастицы может свести к минимуму побочные эффекты противораковых лекарств, одновременно усиливая их эффективность.

## Список литературы

1. Золото. // [www.banki.ru/wikibank/zoloto/](http://www.banki.ru/wikibank/zoloto/).
2. Физиологическое воздействие наночастиц золота на организм человека. // Материалы III Российского гомеопатического съезда. – Москва, 19–21 октября 2007 г., [www.nanonewsnet.ru](http://www.nanonewsnet.ru) от 17.06.2008.
3. Younan Xia, Weiyang Li, Claire M. Copley et al. Gold nanocages: From synthesis to theranostic applications. – Department of Biomedical Engineering, Washington University, Saint Louis, Missouri 63130, United States, from 1.03.2011.

4. Золото: стоимость, пробы, курс, скупка, разновидности золота. // [www.forexaw.com/TERMS/Raw\\_materials/Precious\\_metals/114\\_%D0%97%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%BE\\_Gold\\_%D1%8D%D1%82%D0%BE](http://www.forexaw.com/TERMS/Raw_materials/Precious_metals/114_%D0%97%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%BE_Gold_%D1%8D%D1%82%D0%BE).
5. Загайнова Е.В., Ширманова М.В., Каменский В.А. и соавт. Исследование контрастирующих свойств золотых наночастиц для метода ОКТ. // Журнал Нанопотоники, [www.nanorf.ru/том 2/№7– 8 2007/](http://www.nanorf.ru/том%20/№7-8%202007/) Российские нанотехнологии.
6. Jelveh S., Chithrani D.B.. Gold nanostructures as a platform for combinational therapy in future cancer therapeutics. // *J. Cancers*, 2011, **3**, [www.mdpi.com](http://www.mdpi.com).
7. Hough R.M., Noble R.R.P., Reich M. Natural gold nanoparticles. // *Ore Geology Reviews*, 2011, **42**, P. 55–61.
8. Марк Э. Дэвис, Чжо Чэнь, Дун М. Шинь. Терапия наночастицами: новый способ лечения рака. // [www.medicus.ru/oncology/patient/terapiya-nanochasticami-novuj-sposob-lecheniya-raka-31864.phtml](http://www.medicus.ru/oncology/patient/terapiya-nanochasticami-novuj-sposob-lecheniya-raka-31864.phtml) от 12.12.2008.
9. Jin Xie, Seulki Lee, Xiaoyuan Chen. Nanoparticle-based theranostic agents. // *Advanced Drug Delivery Reviews* 62 (2010) P. 1064–1079.
10. Broadwith Ph. Antibiotic nanoparticles go for gold. // [www.rsc.org/chemistryworld/News/2010/August/25081001.asp](http://www.rsc.org/chemistryworld/News/2010/August/25081001.asp) от 25.08.2010.
11. Yuan-Cheng Cao, Xiao-Feng Hua, Xiao-Xia Zhu et al. Preparation of Au coated polystyrene beads and their application in an immunoassay. // *J. Immunol. Methods*, 2006, **317**, P. 163–170.
12. Нанозолото из чая. // Журнал Перст , [www.nkj.ru](http://www.nkj.ru) от 07.08.2009.
13. Сделать производство наночастиц экологически безопасным поможет корица. // *Pharmaceutical Research*.
14. Daniel M.C., Astruc D. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. // *Chem. Rev.*, 2004, **104**, P. 293–346.
15. Oyelere A.K., Chen P.C., Huang X. et al. Peptide-conjugated gold nanorods for nuclear targeting. // *Bioconjug. Chem.* 18 (2007) P. 1490–1497.
16. Rosi N.L., Giljohann D.A., Thaxton C.S. et al. Oligonucleotide-modified gold nanoparticles for intracellular gene regulation. // *Science*, 2006, **312**, P. 1027–1030.
17. Weipeng Lv, Yang Wang, Wenqian Feng et al. Robust and smart gold nanoparticles: one-step synthesis, tunable optical property, and switchable catalytic activity. // *J. Mater. Chem.*, 2011.
18. Yongjian Liu, Michael J. Welch. Nanoparticles labeled with positron emitting nuclides: advantages, methods and applications. // *J. Bioconjugate Chem.*, 2012, **23**, P. 671–682.
19. Dakrong Pissuwan, Takuro Niidome, Michael B. Cortie. The forthcoming applications of gold nanoparticles in drug and gene delivery systems. // *J. Controlled Release*, 2011, **149**, P. 65–71.
20. Campagnolo D. Monoclonal Antibodies: A New Way to Treat MS. – MD, MS, Director, Clinical MS Research, Barrow Neurological Institute, Phoenix, Arizona. // [www.unitedspinal.org/msscene/2008/05/28](http://www.unitedspinal.org/msscene/2008/05/28).
21. Choi, C.H.J., Alabi, C.A., Webster, P., Davis, M.E. Mechanism of active targeting in solid tumors with transferrin-containing gold nanoparticles. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, **107**, P. 1235–1240.
22. El-Sayed, I.H., Huang, X., El-Sayed, M.A. Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-egfr antibody conjugated gold nanoparticles. // *Cancer Lett.*, 2006, **239**, P. 129–135.
23. Kelemen, L.E. The role of folate receptor in cancer development, progression and treatment: Cause, consequence or innocent bystander? // *Int. J. Cancer*, 2006, **119**, P. 243–250.
24. Gold nanoparticles may simplify cancer detection. // Georgia Institute of Technology.
25. Дьякман Л.А., Хлебцов Н.Г. Золотые наночастицы в биологии и медицине: достижения последних лет и перспективы. // *Acta Naturae*, 2011, **3**, № 2 (9), P. 36–58.
26. Dhar S., Daniel W.L., Giljohann D.A. et al. // *J. Amer. Chem. Soc.*, 2009, **131**, P. 14652–14653.
27. Asadishad B., Vossoughi M., Alemzadeh I. // *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2010, **49**, P. 1958–1963.
28. Paciotti G.F., Kingston D.G.I., Tamarkin L. // *Drug Dev. Res.*, 2006, **67**, P. 47–54.
29. Chen Y.H., Tsai C.Y., Huang P.Y. et al. // *Mol. Pharm.*, 2007, **4**, P. 713–722.
30. Li J., Wang X., Wang C. et al. // *Chem, Med. Chem.*, 2007, **2**, P. 374–378.
31. Bowman M.C., Ballard T.E., Ackerson C.J. et al. // *J. Amer. Chem. Soc.*, 2008, **130**, P. 6896–6897.
32. Chamberland D.L., Agarwal A., Kotov N. et al. // *Nanotechnology*, 2008, **19**, P. 095101.

33. Joshi H.M., Bhumkar D.R., Joshi K. et al. // *Langmuir*, 2006, **22**, P. 300–305.
34. Cheng Y., Meyers J.D., Broome A.-M. et al. Deep Penetration of a PDT Drug into Tumors by Non-covalent Drug-Gold Nanoparticle Conjugates. // *J. Amer. Chem. Soc.*, 2011, **133**, P. 2583–2591.
35. Avinash Srivatsan, Samir V. Jenkins, Mansik Jeon et al. Gold nanocage-photosensitizer conjugates for dual-modal image-guided enhanced photodynamic therapy. // *J. Theranostics*, 2014, **4**, Issue 2, P. 163–174.
36. Juan Hu, Xianglong Zhu, Hui Li et al. Theranostic au cubic nanoaggregates as potential photoacoustic contrast and photothermal therapeutic agents. // *J. Theranostics*, 2014, **4**, Issue 5, P. 534–545.
37. JinRong Peng, TingTing Qi, JinFeng Liao1 et al. Mesoporous magnetic gold “nanoclusters” as theranostic carrier for chemo-photothermal co-therapy of breast cancer. // *J. Theranostics*, 2014, **4**, Issue 7, P. 678–692.
38. Lijia Jing, Xiaolong Liang, Xiaoda Li et al. Manganese porphyrin conjugated au nanoshells encapsulating doxorubicin for potential magnetic resonance imaging and light triggered synergistic therapy of cancer. // *J. Theranostics*, 2014, **4**, Issue 9, P. 858–871.
39. Дмитриев С.Н., Зайцева Н.Г., Очкин А.В. Радионуклиды для ядерной медицины и экологии. Ядерные данные, методы получения, применение в ядерной медицине и мониторинге окружающей среды. – Дубна: ОИЯИ, 2001, 103 с.
40. Марченко Н.В., Марченков Н.С. Гибридные конструкции с наночастицами золота для радионуклидной тераностики заболеваний человека. // Сборник тезисов докладов XX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых “Ломоносов”. – М., МГУ им. М.В.Ломоносова, 2013, 84 с.

## GOLD NANOPARTICLES AND THEIR APPLICATION IN HUMAN DISEASES THERANOSTICS

N.S. Marchenkov, N.V. Marchenko

The National Research Centre “Kurchatov Institute” NBICS-Centre, Moscow, Russia

In recent years, gold nanostructures have been a subject of intensive research for their favorable physical and chemical properties, that allow their use for diagnosis and therapy (theranostics) of human diseases. Theranostics with gold nanoparticles is a developing area of medicine, mainly in oncology, that combines both therapy and diagnosis, i.e. a medicament for the diagnosis and treatment of diseases in the general procedure can be used.

Gold nanoparticles may function as contrast agents for a number of optical imaging techniques and can as a photothermal converter for destruction of tumor cells. Gold nanoparticles modified with specific biomolecules can be a platform for the targeted delivery of drugs and radionuclides to organs and tissues. Gold also facilitates an imaging and can be used for the subsequent targeted therapeutic effects on the marked area, for example, in case of a local hyperthermia of tumors.

The review covers the properties of gold nanoparticles, methods of their synthesis, the results of modern medical applications of gold nanoparticles and their future potential as agents for multifunctional therapy.

Key words: *theranostics, gold nanoparticles, imaging, targeted delivery, hyperthermia, multifunctional therapeutics, radiation therapy, double therapeutic effect*

E-mail: [Marchenko\\_NV@nrcki.ru](mailto:Marchenko_NV@nrcki.ru)