**УДК 616-006.04-035.1:615.831**

# ПЛАЗМОННАЯ ФОТОТЕРМИЧЕСКАЯ И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ

**Бучарская А.Б.**

*ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, e-mail: allaalla_72@mail.ru*

**Несмотря на значительный прогресс в лечении онкологических заболеваний, эффективность стандартных видов химио- и лучевой терапии для лечения ряда злокачественных новообразований остается недостаточной, что может быть обусловлено в том числе развитием в опухолевых клетках резистентности к лекарственным препаратам и выраженной токсичностью химио- и лучевой терапии. Важной тенденцией развития экспериментальной и клинической онкологии является переход к комплексному лечению опухолей с использованием комбинированных терапевтических стратегий. Бурное развитие нанотехнологий позволяет создавать принципиально новые подходы к лечению рака, а также оптимизировать существующие. Несмотря на долгую историю лазерной гипертермии как метода лечения в онкологии, низкая селективность лазерного нагрева, вызывающая повреждение окружающих опухоль тканей, ограничивает ее применение. Использование нанотермосенсибилизаторов, в том числе плазмонно-резонансных золотых наночастиц, позволяет увеличить селективное повреждение опухолевой ткани со снижением токсического действия для здоровых тканей. Перспективным методом терапии опухолей является фотодинамическая терапия, основанная на использовании фотосенсибилизаторов и лазерного излучения. Обзор посвящен применению золотых наночастиц и нанокомпозитов на их основе в плазмонной фототермической и фотодинамической терапии злокачественных новообразований.**

Ключевые слова: золотые наночастицы, опухоли, плазмонная фототермическая терапия, фотодинамическая терапия

# PLASMON PHOTOTHERMAL AND PHOTODYNAMIC THERAPY OF TUMORS USING GOLD NANOPARTICLES

**Bucharskaya A.B.**

*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail:allaalla_72@mail.ru*

**Despite significant progress in the treatment of cancer, the effectiveness of standard types of chemo-and radiotherapy for a number of malignant tumors remains insufficient, which may be due to the development of drug resistance in tumor cells and severe toxicity of chemo-and radiotherapy. An important trend in the development of experimental and clinical oncology is the transition to a comprehensive treatment of tumors using several combined therapeutic strategies. The rapid development of nanotechnology allows us to create fundamentally new approaches to cancer treatment, as well as to optimize existing ones. Despite the long history of laser hyperthermia as a method of treatment in oncology, low selectivity of laser heating, causing damage to the surrounding tumor tissues, limits its use. The use of nanothermosensitizers, including plasmon-resonance gold nanoparticles, can increase selective damage of the tumor tissue with a reduction in toxic effect on healthy tissues. A promising method of tumor therapy is photodynamic therapy based on the use of photosensitizers and laser radiation. The review is devoted to the use of gold nanoparticles and nanocomposites based on them in plasmon photothermal and photodynamic therapy of malignant tumors.**

Keywords: gold nanoparticles, tumors, plasmonic photothermal therapy, photodynamic therapy

Несмотря на значительные усилия, предпринимаемые международным сообществом, злокачественные новообразования остаются одной из важнейших причин смертности в современном мире. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2018 г. от этих заболеваний умерли 9,6 млн человек [1]. По данным GLOBOCAN 2018, IARC (Международного агентства по исследованию рака) Россия в 2018 г. заняла 5-е место в мире по числу смертей онкологических больных [2], заболеваемость в РФ на 100 тыс. населения составила 11,4 человека, ежегодно в РФ выявляются 1,67 млн новых пациентов [3].

К сожалению, эффективность стандартных видов в химио- и лучевой терапии для ряда злокачественных новообразований остается недостаточной. Это обусловлено различными причинами, в том числе развитием в опухолевых клетках резистентности к лекарственным препаратам [4] и выраженной токсичностью химио- и лучевой терапии [5]. Это стимулирует поиск новых терапевтических стратегий противоопухолевой терапии, направленных на селективное повреждение опухолевой ткани со снижением токсического действия на здоровые ткани.

Одним из эффективных методов противоопухолевой терапии является гипертермия опухолевой ткани, при которой в качестве источников тепла используются широкий диапазон излучения, начиная от радиочастот до микроволн, а также ультразвуковые волны [6]. Наиболее интенсивно исследуемым направлением гипертермической терапии в последние годы является лазерная терапия с использованием нанотермосенсибилизаторов, в том числе плазмонная фототермическая терапия с использованием плазмонно-резонансных золотых наночастиц [7].

Для термосенсибилизации опухолевых тканей используют различные виды золотых наночастиц: наносферы [8], нанооболочки [9], наностержни [10], наноклетки [11]. При воздействии на опухоль с накопившимися в ней золотыми наночастицами лазером с определенной длиной волны, близкой к плазмонной полосе поглощения наночастиц, осуществляют выраженный нагрев наночастиц, вызывающий термолиз опухолевых клеток, при этом окружающие здоровые ткани не повреждаются [12, 13]. В современной англоязычной литературе данный вид терапии получил название «плазмонная фототермическая терапия» или «плазмонно-резонансная фототермическая терапия» [14]. Наиболее часто используется спектральная настройка плазмонного резонанса золотых наночастиц в так называемом терапевтическом окне прозрачности тканей (750–1100 нм), где отмечается наибольшее проникновение лазерного излучения в биоткань [15]. Было показано, что золотые наностержни обладают оптимальными характеристиками для фототермической терапии из-за продолжительной циркуляции в кровотоке [16], коллоидной стабильности и легкой настройки их плазмонного резонанса к длине волны лазера путем изменения соотношения размеров наностержней [17]. Эксперименты in vitro и in vivo продемонстрировали наибольшую эффективность применения золотых наностержней по сравнению с наносферами и нанокубами для преобразования светового излучения в тепловую энергию [18, 19].

Селективное накопление наночастиц в опухолевой ткани достигается с использованием методик пассивной и активной доставки. Пассивное накопление наночастиц в опухолевой ткани происходит за счет так называемого эффекта повышенной

проницаемости и задержания – EPR-эффекта [20]. Сосудистая сеть опухоли характеризуется неупорядоченной архитектоникой, расширенными и извилистыми сосудами, наличием артериовенозных шунтов, расширенных пор, нарушениями формы и структурной организации эндотелиальных клеток, что делает сосуды «дырявыми» [21]. Это обусловливает увеличенную проницаемость опухоли для белков плазмы и лекарственных средств, кроме того, скорость выведения из опухоли наночастиц снижена из-за недостатка функциональных лимфатических сосудов в опухоли.

Изменение размера, формы и характера покрытия наночастиц может увеличивать эффективность их накопления в опухоли [22]. Например, установлено, что поверхностная модификация золотых наночастиц с использованием полиэтиленгликоля препятствует их агломерации и повышает время циркуляции в системном кровотоке [23].

Активная доставка предусматривает модификацию поверхности наночастиц опухолевыми биомаркерами, способными специфически связываться с мембранами опухолевых клеток [24].

Успешное применение плазмонной фототермической терапии для лечения опухолей с использованием наночастиц требует решения ряда проблем, связанных с потенциальной токсичностью и биораспределением наночастиц, наиболее эффективным способом доставки наночастиц и неинвазивными методами мониторинга их накопления в опухоли, а также оптимизацией терапевтического протокола [25].

Для биомедицинских применений часто используют золотые нанооболочки с поглощением света в красной и ближней инфракрасной области спектра. Так, в исследовании D.P. O'Neal и соавторов (2004) авторы отметили выраженный терапевтический эффект у мышей с карциномой кишечника при внутривенном введении золотых нанооболочек и проведении в течение 3 минут облучения ИК-лазером с длиной волны 808 нм и плотностью мощности 4 Вт/см$^2$ [26].

В исследовании A.M. Gobin и соавторов (2007) мышам с перевитой карциномой кишечника внутривенно вводили золотые нанооболочки диаметром 143 нм с диаметром ядра 119±11 нм и размером оболочки 12 нм. Через 20 часов на опухоль воздействовали ИК-лазером с длиной волны 808 нм и плотностью мощности 4 Вт/см$^2$ в течение 3 минут. Авторы отмечали уменьшение объема опухоли в 2 раза на 12-й день после воздействия и увеличение продолжительности жизни мышей после фототермической терапии [27].

E.B. Dickerson и соавторы (2008) проводили сравнение эффективности интратуморального и внутривенного введения золотых наностержней на мышиной модели плоскоклеточной карциномы кожи. Было показано, что на 13-й день после фототермического воздействия при интратуморальном введении наностержней объем опухоли сокращался на

57% по сравнению с первоначальным, а в случае внутривенного введения – на 23% [28].

В исследовании in vitro G.Von Maltzahn и соавторами (2009) было показано, что PEG-покрытые золотые наностержни (ЗНС) в 6 раз быстрее нагреваются при облучении, чем при тех же концентрациях – золотые нанооболочки (ЗНО). В исследовании in vivo те же авторы установили, что ЗНС более длительно циркулируют в крови при внутривенном введении, чем ЗНО (17 ч и 4 ч соответственно). При внутривенном введении мышам с перевитой человеческой меланомой MDA-MB-435 покрытых полиэтиленгликолем золотых наностержней в высокой дозировке (20 мг/кг) при фототермолизе была достигнута полная резорбция опухоли [29]. Полученные результаты можно объяснить малым размером опухоли (объем порядка 0,5 см$^3$) и высокой вводимой дозой золотых наночастиц.

С целью повышения уровня накопления наночастиц в опухоли в работе Z. Li и соавторов (2010) использовали золотые наностержни, функционализованные RGD-трипептидом, селективно связывающимся с рецепторами опухолевых клеток меланомы. Для облучения применяли ИК-лазер с высокой плотностью мощности 24 Вт/см$^2$ [30]. Безусловно, подобный протокол не применим для использования в клинических условиях.

В исследовании J. Chen и соавторов (2010) мышам с перевитой глиомой линии U78 внутривенно вводили золотые наноклетки в высокой дозировке ($9\times10^{12}$ частиц). Дальнейшее облучение ИК-лазером с небольшой плотностью мощности 0,7 Вт/см$^2$ позволило добиться значительного снижения метаболической активности опухолевых тканей [31].

В исследовании М.А. Сироткиной (2014) мышам линии CBA с раком шейки матки вводили однократно внутривенно золотые наностержни (размерами 50/10 нм и 60/15 нм, в дозе 250 мкг/кг), контроль накопления наночастиц в опухоли проводили с помощью ОКТ каждые 30 минут в течение 7 часов. При визуализации наибольшего накопления перевитую опухоль облучали диодного лазера с плотностью мощности 1,2–1,5 Вт/см$^2$ в течение 20 минут. Применение наностержней размером 50/10 нм привело к торможению роста перевитой опухоли на 51% на 7-й день после лазерного воздействия, наностержней размером 60/15 нм – на 72% на 14-й день после лазерного воздействия [32]. Однако небольшая проникающая способность ОКТ – максимум до 2–3 мм [33] – ограничивает возможность контролировать накопление наночастиц методом ОКТ в опухолях мягких тканей.

Зарубежными авторами были предложены различные стратегии дозирования для увеличения накопления наночастиц в опухоли. J. Wang и соавт. [34] продемонстрировали максимальное накопление золота в опухоли и во внутренних органах через 24 часа и 72 часа соответственно после однократного внутривенного введения 200 мкл золотых наностержней (60±15 нм) с концентрацией золота 0,1 мг/мл мышам Balb с перевитой карциномой молочной железы 4T1. В работе P. Puvanakrishnan и соавт. [35] повторная стратегия дозирования была

использована для внутривенного введения покрытых ПЭГ золотых наностержней (24 ± 7 нм) Swiss nu/nu мышам с перевитыми опухолями CRL-155.

В исследовании A.M. El-Saed и соавторов (2013) мышам Balb C с перевитой карциномой Эрлиха вводили внутривенно и внутритуморально раствор пегилированных ЗНС с размерами 60±5 и осевым соотношением 4,6 с максимумом поглощения 800 нм в дозировке 1,5 мг/кг каждые три недели. Максимальное накопление в перевитых опухолях наблюдалось через 3 суток после внутривенного введения, период полувыведения составлял 11,6 дня. Через 7 дней после каждого внутривенного введения на перевитую карциному Эрлиха воздействовали локально излучением диодного лазера с плотностью мощности 50 Вт/см$^2$ в течение 2 минут, нагрев опухоли составил 79°С. Однако при данном способе терапии торможение роста опухоли наблюдалось только начиная с 22-го по 47-й день наблюдения [36].

В исследовании российских авторов было установлено, что трехкратное внутривенное введение золотых наностержней, покрытых полиэтиленгликолем, позволяет увеличить накопление наночастиц в опухоли при достаточной степени васкуляризации перевитых опухолей печени у крыс. Предложенный способ плазмонной фототермической терапии оказывает значительный повреждающий эффект на опухоль, проявлявшийся в выраженных некротических и дистрофических изменениях опухолевых клеток, сопоставимый с эффектом воздействия плазмонной фототермической терапии после интратуморального введения золотых наностержней [37].

Известно, что токсичность ЗНС непосредственно коррелирует с их накоплением в основном в органах ретикулоэндотелиальной системы, таких как печень и селезенка [38]. Таким образом, разработка оптимальной и безопасной стратегии дозирования внутривенных инъекций золотых наночастиц для эффективного накопления золота в опухолях и эффективной плазмонной фототермической терапии остается актуальной задачей дальнейших исследований. Нерешенной проблемой остается оптимальный выбор интервалов между внутривенным введением наночастиц и проведением плазмонной фототермической терапии; кроме того, небольшой подъем температуры при лазерной гипертермии, обусловленный недостаточным накоплением ЗНС, может вызывать продолженный рост опухоли.

Одним из перспективных экспериментальных методов терапии опухолей является фотодинамическая терапия (ФДТ), основанная на использовании фотосенсибилизаторов и лазерного излучения [39]. При облучении определенной длиной волны фотосенсибилизатор переходит в возбужденное состояние и инициирует образование синглетного кислорода и других свободных радикалов, необратимо повреждающих злокачественные клетки [40].

Наряду с высокой локальностью воздействия и хорошей переносимостью процедуры у ФДТ имеются и слабые стороны: недостаточное накопление фотосенсибилизатора в опухоли, низкая проникающая способность красной области спектра, на которую настроено подавляющее большинство фотосенсбилизаторов, невозможность терапии опухолей со слабой оксигенацией. Наиболее часто применяются фотосенсибилизаторы на основе порфирина, в том числе гематопорфирин [41].

Важными проблемами применения ФДТ остаются небольшая глубина проникновения света в ткани и медленная биодеградация фотосенсибилизатора, в результате чего ткани пациента длительно остаются чувствительными к свету [42]. Для оптимизации ФДТ терапии активно проводятся поиск новых и модификация существующих фотосенсибилизаторов, в том числе с использованием наночастиц [43].

Одной из важных тенденций развития экспериментальной и клинической онкологии является переход к комбинированному лечению опухолей с использованием нескольких методов [44]. С точки зрения повышения эффективности терапии перспективным видится сочетание фототермической и фотодинамической терапии в рамках одной процедуры. Для этого есть многочисленные предпосылки: сопряженность обоих методов с оптическим излучением, ускорение фотохимических реакций при повышении температуры, синергичное воздействие на опухолевые кровеносные сосуды, разобщенность максимальных терапевтических эффектов обеих процедур во времени, повышение термочувствительности клеток в условиях гипоксии, вызываемой фотохимической реакцией, и т.д. [45]. Для сочетания фототермического и фотодинамического воздействий предполагается использование нанокомпозитов, в составе которых можно выделить три основных элемента: золотое ядро, детерминирующее нагрев, кремнеземную оболочку (содержащую инкапсулированные молекулы фотосенсибилизатора) и фотосенсибилизатор, ответственный за фотохимическую реакцию [46]. В ряде работ была отмечена низкая цитотоксичность подобных нанокомпозитов [47, 48], однако данные об экспериментах in vivo с их использованием немногочисленны [49, 50].

Так, в исследовании B. Jang и соавт. (2011) мышам с перевитыми опухолями внутривенно вводили нанокомпозиты на основе золотых наностержней с фталоцианином алюминия, через неделю рост опухоли уменьшился на 79% при использовании только фотодинамической терапии (ФДТ) и на 95% – при использовании комбинированной фотодинамической и фототермической терапии [49].

В исследовании G. Terentyuk и соавт. (2014) крысам с перевитыми опухолями печени внутритуморально в объеме 30% от объема опухоли вводили нанокомпозиты на основе золотых наностержней с гематопорфирином, дальнейшее наблюдение за животными

проводили в течение 21 дня. При воздействии только фотодинамической терапии отмечали умеренное торможение роста опухоли – в среднем на 20%. Плазмонная фототермическая терапия и сочетанное воздействие фотодинамической и фототермической терапии с использованием нанокомпозитов приводили к резкому снижению объема опухоли – до 90% через 3 дня после облучения. Снижение объема опухолей и дальнейшее торможение их роста было обусловлено выраженными некротическими процессами в опухолевой ткани. Однако к 21-м суткам у животных авторы отметили возобновление роста опухолей. Авторы предположили, что наблюдаемый рецидив опухоли может быть обусловлен неравномерным пространственным распределением плотности мощности ИК лазера и недостаточным проникновением лазерного облучения в ткань опухоли [50].

Наряду с перспективностью использования подобных конструкций для комбинированной терапии имеется целый ряд проблем и вопросов, связанных с их использованием. Они касаются в том числе подбора оптимальных доз препарата и мощностей излучения, количества сеансов, длительности воздействия, способа введения композитов в организм, наиболее эффективного сочетания терапевтических воздействий, а также способов усиления степени проникновения вглубь биологических тканей лазерного излучения.

Таким образом, для развития и последующего внедрения в клиническую практику методик лечения на основе плазмонной фототермической и фотодинамической терапии с использованием золотых наночастиц необходимы совершенствование протоколов физических воздействий, разработка оптимальных стратегий дозирования для увеличения накопления наночастиц в опухоли и тщательная оценка их возможного токсического воздействия на организм. Решение поставленных задач позволит открыть новые перспективы в лечении онкологических заболеваний и решить некоторые фундаментальные проблемы наноонкологии, касающиеся механизма комбинированного воздействия наночастиц и излучения на патоморфоз перевитых опухолей.

## Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень о раке. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer (дата обращения: 11.06.2019).

2. Global Initiative for Cancer Registry Development. International Agency for Research on Cancer. [Электронный ресурс]. URL: https://gco.iarc.fr/ (дата обращения: 11.06.2019).

3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Статистический сборник 2017 год. [Электронный ресурс]. URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god (дата обращения: 11.06.2019).
4. Gatti L., Zunino F. Overview of tumor cell chemoresistance mechanisms. Methods in molecular medicine. 2005. vol. 111. P.127-148.
5. Brearley M.J. Chapter 16 - Chemotherapy. In: Feline Soft Tissue and General Surgery, Editor(s): Sorrel J. Langley-Hobbs, Jackie L. Demetriou, Jane F. Ladlow, W.B. Saunders, 2014. P. 161-167.
6. Takagi H., Azuma K., Tsuka T., Imagawa T., Osaki T., Okamoto Y. Antitumor effects of high-temperature hyperthermia on a glioma rat model. Oncol Lett. 2014. vol. 7 (4). P. 1007-1010.
7. Huang X., Jain P.K., El-Sayed I.H., El-Sayed M.A. Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles. Lasers Med. Sci. 2008. vol. 23. P. 217-228.
8. Elbialy N., Abdelhamid M., Youssef T. Low power argon laser-induced thermal therapy for subcutaneous Ehrlich carcinoma in mice using spherical gold nanoparticles. J. Biomed Nanotechnol. 2010. vol. 6. P. 687-693.
9. Hirsch L.R., Stafford R.J., Bankson J.A., Sershen S.R. Rivera B., Price R.E., Hazle J.D., Halas N.J. West J.L. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. Proc Natl. Acad Sci USA. 2003. vol. 100. P. 13549-13554.
10. Bucharskaya A.B., Maslyakova G.N., Afanasyeva G.A., Terentyuk G.S., Navolokin N.A., Zlobina O.V., Chumakov D.S., Bashkatov A.N., Genina E.A., Khlebtsov N.G., Khlebtsov B.N., Tuchin V.V. The morpho-functional assessment of plasmonic photothermal therapy effects on transplanted liver tumor. J. Innov. Opt. Health Sci. 2015. vol. 8. P. 1541004.
11. Xia Y., Li W., Cobley C.M., Chen J., Xia X., Zhang Q., Yang M., Cho E.C., Brown P.K. Gold nanocages: from synthesis to theranostic applications. Acc. Chem. Res. 2011. vol. 44 (10). P. 914-924.
12. Terentyuk G.S., Maslyakova G.N., Suleymanova L.V., Khlebtsov N.G., Khlebtsov B.N., Akchurin G.G., Maksimova I.L., Tuchin V.V. Laser-induced tissue hyperthermia mediated by gold nanoparticles: Toward cancer phototherapy. J. Biomed. Opt. 2009. vol. 14. P. 021016.
13. Choi W.I., Sahu A., Kim Y.H., Tae G. Photothermal cancer therapy and imaging based on gold nanorods. Ann Biomed Eng. 2012. vol. 40 (2). P. 534-546.
14. Huang X., Jain P.K., El-Sayed I.H., El-Sayed M.A. Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles. Lasers Med. Sci. 2008. vol. 23. P. 217-228.
15. Tuchin V.V. Tissue Optics and Photonics: Light-Tissue Interaction II [Review]. J. of Biomedical Photonics & Eng. 2016. vol. 2 (3). P. 030201-1-31.

16. Arnida Janát-Amsbury M.M., Ray A., Peterson C.M., Ghandehari H. Geometry and surface characteristics of gold nanoparticles influence their biodistribution and uptake by macrophages. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2011. vol. 77. P. 417-423.

17. Alekseeva A.V., Bogatyrev V.A., Khlebtsov B.N., Melnikov A.G., Dykman L.A., Khlebtsov N.G. Gold nanorods: Synthesis and optical properties. Colloid. J. 2006. vol. 68. P. 661-678.

18. Pattani V.P., Tunnell J.W. Nanoparticle-mediated photothermal therapy: a comparative study of heating for different particle types. Lasers Surg Med. 2012. vol. 44 (8). P. 675-684.

19. Ungureanu C., Kroes R., Petersen W., Groothuis T.A., Ungureanu F., Janssen H., van Leeuwen F.W., Kooyman R.P., Manohar S., van Leeuwen T.G. Light interactions with gold nanorods and cells: implications for photothermal nanotherapeutics. Nano Lett. 2011. vol. 11 (5). P. 1887-1894.

20. Matsumura Y., Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. Cancer. Research. 1986. vol. 46 (12 Part 1). P. 6387-6392.

21. Fang J., Nakamura H., Maeda H. The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect. Adv. Drug. Deliv. Rev. 2011. vol. 63 (3). P. 136-151.

22. Durymanov M.O., Rosenkranz A.A., Sobolev A.S. Current approaches for improving intratumoral accumulation and distribution of nanomedicines. Theranostics. 2015. vol. 5 (9). P. 1007-1020.

23. Glomm W.R. Functionalized gold nanoparticles for application in biotechnology. J. Dispers. Sci. Technol. 2005. vol. 26. P. 389-414.

24. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2015. vol. 93. P. 52-79.

25. Bucharskaya A.B., Maslyakova G.N., Chekhonatskaya M.L., Terentyuk G.S., Navolokin N.A., Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G., Bashkatov A.N., Genina E.A., Tuchin V.V. Plasmonic photothermal therapy: approaches to advanced strategy. Lasers Surg. Med. 2018. vol. 50. no 10. P. 1025-1033.

26. O'Neal D.P., Hirsch L.R., Halas N.J., Payne J.D., West J.L., Photo-thermal tumor ablation in mice using near infrared -absorbing nanoparticles. Cancer Lett. 2004. vol. 209. P. 171-176.

27. Gobin A.M., Lee M.H., Halas N.J., James W.D., Drezek R.A., West J.L. Near-Infrared Resonant Nanoshells for Combined Optical Imaging and Photothermal Cancer Therapy. Nano Letters. 2007. vol. 7. no 7. P. 1929-1934.

28. Dickerson E.B., Dreaden E.C., Huang X., El-Sayed I.H, Chu H., Pushpanketh S., McDonald J.F., El-Sayed M.A. Gold nanorod assisted near-infrared plasmonic photothermal therapy (PPTT) of squamous cell carcinoma in mice. Cancer Lett. 2008. vol. 269 (1). P. 57-66.
29. Von Maltzahn G., Park J.H., Agrawal A., Bandaru N.K., Das S.K., Sailor M.J., Bhatia S.N. Computationally guided photothermal tumor therapy using long-circulating gold nanorod antennas. Cancer Res. 2009. vol. 69. P. 3892-3900.
30. Li Z., Huang P., Zhang X., Lin J., Yang S., Liu B., Gao F., Xi P., Ren Q., Cui D. RGD-conjugated dendrimer-modified gold nanorods for in vivo tumor targeting and photothermal therapy. Mol Pharm. 2010. vol. 7. P. 94-104.
31. Chen J., Glaus C., Laforest R., Zhang Q., Yang M., Gidding M., Welch M.J., Xia Y. Gold nanocages as photothermal transducers for cancer treatment. Small. 2010. vol. 6 (7). P. 811-817.
32. Сироткина М.А. Визуализация и лазерная гипертермия биологических тканей с применением золотых плазмонно-резонансных наночастиц: дис. ... канд. биол. наук. Пущино, 2014. 140 с.
33. Fujimoto J.G., Pitris C., Boppart S.A., Brezinski M.E. Optical Coherence Tomography: An emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. Neoplasia. 2000. vol. 2 (1-2). P. 9-25.
34. Wang J., Bai R., Yang R., Liu J., Tang J., Liu Y., Li J., Chaic Z., Chen C. Size- and surface chemistry-dependent pharmacokinetics and tumor accumulation of engineered gold nanoparticles after intravenous administration. Metallomics. 2015. vol. 7. P. 516-524.
35. Puvanakrishnan P., Park J., Chatterjee D., Krishnan S., Tunnell J.W. In vivo tumor targeting of gold nanoparticles: effect of particle type and dosing strategy. Int. J. Nanomed. 2012. vol. 7. P. 1251-1258.
36. El-Sayed M.A., Shabaka A.A., El-Shabrawy O.A., Yassin N.A., Mahmoud S.S., El-Shenawy S.M., Al-Ashqar E., Eisa W.H., Farag N.M., El-Shaer M.A., Salah N., Al-Abd A.M. Tissue distribution and efficacy of gold nanorods coupled with laser induced photoplasmonic therapy in Ehrlich carcinoma solid tumor model. PLOS ONE. 2013. vol. 8 (10). e76207.
37. Bucharskaya A.B., Maslyakova G.N., Dikht N.I., Navolokin N.A., Terentyuk G.S., Bashkatov A.N., Genina E.A., Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G., Tuchin V.V. Plasmonic photothermal therapy of transplanted tumors in rats at multiple intravenous injection of gold nanorods. BioNanoScience. 2017. vol. 7 (1). P. 216-221.
38. Mironova T., Hadjiargyrou M., Simon M., Jurukovski V., Rafailovich M.H. Gold nanoparticles cellular toxicity and recovery: Effect of size, concentration and exposure time. Nanotoxicology. 2010. vol. 4 (1). P. 120-137.

39. Palumbo G. Photodynamic therapy and cancer: a brief sightseeing tour. Expert. Opin. Drug. Deliv. 2007. vol. 4 (2). P. 131-148.
40. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O., Hahn S.M., Hamblin M.R., Juzeniene A., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Mroz P., Nowis D., Piette J., Wilson B.C., Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. A cancer journal for clinicians. 2011. vol. 61. no 4. P. 250-281.
41. Kou J., Dou D., Yang L. Porphyrin photosensitizers in photodynamic therapy and its applications. Oncotarget. 2017. vol. 8 (46). P. 81591-81603.
42. Juarranz A., Jaén P., Sanz-Rodríguez F., Cuevas J., González S. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications. Clin. Transl. Oncol. 2008. vol. 10 (3). P. 148-154.
43. Бучарская А.Б., Бучарская А.Б., Генина Э.А., Башкатов А.Н., Терентюк Г.С., Наволокин Н.А., Маслякова Г.Н., Хлебцов Н.Г., Хлебцов Б.Н., Тучин В.В. Морфологические изменения перевитой саркомы с45 при фотодинамической терапии с использованием нанокомпозитов на основе золотых наностержней // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2015. № 4. С. 22-27.
44. Błaszkiewicz P., Kotkowiak M. Gold-Based Nanoparticles Systems in Phototherapy - Current Strategies. Curr. Med. Chem. 2018. vol. 25 (42). P. 5914-5929.
45. Pinto A., Pocard M. Photodynamic therapy and photothermal therapy for the treatment of peritoneal metastasis: a systematic review. Pleura Peritoneum. 2018. vol. 3 (4). P. 20180124.
46. Dykman L.A., Khlebtsov N.G. Multifunctional gold-based nanocomposites for theranostics. Biomaterials. 2016. vol. 108. P. 13-34.
47. Wang S., Huang P., Nie L., Xing R., Liu D., Wang Z., Lin J., Chen S., Niu G., Lu G., Chen X. Single continuous wave laser induced photodynamic/plasmonic photothermal therapy using photosensitizer-functionalized gold nanostars. Advanced materials. 2013. vol. 1. no 2. P. 90-97.
48. Trinidad A.J., Hong S.J., Peng Q., Madsen S.J., Hirschberg H. Combined concurrent photodynamic and gold nanoshell loaded macrophage-mediated photothermal therapies: an in vitro study on squamous cell head and neck carcinoma. Lasers Surg. Med. 2014. vol. 46 (4). P. 310-318.
49. Jang B., Park J.Y., Tung C.H., Kim I.H., Choi Y. Gold nanorod-photosensitizer complex for near-infrared fluorescence imaging and photodynamic/photothermal therapy in vivo. ACS Nano. 2011. vol. 5. no 2. P.1086-1094.
50. Terentyuk G., Panfilova E., Khanadeev V., Chumakov D., Genina E., Bashkatov A., Tuchin V., Khlebtsov N., Khlebtsov B., Bucharskaya A., Maslyakova G. Gold nanorods with a hematoporphyrin-loaded silica shell for dual-modality photodynamic and photothermal treatment of tumors in vivo. Nano Research. 2014. vol. 7. no 3. P. 325-337.