

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

DOI 10.24412/1829-0450-fm-2026-1-97-123

Поступила: 12.02.2026г.

УДК 61:539.2-022.532

Сдана на рецензию: 12.02.2026г.

Подписана к печати: 19.02.2026г.

## БИОСОВМЕСТИМЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

*Дж.Г. Тумоян*

*Российско-Армянский университет  
Институт биомедицины и фармации  
Кафедра медицинской биохимии и биотехнологии  
julia.tumoyan@rau.am  
ORCID:0009-0000-1630-703X*

### АННОТАЦИЯ

Онкологические заболевания остаются одной из ведущих глобальных проблем здравоохранения, ежегодно вызывая рост заболеваемости и смертности, что стимулирует поиск новых эффективных и безопасных терапевтических агентов. На фоне стремительного развития нанотехнологий особый интерес вызывает применение наночастиц с уникальными физико-химическими свойствами, позволяющими целенаправленно воздействовать на опухолевые клетки и модифицировать внутриклеточные процессы. Среди них наночастицы серебра (AgNPs) рассматриваются как перспективные противоопухолевые агенты благодаря выраженным цитотоксическим, проапоптотическим и антипролиферативным свойствам. В последние годы значительное внимание уделяется молекулярным механизмам их действия, включающим генерацию активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА), нарушение функционирования митохондрий, активацию каспаз, модуляцию ключевых сигнальных путей, денатурацию биополимеров и подавление неоангиогенеза, включая ингибирование HIF-1 $\alpha$ /VEGF-зависимых путей. Биогенный («зеленый») синтез наносеребра позволяет не только повысить биосовместимость AgNPs, но и интегрировать биологически активные фитоконпоненты, усиливая их антипролиферативный и проапоптотический потенциалы. Кроме того, AgNPs демонстрируют выраженный синергизм с химиотерапевтическими препаратами, способствуя преодолению множественной лекарственной устойчивости и повышению эффективности лечения.

В данном обзоре рассматриваются также ограничения, связанные с потенциальной токсичностью, накоплением в тканях и чувствительностью свойств наночастиц к размеру, форме и типу покрытия. Об-

суждаются современные стратегии повышения безопасности и таргетности AgNPs, включая биогенное получение и функционализацию поверхностей. Несмотря на прогресс, применение AgNPs в клинической практике остается ограниченным из-за неполного понимания их фармакокинетики, биотрансформации и токсичности.

**Ключевые слова:** онкология, нанотехнологии, наночастицы серебра, противоопухолевая активность, молекулярные механизмы.

## Введение

За последние пять лет данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного агентства по изучению рака (МАИР) указывают на устойчивый рост глобального бремени онкологических заболеваний. Согласно отчету GLOBOCAN, в 2020г. было зарегистрировано около 19,3 млн новых случаев злокачественных заболеваний и 10 млн смертей [1]. В 2022г. число новых случаев увеличилось до 20 млн, а смертность составила 9,7 млн [2]. Наиболее распространенными остаются рак легкого, молочной железы, колоректальный рак, а также – опухоли печени и желудка [3]. Прогнозы ВОЗ указывают на то, что к 2050г. заболеваемость может достигнуть 35 млн новых случаев, что соответствует росту на 77% по сравнению с 2022г. [4]. Онкологические заболевания продолжают представлять значимую глобальную проблему, обусловленную как медицинскими, так и социально-экономическими факторами. Среди наиболее распространенных локализаций отдельное место занимает рак печени – третья позиция по уровню заболеваемости и смертности [5].

Рак относится к гетерогенным заболеваниям, характеризующимся нарушением регуляции клеточной пролиферации и присущей опухолевым клеткам способностью к инвазии и метастазированию, что может приводить к летальному исходу. В связи с этим раннее выявление и своевременное лечение имеют ключевое значение для снижения распространенности заболевания и уменьшения смертности [6].

Основные методы лечения онкологических заболеваний – хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия и иммунотерапия, которые применяются как по отдельности, так и в сочетании друг с другом. Хирургическое вмешательство остается ключевым подходом при лечении большинства солидных локализованных опухолей, однако при наличии метастаз требуется дополнительная системная терапия. Лучевая терапия используется у более чем половины пациентов и демонстрирует высокую эффективность, но ее применение ограничено риском острой и отсроченной токсичности. Традиционная химиотерапия также сталкивается с рядом ограничений, включая нестабильность препаратов, низкую растворимость, развитие лекарственной устойчивости, а также – высокая токсичность для здоровых клеток, тканей и органов. Кроме того, системное введение химиопрепаратов затрагивает все соматические клетки, что повышает вероятность генерализованной токсичности [7, 8].

Таким образом, эффективность противоопухолевой терапии часто ограничивается развитием лекарственной устойчивости, которая обусловлена множеством механизмов, включая инактивацию препаратов, модификации их мишеней, уклонение клеток от апоптоза, активный вынос лекарств, восстановление повреждений ДНК, клеточную гетерогенность и избегание иммунного контроля в микроокружении опухоли. Различные транспортные белки, экспрессируемые в различных тканях, способствуют развитию резистентности за счет активного перемещения многочисленных веществ, включая цитостатические препараты, через плазматическую мембрану [9, 10]. Генетическая нестабильность также играет ключевую роль, снижая дифференцировку и созревание клеток, тогда как нарушение контактного ингибирования способствует трансформации доброкачественных новообразований в агрессивные злокачественные формы [11]. Помимо внутриклеточных механизмов, значительный вклад в развитие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) вносят физиологические факторы, связанные с опухолевым микроокружением. Ассоциированные с опухолью фибробласты секретируют защитные цитокины и компоненты внеклеточного матрикса, формируя барьер для проникновения лекарственных средств. Повышенное интерстициальное давление жидкости ухудшает доставку противоопухолевых препаратов в опухолевую ткань, тогда как кислая и гипоксическая микросреда изменяет фармакологическую активность и клеточное поглощение препаратов [12]. Кроме того, изменения в липидном составе и синтезе плазматической мембраны оказывают существенное влияние на формирование фенотипов лекарственной устойчивости, затрудняя внутриклеточный транспорт препаратов и снижая их цитотоксический эффект [13].

Несмотря на значительный прогресс, показатели заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний продолжают расти, что подчеркивает необходимость разработки новых, более эффективных и безопасных терапевтических стратегий.

На сегодняшний день нанотехнологии рассматриваются как перспективная стратегия для преодоления ограничений традиционной терапии, в частности за счет повышения специфичности доставки препаратов в целевые участки, улучшения терапевтической эффективности и снижения побочных эффектов [8, 14]. Увеличенная удельная поверхность наночастиц (НЧ) обеспечивает им уникальные свойства, включая возможность биофункционализации и создание эффективного интерфейса для взаимодействия с окружающими тканями. В настоящее время разрабатывается широкий спектр нанопрепаратов и наноматериалов, что делает наномедицину одной из наиболее перспективных областей исследований благодаря ее высокой эффективности и возможности использования меньших доз лекарственных средств [8].

В данном обзоре основное внимание уделено достижениям в области нанотехнологии и подчеркнуты исключительные особенности AgNPs, которые отличают их от традиционных методов лечения, диагностики и визуализации, демонстрируя многообещающие результаты в улучшении прогноза для лечения различных злокачественных заболеваний.

### **Нанотехнологии – как перспективный подход к преодолению ограничений селективной доставки противоопухолевых препаратов**

Недостаточная специфичность и выраженная цитотоксичность, а также развитие МЛУ при применении традиционной химиотерапии и иммунотерапии остаются одними из ключевых факторов, ограничивающих эффективность лечения онкологических заболеваний. В связи с этим в последние годы значительное внимание уделяется развитию наноонкологии – современной междисциплинарной области, направленной на использование НЧ для диагностики, таргетного воздействия и терапии злокачественных новообразований [15].

Применение наноматериалов позволяет создавать функционализированные платформы, которые могут одновременно выступать в роли как диагностических, профилактических, так и терапевтических агентов, открывая новые возможности для персонализированной медицины. Наноонкология продемонстрировала многообещающие результаты как в преклинических, так и в клинических испытаниях и зарекомендовала себя как инновационный метод терапии различных заболеваний благодаря высокой специфичности и эффективности при различных типах опухолей [16].

Современные нанотехнологические стратегии, разрабатывающие системы наномасштабной доставки лекарственных веществ, обеспечивают точное нацеливание опухолевых клеток при одновременной минимизации токсических эффектов. Благодаря биосовместимости и малым размерам наноматериалы способны эффективно преодолевать биологические барьеры, что делает их мощным инструментом в онкотерапии [17].

Наноматериалы, в том числе НЧ, все шире применяются в медицине благодаря своим специфическим физико-химическим характеристикам, высокой стабильности и выраженным термическим и фотохимическим свойствам. Среди НЧ благородных металлов особое внимание привлекают AgNPs. Благодаря малым размерам (<100 нм), большому отношению площади поверхности к объему и повышенной реакционной способности такие НЧ обладают уникальными свойствами, которые делают их перспективными кандидатами для использования в качестве противоопухолевых агентов [18].

В нанотехнологии синтез НЧ может быть осуществлен различными методами, включая химические, физические и биологические подходы. В последние годы особую популярность приобрел метод «зеленого», или биоген-

ного синтеза, представляющий собой экологически безопасную и устойчивую стратегию получения НЧ без применения токсичных растворителей и опасных химических реагентов. В рамках таких биологических процессов в качестве природных источников широко используются растения и микроорганизмы. Биогенный синтез обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционными методами, а именно: низкая стоимость, высокая масштабируемость, сопровождается минимальным образованием опасных отходов и позволяет получать наноматериалы, подходящие для промышленного применения. Кроме того, этот подход обеспечивает формирование НЧ с разнообразными морфологическими характеристиками, размерами и свойствами поверхности, что позволяет адаптировать их под конкретные области применения. В качестве биологических компонентов, участвующих в синтезе и выполняющих функцию катализаторов, восстановителей, стабилизаторов или формообразующих агентов, могут использоваться полифенолы, флавоноиды, алкалоиды и терпеноиды, которые восстанавливают ионы  $Ag^+$  до  $Ag$  и стабилизируют полученные наночастицы [19–22].

Хотя многие цитостатические препараты обладают высокой противоопухолевой активностью, их эффективность часто ограничена чувствительностью тканей и развитием токсических эффектов, включая повреждение здоровых клеток. В связи с этим в ряде исследований изучались различные типы наноматериалов – липосомы, полимерные носители, функционализированные молекулы и антитела – и было показано, что их комбинированное использование позволяет достичь оптимального баланса между терапевтической эффективностью и снижением токсичности [23]. В отличие от классических противоопухолевых подходов, НЧ обеспечивают более селективную доставку терапевтических агентов, что способствует уменьшению системного токсического воздействия и выраженности побочных эффектов. Кроме того, наночастичные системы доставки лекарственных средств характеризуются улучшенными фармакокинетическими свойствами, повышенной точностью нацеливания и способностью преодолевать механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток [15]. Тем не менее потенциальная токсичность наноматериалов остается важным ограничивающим фактором, и для их широкого внедрения в клиническую онкологическую практику требуются дальнейшее углубленное исследование и оптимизация [6, 24].

По сравнению с традиционными методами противоопухолевой терапии таргетная нанотерапия демонстрирует повышенную эффективность, обусловленную минимальным системным воздействием, улучшенной проницаемостью и удержанием в опухолевых тканях. Реализация данного подхода сопровождается увеличением периода полувыведения наночастиц из плазмы и изменением их биораспределения, что способствует селективному накоплению наноматериалов

в опухолевых очагах [25]. Продление времени циркуляции НЧ связано с превышением их размера порога почечной экскреции, что ограничивает их быструю элиминацию из организма. Дифференциальное накопление в опухолевых тканях обеспечивает более высокую локальную концентрацию НЧ по сравнению с плазмой и здоровыми органами, причем этот процесс зависит от времени и может воспроизводиться независимо от размера опухоли. Совокупность указанных свойств позволяет таргетной нанотерапии обеспечивать пролонгированный терапевтический эффект, повышая результативность фармакологического воздействия за счет синергии между длительным присутствием препарата в опухолевой ткани и поддержанием его оптимальной концентрации в системном кровотоке, что открывает перспективы для более точного и безопасного лечения онкологических заболеваний [16, 26].

### **Общие требования к наночастицам как платформам доставки лекарственных средств**

Для разработки эффективных платформ противоопухолевой терапии, НЧ должны обладать рядом ключевых свойств, включая биосовместимость, высокую биодоступность и стабильность в физиологических условиях. Кроме того, они должны обеспечивать селективное воздействие на опухолевые клетки, минимизируя повреждение здоровых тканей, и эффективно высвобождать терапевтическое средство непосредственно в целевом участке. Реализация этих требований во многом определяется физико-химическими характеристиками НЧ, используемых в качестве носителей лекарственных препаратов [8].

Размер наночастиц оказывает ключевое влияние на их эффективность в противоопухолевой терапии. За счет повышенной проницаемости сосудистой стенки опухолей, размер частиц можно оптимизировать таким образом, чтобы они были достаточно малы для проникновения в опухоль, но при этом достаточно крупны, чтобы предотвращать экстравазацию из нормальных кровеносных сосудов и неконтролируемое накопление в здоровых тканях. Однако поглощение НЧ различными органами сильно отличается, что требует тщательного подбора их физических характеристик. Многочисленные исследования показали, что НЧ меньшего размера (<50 нм) демонстрируют более высокую противоопухолевую активность по сравнению с крупными частицами, что обусловлено их улучшенной способностью к проникновению и накоплению в опухолевых тканях [8, 27].

Еще одним ключевым параметром НЧ при их проектировании для противоопухолевой терапии является форма, поскольку она влияет на гидродинамику, взаимодействие с клеточными мембранами и фармакокинетику. Форма частиц может определять их захват ретикулоэндотелиальной системой (РЭС), что представляет значительное препятствие для клинического

применения, поскольку клетки РЭС, в частности в печени, удерживают большую часть введенной дозы, снижая биодоступность препарата и повышая иммуногенность и токсичность. Одним из возможных подходов к решению этой проблемы является временное подавление активности клеток РЭС, что позволяет перенаправить НЧ в опухолевые очаги без необходимости использования специфических лигандов, повышая эффективность доставки терапевтических средств [8, 28, 29].

### **Молекулярные механизмы противоопухолевого действия наночастиц серебра**

Растущий интерес к AgNPs связан с их потенциалом выступать в роли альтернативных противоопухолевых агентов. Согласно данным литературы, AgNPs проявляют выраженную цитотоксическую активность в отношении широкого спектра опухолевых клеток. Наиболее изученными моделями являются клетки рака молочной железы (ZR-75, MCF-7, SKBR3 и 8701-BC), клеточные линии лейкемии, а также клетки опухолей толстой кишки (HT-29, HCT116 и Caco-2). В этих моделях НЧ вызывают снижение жизнеспособности клеток, нарушение пролиферации и запуск апоптотических механизмов, что подтверждает их потенциальную терапевтическую значимость [18, 30–32].

AgNPs демонстрируют выраженные противоопухолевые свойства, проявляясь в способности замедлять пролиферацию и прогрессирование злокачественных клеток. Механизм данного эффекта связывают с их влиянием на регуляторные сигнальные каскады, которые играют ключевую роль в онкогенезе, клеточном росте, выживании и инвазии опухолевых клеток. Анализ накопленных экспериментальных данных показывает, что AgNPs способны индуцировать широкий спектр цитотоксических изменений: от усиления оксидативного стресса и нарушения митохондриального метаболизма до активации апоптотических и аутофагических процессов. Такое многоуровневое воздействие приводит к подавлению жизнеспособности опухолевых клеток и ограничению дальнейшего развития опухолевой ткани. Важной особенностью является то, что в ряде исследований отмечается относительно низкая токсичность AgNPs для нормальных клеток. Это потенциально обеспечивает селективность действия и указывает на перспективность использования AgNPs в качестве компонента противоопухолевых стратегий, включая комбинированную терапию [33].

Механизм противоопухолевого действия AgNPs реализуется через несколько взаимосвязанных механизмов, включающих индукцию запрограммированной клеточной смерти, нарушение регуляции клеточного цикла, повреждения биополимеров и деструкции мембранных структур, а также окислительного стресса (Рис. 1).

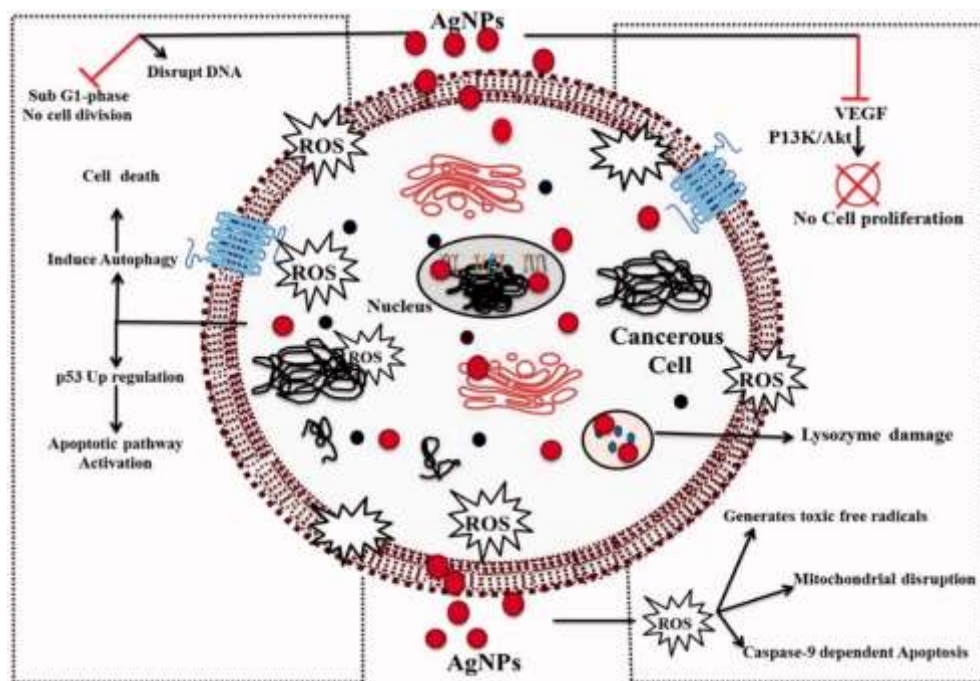


Рисунок 1. Схематическое представление механизмов противоопухолевой активности наночастиц серебра [33].

Разнообразие молекулярных механизмов, лежащих в основе биологической активности AgNPs, обусловило их растущее значение в разработке и оценке новых противоопухолевых терапевтических подходов. Благодаря способности воздействовать на ключевые сигнальные пути, регулирующие пролиферацию, апоптоз и клеточный стресс, AgNPs рассматриваются как перспективные адъюванты и самостоятельные агенты в онкотерапии.

Токсические свойства AgNPs и высвобождаемых ими ионов серебра представляют значительный интерес для противоопухолевых исследований, поскольку они способны подавлять клеточную пролиферацию, вызывать повреждение ДНК, усиливать окислительный стресс и нарушать целостность клеточных мембран. Важную роль при этом играют физико-химические характеристики НЧ, определяющие эффективность их клеточного поглощения и кинетику высвобождения ионов серебра, что напрямую влияет на выраженность противоопухолевых эффектов. Поэтому контроль параметров AgNPs на этапе синтеза является критически важным для достижения оптимального уровня цитотоксичности в соответствии с терапевтическими задачами [34].

Далее описаны основные молекулярные пути, участвующие в противоопухолевой активности AgNPs.

## 1. Индукция запрограммированной клеточной смерти

AgNPs обладают широким спектром биологических эффектов, включая запуск различных апоптотических путей. Показано, что AgNPs могут активировать внешний каскад апоптоза, основанный на взаимодействии рецепторов смерти (таких, как Fas, TNFR1, TNFR2, а также TRAIL-рецепторов DR4 и DR5) с их специфическими лигандами (FAS-L, TRAIL или TNF). Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что обработка клеток наночастицами приводит к значительному повышению уровней экспрессии FAS и FADD – ключевых молекул, участвующих в активации внешнего (рецепторопосредованного) пути апоптоза. Это взаимодействие приводит к активации инициаторных каспаз-8 и -10, что запускает дальнейшее распространение проапоптотического сигнала (Рис.1) [15, 35]. AgNPs активируют апоптоз и посредством модуляции экспрессии генов, включая p53, и воздействия на сигнальные пути, регулирующие гибель клетки. Некротическая клеточная смерть также может развиваться вследствие прямого структурного повреждения клеточных компонентов [33]. Ряд исследований продемонстрировал также, что AgNPs существенно влияют на регуляцию белков семейства Bcl-2, нарушают митохондриальные функции и инициируют активацию каспаз. Ключевым пусковым механизмом данного апоптотического пути считается повреждение ДНК, сопровождающееся ее фрагментацией и конденсацией хроматина, что, вероятно, обусловлено усиленной генерацией АФК [36]. В случае, если после индуцированного повреждения ДНК не происходит ее репарации, и восстановление прогрессии клеточного цикла оказывается невозможным, белок p53, функционирующий как транскрипционный фактор, инициирует экспрессию проапоптотических генов. К числу таких мишеней относятся проапоптотические представители семейства Bcl-2, включая Bax, а также белки, содержащие исключительно BH3-домен, такие как Bim, Bid, PUMA, Noxa и Bad.

В литературных данных ранее описаны исследования, что AgNPs приводят к снижению экспрессии ряда белков, участвующих в процессах репарации и репликации ДНК, включая Fen-1, XRCC1, Pol-β, Pol-ε, DNA-ПКcs, NF-κB, Торо Па, MRE11, RFC-1, PCNA, хеликазу и RPA. Кумулятивное нарушение данных механизмов сопровождалось выраженным повреждением ДНК, что подтверждалось повышением уровня фосфорилированного гистона γ-H2AX – характерного маркера ДНК-повреждений. В результате активация p53 способствовала запуску апоптотического каскада. Одним из ключевых последующих этапов p53-зависимого ответа является индукция экспрессии Bax и функционально родственных белков. Bax взаимодействует с внешней мембраной митохондрий, формируя поры и вызывая митохондриальную дисфункцию, что приводит к необратимому повреждению митохондрий и активации митохондриального пути апоптоза [15,37,38]. Повышение экспрессии

проапоптотических белков Вах и PUMA – ключевого модулятора р53-зависимого апоптоза – в сочетании со снижением уровней антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL приводит к нарушению баланса между про- и антиапоптотическими членами семейства Bcl-2, что инициирует активацию митохондриально-опосредованного пути апоптоза. Модуляция активности данных белков сопровождается развитием митохондриальной дисфункции, проявляющейся, в частности, нарушением синтеза АТФ. Помимо митохондриального повреждения, обусловленного окислительным стрессом и изменением регуляции белков семейства Bcl-2, предполагается, что AgNPs способны непосредственно взаимодействовать с митохондриями. При этом их биологический эффект может носить частицеспецифичный характер, либо быть связан с ингибированием митохондриальных ферментов, критически важных для нормального функционирования органелл [15, 39].

Активация внешнего и внутреннего путей апоптоза считается наиболее изученным механизмом, лежащим в основе антипролиферативного и противоопухолевого действия перспективных терапевтических агентов. Однако апоптоз может запускаться и через другие клеточные механизмы. Одним из таких процессов является стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР), возникающий в условиях дефицита питательных веществ, воздействия лекарственных веществ, окислительного стресса, а также при накоплении мутантных или неправильно свернутых белков. Эти нарушения активируют реакцию на несвернутые белки (UPR), которые в норме выполняют защитную функцию и поддерживают клеточный гомеостаз. При длительном или интенсивном воздействии стресс ЭР приводит к апоптотической гибели клетки. Реакция UPR регулируется тремя ключевыми трансмембранными белками: IRE1, PERK и ATF6, выступающими сенсорами стресса ЭР и находящимися в неактивном состоянии при нормальных условиях. Ряд исследований демонстрирует, что усиление ЭР-стресса и изменения экспрессии этих сигнальных белков могут являться важными механизмами противоопухолевого действия AgNPs [40].

Кроме того, наносеребро может блокировать работу натриевых и калиевых ионных каналов мембраны, вызывая нарушение мембранного потенциала. Оно также способно взаимодействовать с сульфгидрильными группами (-SH) мембранных белков, что приводит к ухудшению барьерной функции мембраны и нарушению обменных процессов. Эти эффекты вызывают выраженные повреждения мембраны и могут приводить к прямому некрозу клеток [41].

## 2. Нарушение клеточного цикла

Остановка клеточного цикла под действием AgNPs является одним из наиболее изученных механизмов их противоопухолевой активности. Первоначально было установлено, что обработка AgNPs приводит к усиленному образо-

ванию нитрита и увеличению генерации АФК. В дальнейшем выявлено, что повышенные уровни оксида азота (NO) и АФК вызывают деполяризацию митохондриального мембранного потенциала и приводят к остановке клеточного цикла (преимущественно на стадии G2/M) что связано с индуцированным повреждением ДНК [42]. Известно, что AgNPs, Ag<sup>+</sup> способны индуцировать двухцепочечные разрывы ДНК, а также увеличивать долю клеток в фазе субG0/G1, что указывает на развитие апоптоза [43]. Ряд исследований демонстрирует влияние AgNPs на экспрессию ключевых регуляторных белков, контролирующих клеточный цикл. Особое внимание уделяется транскрипционному фактору p53 – одному из наиболее изученных супрессоров опухолевого роста, который играет критическую роль в ответе на повреждение ДНК, процессах ее репарации, регуляции метаболизма, аутофагии, клеточного старения и иницировании программируемой клеточной смерти (Рис. 2) [44].

AgNPs способны взаимодействовать с рецепторами мембранных белков, активируя внутриклеточные сигнальные каскады и тем самым подавляя пролиферативную активность клеток. Вступая в прямой контакт с макромолекулярными компонентами клетки, AgNPs оказывают влияние на ключевые процессы клеточного метаболизма [45]. AgNPs модулируют активность различных сигнальных физиологических путей, подавляя или активируя их, что вызывает ранний апоптоз или замедляет интенсивное деление опухолевых клеток. Кроме того, в ряде исследований показано, что AgNPs способны активировать p53, каспазу-3 и p-Erk1/2, что инициирует каскад внутриклеточных событий, приводящих к апоптозу и контролю клеточного цикла [46]. Литературные данные указывают на выраженное снижение экспрессии циклинов E1, B1 и A2 под действием AgNPs. Комплексы Cdc2 (CDK1)/CDK2 в ассоциации с циклином A2 играют ключевую роль в переходе клеток из S-фазы в G2-фазу клеточного цикла. Активность данных комплексов находится под отрицательным контролем белков семейства Cip/Kip, включая p21 и p27, а также контрольных киназ клеточного цикла, таких как Chk1, уровни которых существенно снижались после воздействия AgNPs [47]. В то же время экспрессия Chk2 демонстрировала парадоксальное повышение, что, вероятно, отражает активацию компенсаторных сигнальных механизмов в ответ на индуцированный стресс. Циклин-зависимые киназы являются нижележащими мишенями фосфатазы Cdc25A, обеспечивающей их активацию и поддержание прогрессии клеточного цикла; при этом уровень Cdc25A также значительно снижался после применения наночастиц. Совокупность указанных изменений, наряду с модуляцией экспрессии других белков, вовлеченных в процессы репарации ДНК, способствовала ингибированию пролиферации опухолевых клеток и приводила к остановке клеточного цикла на стадии S-фазы [15].

Полученные данные указывают на то, что вмешательство AgNPs в механизмы регуляции клеточного цикла (Рис. 2) играет ключевую роль в формировании их антипролиферативного и противоопухолевого потенциалов. В этой связи актуальным представляется дальнейшее систематическое изучение молекулярных механизмов их действия, включая взаимодействие с основными сигнальными путями, контролирующими клеточную пролиферацию, апоптоз и выживание клеток, такими как p53/p21, циклин-зависимые киназы (CDKs), MAPK/ERK и PI3K/Akt [15]. Расширение представлений о данных взаимодействиях позволит более полно охарактеризовать терапевтический потенциал AgNPs и обосновать перспективы их применения в противоопухолевой терапии.

Совокупность результатов исследований последних лет свидетельствует о многоуровневом и комплексном характере механизмов, посредством которых AgNPs способны индуцировать гибель опухолевых клеток.

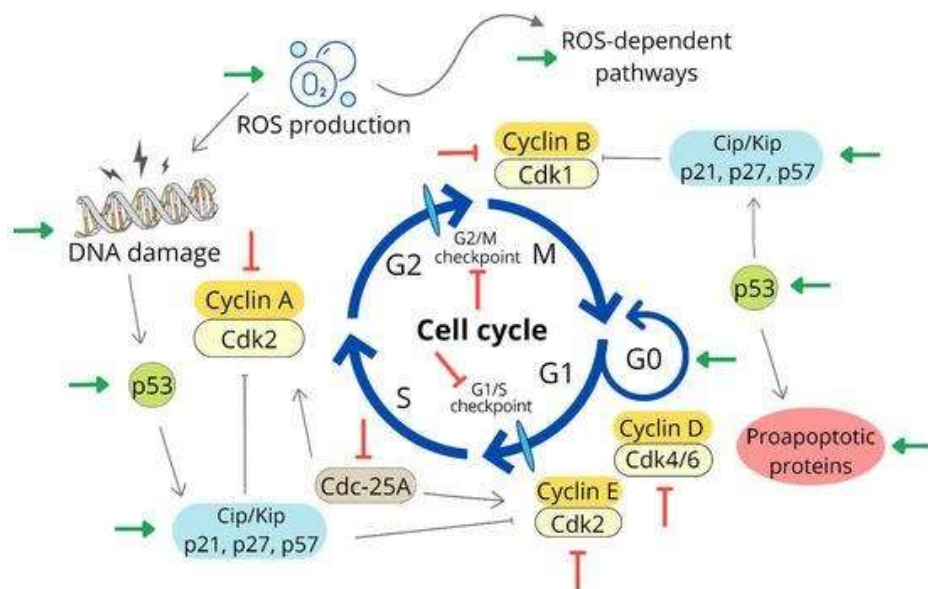


Рисунок 2. Регуляция клеточного цикла под воздействием наночастиц серебра: зеленые стрелки отражают процессы, которые активируются AgNPs; красные – сигнальные пути, подавляемые AgNPs [44].

### 3. Окислительный стресс

Реактивные формы кислорода являются ключевыми сигнальными молекулами, участвующими в регуляции клеточной сигнализации и поддержании редокс-гомеостаза. Их образование в клетках связано с активностью оксидаз и процессами возбуждения и одновалентного восстановления молекулярного

кислорода, что приводит к генерации супероксид-аниона, перекиси водорода и гидроксильных радикалов. Помимо кислородсодержащих свободных и несвободных радикалов, в клетках присутствуют реактивные соединения азота, а также металлов переменной валентности – таких, как железо (Fe) и медь (Cu), и серосодержащие реактивные соединения. Эти молекулы способны усиливать образование АФК и индуцировать развитие окислительного стресса, что в конечном итоге приводит к нарушению окислительно-восстановительного баланса клетки. Окислительный стресс развивается в результате дисбаланса между процессами генерации активных форм кислорода и механизмами их нейтрализации в клетке [48].

Помимо прооксидантного действия самих НЧ, образование АФК может инициироваться эндогенно, при этом митохондрии выступают основной клеточной мишенью окислительного стресса, индуцированного наночастицами. После проникновения наночастиц в митохондрии наблюдается усиленная генерация АФК, обусловленная нарушением цепи переноса электронов, структурными повреждениями органеллы, активацией НАДФН-зависимых ферментных систем и деполяризацией митохондриальной мембраны. Воздействие AgNPs приводит к митохондриальной дисфункции (нарушение митохондриальной цепи переноса электронов), что сопровождается повышенной генерацией АФК, которые повреждают важные биомолекулы, включая ДНК, белки и липиды. Объем продуцируемых АФК во многом определяется типом клетки, уровнем ее метаболической активности (включая число митохондрий), особенностями окислительно-восстановительного микроклимата, а также рядом других биологических и средовых факторов [48].

После проникновения в биологические среды AgNPs подвергаются окислению молекулярным кислородом и другими компонентами, в результате чего металлическое серебро переходит в ионную форму. Образующиеся  $Ag^+$  активно взаимодействуют с сульфгидрильными группами (-SH) серосодержащих белков и пептидов – таких, как глутатион (GSH), тиоредоксин (TXN), тиоредоксинпероксидаза (TPX) и супероксиддисмутаза (СОД) – формируя стабильные связи с атомами серы и азота. Нарушение структуры белков включает и инактивацию IRP-1, сопровождающуюся распадом Fe-S кластеров, высвобождением железа и модификацией -SH-групп, что дополнительно усиливает клеточный дисбаланс. Это приводит к изменению структуры и функции данных белков. По мере связывания значительных количеств  $Ag^+$  антиоксидантная ферментативная система утрачивает способность нейтрализовать окислительный стресс. Взаимодействие оксида азота (NO) с супероксидом приводит к образованию реактивных форм кислорода и азота (АФКА), которые обладают особенно выраженным цитотоксическим действием [22, 49]. Снижение скорости пролиферации, повреждение органелл, биополимеров, в конечном итоге приводит к гибели клетки. Исследования внутриклеточной продукции АФКА подтвердили, что она является

важнейшим признаком токсичности, вызванной НЧ, и может рассматриваться как первый шаг в каскадах токсичности и запрограммированной клеточной смерти [21].

#### **4. Ингибирование неоангиогенеза, предотвращение роста опухолей и малигнизация**

Ангиогенез, процесс формирования и поддержания структуры кровеносных сосудов, играет ключевую роль в снабжении опухолей кислородом и питательными веществами в ходе их прогрессирования и метастазирования. На сегодняшний день идентифицировано множество сигнальных молекул, стимулирующих опухолевый ангиогенез, среди которых фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A, также известный как VEGF) и его рецептор VEGFR-2 выступают основными активаторами этого процесса. Тем не менее, до настоящего времени стандартные подходы антиангиогенной терапии в основном сосредоточены на подавлении сигнального пути VEGF/VEGFR-2 [50].

Разработаны несколько классов антиангиогенных препаратов, включая моноклональные антитела (например, бевацизумаб), белковые конструкции (такие, как афлиберцепт и Эндостар) и ингибиторы тирозинкиназ, например, сунитиниб и сорафениб. Однако клиническое применение этих средств ограничено рядом факторов, включая побочные эффекты, токсичность, развитие приобретенной лекарственной устойчивости и отсутствие надежных биомаркеров [51]. В этой связи НЧ рассматриваются как новое поколение терапевтических агентов, объединяющих преимущества малых молекул – стабильность и высокую биодоступность – с высокой специфичностью и эффективностью доставки.

AgNPs подавляют образование новых кровеносных сосудов, необходимых для роста опухолей, посредством воздействия на ангиогенные факторы. Их антиангиогенные эффекты обусловлены способностью вмешиваться в ключевые этапы VEGF-опосредованного ангиогенеза. В частности, показано, что AgNPs снижают экспрессию гипоксия-индуцируемого фактора (HIF-1 $\alpha$ ) в опухолевых клетках, что приводит к уменьшению продукции VEGF и ослаблению паракринной стимуляции эндотелиальных клеток [52]. Кроме того, AgNPs непосредственно нарушают VEGF-зависимую передачу сигнала в эндотелиальных клетках за счет ингибирования активации рецептора VEGFR2 и последующего подавления внутриклеточных каскадов PI3K/АКТ и MAPK/ERK, критически важных для пролиферации, миграции и тубулогенеза эндотелия [53, 54]. Дополнительно AgNPs индуцируют оксидативный стресс и цитоскелетную дестабилизацию в эндотелиальных клетках, что сопровождается снижением активности FAK (focal adhesion kinase) и нарушением адгезионно-миграционных процессов, необходимых для ангиогенного

ответа [55]. Совокупность этих эффектов приводит к выраженному угнетению неоангиогенеза и ограничению опухолевого роста вследствие уменьшения снабжения тканей кислородом и питательными веществами [56, 57].

### **Наночастицы в иммунотерапии онкологических заболеваний**

Использование НЧ в иммунотерапии онкологических заболеваний рассматривается как перспективная и инновационная платформа, обусловленная их способностью повышать эффективность доставки терапевтических агентов, обеспечивать селективное нацеливание на опухолевые клетки и модулировать иммунный ответ. Наночастицы способны реализовывать как пассивные, так и активные механизмы таргетирования. Пассивное нацеливание основано на эффекте повышенной проницаемости и удержания (EPR), обусловленном наличием пор в опухолевых сосудах размером приблизительно 100–800 нм, что способствует проникновению и накоплению наночастиц в опухолевой ткани. В свою очередь, активное таргетирование достигается путем функционализации поверхности наночастиц лигандами, способными специфически связываться с рецепторами, сверхэкспрессируемыми на поверхности опухолевых клеток, что повышает селективность и точность доставки [12, 58]. Для реализации активного нацеливания применяются различные опухолеспецифические лиганды, включая моноклональные антитела, пептиды (например, RGD), фолат, трансферрин и аптамеры. Помимо прямого воздействия на опухолевые клетки, НЧ способны взаимодействовать с иммунными клетками, инициируя каскады иммунных реакций и модулируя опухолевое микроокружение (tumor microenvironment, TME), что способствует усилению противоопухолевого иммунного ответа [12].

Микроокружение опухоли представляет собой сложную динамическую систему, включающую иммунные клетки, эндотелиальные клетки, компоненты внеклеточного матрикса и сигнальные молекулы, которые играют ключевую роль в росте опухоли, ее прогрессировании и формировании лекарственной резистентности. В этой связи разработка систем адресной доставки лекарственных средств, способных эффективно взаимодействовать с компонентами TME, рассматривается как перспективная стратегия противоопухолевой терапии. Иммунные клетки, такие как макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты, активно рекрутируются в микроокружение опухоли под действием хемокинов и цитокинов, секретируемых опухолевыми и стромальными клетками. Среди них особое значение имеют опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM), которые характеризуются выраженной фенотипической и функциональной пластичностью и способны дифференцироваться в провоспалительный M1- или противовоспалительный M2-фенотип в зависимости от сигналов микроокружения. Макрофаги M1 играют важную роль в реализации

противоопухолевого иммунного ответа, осуществляя прямую цитотоксичность за счет продукции активных форм кислорода и оксида азота, а также опосредованно активируя естественные киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты через секрецию провоспалительных цитокинов, включая интерферон- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . Кроме того, М1-макрофаги способствуют активации адаптивного иммунного ответа посредством презентации антигенов и секреции цитокинов, таких как IL-12 и TNF- $\alpha$ , стимулирующих пролиферацию и дифференцировку Т-клеток. Напротив, в опухолевом микроокружении, как правило, доминируют макрофаги М2-фенотипа, которые подавляют противоопухолевую активность М1-клеток и способствуют прогрессированию опухоли за счет секреции иммуносупрессивных факторов, включая IL-10 и TGF- $\beta$ . Для модуляции иммунного ответа и подавления роста опухоли были предложены различные иммунотерапевтические агенты, включая моноклональные антитела, малые молекулы, пептиды и белки, однако клиническое применение этих средств существенно ограничено низкой адресностью, недостаточной проницаемостью в опухолевую ткань и их захватом фагоцитирующими клетками. В этом контексте наночастицы рассматриваются как эффективный инструмент для преодоления указанных ограничений. В частности, было показано, что AgNPs способны индуцировать поляризацию опухоль-ассоциированных макрофагов в М1-подобный фенотип за счет повышения продукции АФК и азота, что способствует усилению противоопухолевого иммунного ответа [12, 58–61].

### **Серебряные наночастицы в комбинированной терапии**

Для повышения терапевтической эффективности в клинической онкологии химиотерапевтические средства нередко применяются в комбинированных схемах. В таких случаях подбирают препараты, обладающие синергетическим действием и воздействующие на различные молекулярные мишени опухолевых клеток, что обеспечивает более выраженное подавление неопластического роста. Несмотря на доказанный противоопухолевый потенциал AgNPs в условиях *in vitro* и *in vivo*, наиболее перспективным направлением их клинического использования считается включение в комбинированные терапевтические режимы совместно с классическими химиопрепаратами или как адъювант при других модальностях лечения онкологии. В связи с этим в литературе представлено множество исследований, анализирующих клеточные эффекты AgNPs как в моноприменении, так и в сочетании с различными противоопухолевыми средствами [62].

Терапевтический потенциал AgNPs обусловлен их специфическим механизмом индукции гибели клеток. Несмотря на варибельность физических и химических характеристик AgNPs (включая размер, морфологию и тип по-

верхностного покрытия) их противоопухолевое действие реализуется преимущественно через общий, достаточно консервативный путь. После проникновения в клетку, как правило, посредством эндоцитоза, AgNP накапливаются в эндосомах, которые впоследствии сливаются с лизосомами. Кислая среда лизосом ускоряет высвобождение ионов серебра, которые дестабилизируют клеточный гомеостаз и, в зависимости от молекулярно-биологических особенностей данной клеточной линии, инициируют каскады апоптоза. Такой путь цитотоксичности часто описывают как «механизм троянского коня», подчеркивая, что разрушительное действие AgNPs реализуется преимущественно после их внутреннего захвата клеткой [62, 63].

AgNPs демонстрируют выраженный потенциал в усилении эффективности различных противоопухолевых подходов, включая химиотерапию, лучевую терапию, иммунотерапию, фототермическую и фотодинамическую терапию (ФДТ), а также мультимодальные методы лечения. Благодаря высокому отношению площади поверхности к объему и большим возможностям для функционализации, AgNPs выступают перспективными носителями лекарственных соединений в комбинированных стратегиях доставки химиотерапевтических средств. Это позволяет инкапсулировать AgNPs в стимул-чувствительные наноносители или конъюгировать с ними противораковые препараты, обеспечивая повышенное внутриклеточное накопление, обход транспортеров эффлюкса и подавление их активности. Такие системы обеспечивают контролируемое и селективное высвобождение лекарства непосредственно в опухолевой ткани, способствуя преодолению МЛУ [64, 65].

AgNPs способны существенно усиливать эффективность традиционных противоопухолевых подходов за счет улучшения доставки лекарств, преодоления механизмов лекарственной резистентности, радиосенсибилизации, активации устойчивых к стандартной терапии опухолей, стимуляции противоопухолевого иммунного ответа, реализации светочувствительной цитотоксичности и формирования многофункциональных платформ, объединяющих различные терапевтические методы [66]. Дальнейшее совершенствование онкологической терапии, направленное на снижение системной токсичности, повышение фармакологической активности препаратов и преодоление клинической проблемы устойчивых к терапии опухолей, будет опираться на комплексные преимущества применения AgNPs [65].

Способность AgNPs снижать уровень внутриклеточного глутатиона и нарушать работу АТФ-зависимых транспортеров также делает их эффективными сенсибилизаторами опухолевых клеток к таким химиопрепаратам, как доксорубин, цисплатин и паклитаксел [35]. Кроме того, конъюгация AgNPs с клеточно-проникающими пептидами или специфичными лигандами повышает таргетность доставки и усиливает избирательное воздействие на опухолевые клетки. Особые свойства делают AgNPs перспективными агентами для

онкотерапии, особенно при их интеграции в системы целевой доставки лекарственных препаратов. Разработка платформ на основе AgNPs, направленных на конкретные ткани или опухолевые клетки, открывает новые возможности для повышения эффективности лечения. Кроме того, продолжаются исследования взаимодействия наночастиц с индивидуальными генетическими маркерами пациентов, что позволяет улучшать точность и результаты противоопухолевой терапии [67].

Комбинированное применение AgNPs вместе с традиционными противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами обеспечивает синергетическое воздействие на опухолевые клетки, что представляет собой важную стратегическую потребность в химиотерапии с учетом таких факторов, как токсичность, эффективность, терапевтический индекс, фармакокинетика, дозировка и таргетная доставка препаратов. Дополнительно, использование подхода «зеленого» синтеза наночастиц обеспечивает дополнительное преимущество за счет интеграции биологически активных соединений из лекарственных растений с известными противоопухолевыми свойствами, что расширяет возможности терапии онкологических заболеваний.

Результаты исследований, посвященных комбинированной терапии с использованием AgNPs и химиотерапевтических препаратов, подтверждают целесообразность одновременного применения этих агентов для повышения противоопухолевой эффективности и снижения побочных эффектов лечения. Синергетическое взаимодействие AgNPs с различными химиопрепаратами позволяет достигать сопоставимого терапевтического эффекта при более низких дозах противораковых средств, что одновременно уменьшает токсическое воздействие на нормальные клетки и здоровые ткани [62].

AgNPs постепенно занимают ключевые позиции в наномедицине, становясь материалом нового поколения. Их потенциал как важного наноматериала для биомедицинских и промышленных применений широко признан и активно исследуется.

### **Ограничения применения наночастиц серебра**

AgNPs рассматриваются как многообещающие платформы для онкологической диагностики и терапии благодаря широкому спектру потенциальных фармакологических эффектов – от прямой цитотоксичности до возможностей для таргетированной доставки лекарств. Тем не менее, их клиническая реализация остается ограниченной, в первую очередь из-за недостаточной изученности фармакокинетики, биотрансформации и долгосрочных профилей безопасности. Понимание поведения AgNPs в организме, включая пути распределения, накопления и выведения, является ключевым шагом на пути к созданию безопасных наномедицинских систем [15].

Токсичность AgNPs представляет собой ключевое ограничение, которое необходимо тщательно оценивать для разработки безопасных и эффективных терапевтических платформ на их основе. Существенным фармакологическим фактором, определяющим системную токсичность AgNPs, является их биораспределение и накопление в тканях после введения. Исследования показывают, что распределение наночастиц в организме сильно зависит от их размера, формы и поверхностного заряда, что открывает возможность точной оптимизации органоспецифического нацеливания путем изменения этих характеристик [68].

Биораспределение и накопление AgNPs существенно зависят от путей поступления НЧ в организм. Например, при дермальном воздействии AgNPs преимущественно удерживаются в слоях эпидермиса и редко достигают дермы, за исключением случаев нарушения целостности кожного барьера. При ингаляционном пути основное депонирование наблюдается в легких, откуда в отдельных случаях возможна последующая транслокация в печень и головной мозг. Пероральное поступление характеризуется низкой системной биодоступностью, при этом наночастицы в основном обнаруживаются в печени и желудочно-кишечном тракте. Наиболее широкое системное распределение отмечается после внутрибрюшинного и внутривенного введения, когда печень, селезенка и почки становятся ключевыми органами накопления вследствие активного захвата наночастиц клетками мононуклеарной фагоцитарной системы. Таким образом, путь введения AgNPs является ключевым фактором, определяющим их фармакокинетику и потенциальную токсичность, при этом печень, легкие, селезенка и почки выступают основными органами их депонирования в организме. Наибольшее накопление наблюдается в печени, что связано с прохождением вводимых препаратов через воротную вену и их печеночной фильтрацией. Селезенка также демонстрирует высокую способность к захвату наночастиц серебра, что обусловлено фагоцитарной активностью клеток РЭС и последующей концентрацией НЧ в органах этой системы. В печени основными поглотителями AgNPs являются резидентные макрофаги – клетки Купфера [68, 69].

Несмотря на выраженный противоопухолевый потенциал AgNPs, их применение в биомедицине ограничено риском развития токсических эффектов, прежде всего за счет индукции окислительного стресса и повреждения здоровых тканей. В этом контексте особый интерес представляют биогенные AgNPs, которые характеризуются более низкой токсичностью по сравнению с химически и физически синтезированными формами серебра и, как правило, вызывают лишь умеренные токсические эффекты при сохранении широкого спектра биомедицинских применений. При этом установлено, что биогенные AgNPs сохраняют способность селективно воздействовать на опухолевые клетки, индуцируя внутриклеточный оксидативный стресс за счет

повышения уровня АФК, активации экспрессии опухолевого супрессора p53 и инициирования каспазозависимого апоптоза. Таким образом, биогенные AgNPs могут рассматриваться как более безопасная и перспективная альтернатива традиционным формам серебряных наноматериалов, способная частично нивелировать токсикологические ограничения, сдерживающие их клиническое применение [70, 71].

### **Заключение**

Наночастицы серебра представляют собой одно из наиболее перспективных направлений наноонкологии благодаря широкому спектру биологических эффектов и возможности точной модификации их физико-химических характеристик. Обобщенные в обзоре данные свидетельствуют о том, что AgNPs оказывают выраженное противоопухолевое действие, реализуемое через многофакторные механизмы, включая индукцию окислительного стресса, повреждение ДНК, запуск каспаз-опосредованного апоптоза, остановку клеточного цикла, нарушение митохондриальной функции и подавление неоангиогенеза за счет ингибирования VEGF-зависимых сигнальных путей. Особое внимание привлекают биосинтезированные AgNPs, обладающие повышенной биосовместимостью и потенциалом к усилению противоопухолевых эффектов за счет природных фитоконпонентов.

Эффективность противоопухолевой терапии часто ограничивается развитием МЛУ, обусловленной комплексом взаимосвязанных механизмов. Генетическая нестабильность опухолевых клеток также играет ключевую роль в формировании лекарственной устойчивости, снижая процессы дифференцировки и созревания клеток, а нарушение механизмов контактного ингибирования способствует трансформации доброкачественных новообразований в более агрессивные злокачественные формы. Комбинированное использование AgNPs с химиотерапевтическими препаратами открывает новые возможности для преодоления лекарственной резистентности, повышения внутриклеточного накопления терапевтических средств и снижения системной токсичности. AgNPs также демонстрируют значительный потенциал в мульти-модальных стратегиях, включая фотодинамическую, фототермическую терапию и иммуномодулирующие подходы. В то же время важными остаются вопросы безопасности и предсказуемости биологических эффектов AgNPs. Их фармакокинетика, биodeградация, накопление в органах, влияние размера, формы, заряда и поверхности на токсичность требуют дальнейшего всестороннего изучения. Для успешного внедрения в клиническую практику необходимы стандартизированные методы оценки токсичности, разработка безопасных дозирочных режимов и создание более контролируемых платформ доставки. Понимание этих механизмов является ключевым условием

для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на преодоление резистентности и повышение эффективности лечения злокачественных новообразований.

Несмотря на высокий потенциал, применение AgNPs в качестве носителей для доставки противоопухолевых препаратов исследовано относительно ограниченно. В связи с этим необходимы дополнительные систематические исследования, направленные на снижение токсичности и улучшение биосовместимости AgNPs, чтобы расширить возможности их применения в терапевтических наноплатформах.

На основании изложенного AgNPs представляют собой перспективный инструмент для современной противоопухолевой терапии. Их дальнейшее исследование и оптимизация способны обеспечить разработку нового поколения высокоселективных, эффективных и безопасных терапевтических платформ, открывая новые возможности для прецизионной наномедицины.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. International Agency for Research on Cancer. (2020). Global cancer statistics 2020. IARC. <https://www.iarc.who.int/news-events/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020/>
2. World Health Organization. (2024a). Global cancer burden growing amidst mounting need for services. WHO. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
3. International Agency for Research on Cancer. (2022). Global cancer burden in 2022. IARC. <https://www.iarc.who.int/news-events/global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services/>
4. World Health Organization. (2024b). Report on global cancer burden by world region and human development level. WHO. <https://www.iarc.who.int/news-events/new-report-on-global-cancer-burden-in-2022-by-world-region-and-human-development-level/>
5. Khaled A., Othman M., Obeidat S., Aleid G., Aboelnaga S., Fehaid A., Hathout H., Bakkar A., Moneim A., El-Garawani, I., et al. Green-Synthesized Silver and Selenium Nanoparticles Using Berberine: A Comparative Assessment of In Vitro Anticancer Potential on Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line (HepG2) // "Cells", № 13, 2024. P. 287: <https://doi.org/10.3390/cells13030287>
6. Jin C., Wang K., Oppong-Gyebi A., Hu J. Application of Nanotechnology in Cancer Diagnosis and Therapy – A Mini-Review // "Int J Med Sci.", № 17 (18), 2020. PP. 2964–2973. DOI: 10.7150/ijms.49801
7. Wang B., Hu S., Teng Y. et al. Current advance of nanotechnology in diagnosis and treatment for malignant tumors // "Sig Transduct Target Ther.", № 9, 200, 2024: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01889-y>
8. Sell M., Lopes A., Escudeiro M., Esteves B., Monteiro A., Trindade T., Cruz-Lopes L. Application of Nanoparticles in Cancer Treatment: A Concise Review // "Nanomaterials", № 13, 2023. P. 2887: <https://doi.org/10.3390/nano13212887>

9. *Catalano A., Iacopetta D., Ceramella J., Scumaci D., Giuzio F., Saturnino C., Aquaro S., Rosano C., Sinicropi M.* Multidrug Resistance (MDR): A Widespread Phenomenon in Pharmacological Therapies // "Molecules", № 27, 2022. P. 616: <https://doi.org/10.3390/molecules27030616>
10. *Sabir S., Thani A., Abbas Q.* Nanotechnology in cancer treatment: revolutionizing strategies against drug resistance // "Front Bioeng Biotechnol.", 2025 Apr 30;13:1548588. DOI: 10.3389/fbioe.2025.1548588.
11. *Khalaf K., Hana D., Chou J-T, Singh C., Mackiewicz A., Kaczmarek M.* Aspects of the Tumor Microenvironment Involved in Immune Resistance and Drug Resistance // "Front Immunol", 2021 May 27;12:656364. DOI: 10.3389/fimmu.2021.656364
12. *Fallatah M., Alradwan I., Alfayez N., Aodah A., Alkhrayef M., Majrashi M., Jamous Y.* Nanoparticles for Cancer Immunotherapy: Innovations and Challenges // "Pharmaceuticals", № 18, 2025. P. 1086: <https://doi.org/10.3390/ph18081086>
13. *Haider T., Pandey V., Banjare N., Gupta P. N., Soni V.* (2020). Drug resistance in cancer: mechanisms and tackling strategies // "Pharmacol. Rep.", № 72, 2020. PP. 1125–1151. 10.1007/s43440-020-00138-7
14. *Chatterjee P., Kumar S.* Current Developments in Nanotechnology for Cancer Treatment // "Mater. Today Proc.", № 48, 2022. PP. 1754–1758. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.10.048>
15. *Takáč P., Michalková R., Čižmaríková M., Bedlovičová Z., Balážová L, Takáčová G.* The Role of Silver Nanoparticles in the Diagnosis and Treatment of Cancer: Are There Any Perspectives for the Future? // "Life (Basel)", № 13 (2), 2023. P. 466. DOI: 10.3390/life13020466
16. *Nirmala M-J, Kizhuveetil U., Johnson A., Balaji G., Nagarajan R., Muthuvijayan V.* Cancer nanomedicine: a review of nano-therapeutics and challenges ahead // "RSC Adv.", № 13(13), 2023. PP. 8606–8629. DOI: 10.1039/d2ra07863e
17. *Chaturvedi V., Singh A., Singh V., Singh M.* Cancer Nanotechnology: A New Revolution for Cancer Diagnosis and Therapy. Current drug metabolism. Netherland: "Hilversum", № 20, 2019. PP. 416–29. DOI: 10.2174/1389200219666180918111528
18. *Pucelik B., Sulek A., Borkowski M., Barzowska A., Kobielski M., Dąbrowski J.* Synthesis and Characterization of Size- and Charge-Tunable Silver Nanoparticles for Selective Anticancer and Antibacterial Treatment // "ACS Appl Mater Interfaces", № 14 (13), 2022. PP. 14981–14996. DOI: 10.1021/acsami.2c01100. Epub 2022 Mar 28.
19. *El-Borady O., Othman M., Atallah H., Moneim A.* Hypoglycemic potential of selenium nanoparticles capped with polyvinyl-pyrrolidone in streptozotocin-induced experimental diabetes in rats // "Heliyon", № 6, 2020. e04045
20. *Álvarez-Chimal R., Arenas-Alatorre J-A.* Green synthesis of nanoparticles. A biological approach. In *Advances in Green Chemistry*; Kinjal, J.S., Ed. // "IntechOpen", Chapter 5. Rijeka, Croatia, 2023.
21. *Kazaryan S., Farsiyan L., Tumoyan J., Kirakosyan G., Ayvazyan N., Gasparyan H., Buloyan S., Arshakyan L., Kirakosyan A., Hovhannisyan A.* Oxidative stress and histopathological changes in several organs of mice injected with biogenic silver nanoparticles // "Artif Cells Nanomed Biotechnol", № 50 (1), 2022. PP. 331–342. DOI: 10.1080/21691401.2022.2149931

22. Hosny S., Gaber G., Ragab M. et al. A Comprehensive Review of Silver Nanoparticles (AgNPs): Synthesis Strategies, Toxicity Concerns, Biomedical Applications, AI-Driven Advancements, Challenges, and Future Perspectives // "Arab J Sci Eng", 2025. <https://doi.org/10.1007/s13369-025-10612-0>
23. Ye F., Zhao Y., El-Sayed R., Muhammed M., Hassan M. Advances in nanotechnology for cancer biomarkers. № 18, 2018. PP. 103–23: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2017.12.008>
24. Bharali D., Mousa Sh. Emerging nanomedicines for early cancer detection and improved treatment: current perspective and future promise // "Pharmacology & therapeutics", № 128, 2010. PP. 324–35. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.07.007
25. Villasaliu D., Thanou M., Stolnik S. and Fowler R. Recent advances in oral delivery of biologics: nanomedicine and physical modes of delivery // "Expet Opin. Drug Deliv.", № 15(8), 2018. PP. 759–770.
26. Kim M., Haney M., Zhao Y., Yuan D., Deygen I. and Klyachko N. et al., Engineering macrophage-derived exosomes for targeted paclitaxel delivery to pulmonary metastases: in vitro and in vivo evaluations // "Nanomedicine", № 14 (1), 2018. PP. 195–204.
27. Raju G.; Benton L.; Pavitra E.; Su Yu J. Multifunctional Nanoparticles: Recent Progress in Cancer Therapeutics // "Chem. Commun.", № 51, 2015. PP. 13248–13259.
28. Luo J.-Q., Liu R., Chen F.-M., Zhang J.-Y., Zheng, S.-J., Shao D., Du J.-Z. Nanoparticle-Mediated CD47-SIRP $\alpha$  Blockade and Calreticulin Exposure for Improved Cancer Chemo-Immunotherapy // "ACS Nano", № 17, 2023. PP. 8966–8979.
29. Li Z., Zhu Y., Zeng H., Wang C., Xu C., Wang Q., Wang H., Li S., Chen J., Xiao C. Mechano-Boosting Nanomedicine Antitumour Efficacy by Blocking the Reticuloendothelial System with Stiff Nanogels // "Nat. Commun.", № 14, 2023, P. 1437.
30. Tumoyan J., Kazaryan S., Hovhannisyan A. (2024). The Impact of Biogenic Silver Nanoparticles on the Enzymatic Antioxidant System of Wistar Rats' Kidney. In: Sontea V., Tiginyanu I., Railean S. (eds) 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2023. IFMBE Proceedings, vol 91. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-42775-6\\_58](https://doi.org/10.1007/978-3-031-42775-6_58)
31. Gomathi A., Rajarathinam S.X., Sadiq A. M., Rajeshkumar S. Anticancer activity of silver nanoparticles synthesized using aqueous fruit shell extract of Tamarindus indica on MCF-7 human breast cancer cell line // "J. Drug. Deliv. Sci. Technol", № 55, 2020. 101376. DOI:10.1088/2053-1591/ac1de3
32. Barabadi H., Vahidi H., Rashedi M., Mahjoub M., Nanda A., Saravanan M. Recent advances in biological mediated cancer research using silver nanoparticles as a promising strategy for hepatic cancer therapeutics: a systematic review // "Nanomedicine Journal", № 7, 2020. PP. 251–262. DOI:10.22038/nmj.2020.07.00001
33. Gomathi A., Rajarathinam S., Sadiq A., & Rajeshkumar S. Anticancer activity of silver nanoparticles synthesized using aqueous fruit shell extract of Tamarindus indica on MCF-7 human breast cancer cell line // "Journal of Drug Delivery Science and Technology", 2020.
34. Tortella G., Rubilar O., Durán N., Diez, M., Martínez M., Parada J., Seabra A. Silver Nanoparticles: Toxicity in Model Organisms as an Overview of Its Hazard for Human Health and the Environment // "J. Hazard. Mater", 2020. P. 390, 121974.
35. Carneiro B., El-Deiry W. Targeting Apoptosis in Cancer Therapy // "Nat. Rev. Clin. Oncol.", № 17, 2020. PP. 395–417.

36. *Suseela V., Nirmaladevi R., Pallikondaperumal M., Priya R., Shaik M., Shaik A., Khan M., Shaik B.* Eco-Friendly Preparation of Silver Nanoparticles and Their Antiproliferative and Apoptosis-Inducing Ability against Lung Cancer // "Life", № 12, 2022. P. 2123.
37. *Hembram K., Chatterjee S., Sethy C., Nayak D., Pradhan R., Molla S., Bindhani B., Kundu H.* Comparative and Mechanistic Study on the Anticancer Activity of Quinacrine-Based Silver and Gold Hybrid Nanoparticles in Head and Neck Cancer // "Mol. Pharm.", № 16, 2019. PP. 3011–3023. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00242.
38. *Papaliagkas V., Anogianaki A., Anogianakis G., Ilonidis G.* The Proteins and the Mechanisms of Apoptosis: A Mini-Review of the Fundamentals // "Hippokratia", № 11, 2007. PP. 108–113.
39. *Wang F., Chen Z., Wang Y., Ma C., Bi L., Song M., Jiang G.* Silver Nanoparticles Induce Apoptosis in HepG2 Cells through Particle-Specific Effects on Mitochondria // "Environ Sci Technol.", № 56 (9), 2022. PP. 5706–5713. DOI: 10.1021/acs.est.1c08246
40. *Khan A., Allemailem K., Almatroudi A., Almatroodi S., Mahzari A., Alsahli M., Rahmani A.* Endoplasmic Reticulum Stress Provocation by Different Nanoparticles: An Innovative Approach to Manage the Cancer and Other Common Diseases // "Molecules", № 25, 2020. 5336.
41. *Dos Santos C., Seckler M., Ingle A., et al.* Silver nanoparticles: therapeutical uses, toxicity, and safety issues // "J Pharm Sci.", № 103 (7), 2014. PP. 1931–1944. doi:10.1002/jps.24001
42. *Eker F., Duman H., Akdaşçi E., Witkowska A., Bechelany M., Karav S.* Silver Nanoparticles in Therapeutics and Beyond: A Review of Mechanism Insights and Applications // "Nanomaterials", № 146, 2024. P. 1618. <https://doi.org/10.3390/nano14201618>
43. *Austin L., Kang B., Yen C., El-Sayed M.* Nuclear targeted silver nanospheres perturb the cancer cell cycle differently than those of nanogold // "Bioconjug Chem.", № 22 (11), 2011. PP. 2324–31. DOI: 10.1021/bc200386m
44. *Takáč P., Michalková R., Čížmáriková M., Bedlovičová Z., Balážová L., Takáčová G.* The Role of Silver Nanoparticles in the Diagnosis and Treatment of Cancer: Are There Any Perspectives for the Future? "Life", № 13, 2023, 466. <https://doi.org/10.3390/life13020466>
45. *McShan D, Ray PC, Yu H.* Molecular toxicity mechanism of nanosilver // "J Food Drug Anal.", № 22 (1), 2014. PP. 116–127. DOI:10.1016/j.jfda.2014.01.010
46. An overview of antimicrobial and anticancer potential of silver nanoparticles Author links open overlay panel Mohd Abass S. a., Sunitha S. a., Mohmmad Ashaq S. b., Khadheer Pasha S.K. c., Choi D. d. № 34, 2021. P. 101791 DOI:10.1016/j.jksus.2021.101791
47. *Besson A., Dowdy S.F., Roberts J.* CDK inhibitors: cell cycle regulators and beyond // "Developmental Cell", № 14 (2), 2008. PP. 159–69. DOI: 10.1016/j.devcel.2008.01.013
48. *Canaparo R., Foglietta F., Limongi T., Serpe L.* Biomedical Applications of Reactive Oxygen Species Generation by Metal Nanoparticles // "Materials", № 14, 2021, 53. <https://doi.org/10.3390/ma14010053>
49. *García-Sánchez A., Miranda-Díaz A., Cardona-Muñoz E.* The role of oxidative stress in physiopathology and pharmacological treatment with pro-and antioxidant properties in chronic diseases // "Oxid. Med. Cell. Longev", № (1), 2020.
50. *Napione L., Alvaro M., Bussolino F.* Vegf-mediated signal transduction in tumor angiogenesis // "Physiol Pathol Angiogenes Signal Mech Target Ther.", № 5, 2017. PP. 227–49.
51. *Al-Abd A., Alamoudi A., Abdel-Naim A., Neamatallah T., Ashour O.* Anti-angiogenic agents for the treatment of solid tumors: potential pathways, therapy and current strategies—a review // "J Adv Res.", № 8 (6), 2017. PP. 591–605.

52. *Gurunathan S., Kim J.* Silver nanoparticles enhance anti-angiogenic properties in human endothelial cells // “Journal of Nanobiotechnology”, № 11, 2013. P. 7.
53. *Zheng Y. et al.* Silver nanoparticles inhibit VEGF-induced angiogenesis in human endothelial cells and mouse models // “Nanomedicine”, № 7 (1), 2011. PP. 95–105.
54. *Kumar B., et al.* Silver nanoparticles suppress hypoxia-induced HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression in cancer cells // “Toxicology Letters”, № 227 (2), 2014. PP. 179–187.
55. *Habibullah G., et al.* Silver nanoparticles induce cytoskeletal disruption and inhibit focal adhesion kinase in endothelial cells // “Toxicology Research”, № 4, 2015. PP. 655–666.
56. *Alsaab H., Al-Hibs A., Alzhrani R., Alrabighi K., Alqathama A., Alwithenani A., Almalki A., Althobaiti Y.* Nanomaterials for Antiangiogenic Therapies for Cancer: A Promising Tool for Personalized Medicine // “Int. J. Mol. Sci.”, № 22, 2021. 1631. <https://doi.org/10.3390/ijms22041631>
57. *Zeng L., Wei Y., Qiu Y., Bi R., Peng H., Hu B. & Li Y.* Nanomaterial-Based Anti-Angiogenic Gene Therapy for Retinal Neovascular Diseases: Mechanistic Insights and Preclinical Advances // “International Journal of Nanomedicine”, № 20, 2025. PP. 11361–11388
58. *Kalyane D., Raval N., Maheshwari R., Tambe V., Kalia K., Tekade R.* Employment of enhanced permeability and retention effect (EPR): Nanoparticle-based precision tools for targeting of therapeutic and diagnostic agent in cancer // “Mater Sci Eng. C. Mater Biol”, № 98, 2019. PP. 1252–1276. DOI: 10.1016/j.msec.2019.01.066
59. *Velpurisiva P., Gad A., Piel B., Jadia R., Rai P.* Nanoparticle Design Strategies for Effective Cancer Immunotherapy // “J Biomed” (Syd). № 2 (2), 2017. PP. 64–77. DOI: 10.7150/jbm.18877
60. *Yang YL, Yang F, Huang ZQ, Li YY, Shi HY, Sun Q, Ma Y, Wang Y, Zhang Y, Yang S, Zhao GR, Xu FH.* T cells, NK cells, and tumor-associated macrophages in cancer immunotherapy and the current state of the art of drug delivery systems // “Front Immunol.”, № 14, 2023. 1199173. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1199173
61. *Sargsian A., Koutsoumpou X., Girmatsion H. et al.* Silver nanoparticle induced immunogenic cell death can improve immunotherapy // “J Nanobiotechnol”, № 22, 691, 2024. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02951-1>
62. *Kovács D., Igaz N., Gopisetty M., Kiricsi M.* Cancer Therapy by Silver Nanoparticles: Fiction or Reality? // “Int. J. Mol. Sci.”, № 23, 2022. P. 839: <https://doi.org/10.3390/ijms23020839>
63. *Cameron S., Hosseinian F., Willmore W.* A Current Overview of the Biological and Cellular Effects of Nanosilver // “Int. J. Mol. Sci.”, № 19, 2018. P. 2030.
64. *Singh P., Pandit S., Balusamy S., Madhusudanan M., Singh H., Mohamed Amsath Haseef, Mijakovic I.* Advanced Nanomaterials for Cancer Therapy: Gold, Silver, and Iron Oxide Nanoparticles in Oncological Applications // “Adv. Healthcare Mater.”, № 14, 2025. P. 2403059: <https://doi.org/10.1002/adhm.202403059>
65. *Rajib Das. et al.* Silver Nanoparticles in Combination Cancer Therapy: Enhancing Efficacy and Overcoming Resistance // “Acta Scientific Pharmaceutical Sciences”. Vol. 9, № 11, 2025. PP. 15–24.
66. *Jiang Y., Wang C., Zu C., Rong X., Yu Q., Jiang J.* Synergistic Potential of Nanomedicine in Prostate Cancer Immunotherapy: Breakthroughs and Prospects // “Int J Nanomedicine”, № 19, 2024. PP. 9459–9486. DOI: 10.2147/IJN.S466396

67. Hosny S., Gaber G., Ragab M. et al. A Comprehensive Review of Silver Nanoparticles (AgNPs): Synthesis Strategies, Toxicity Concerns, Biomedical Applications, AI-Driven Advancements, Challenges, and Future Perspectives // "Arab J Sci", Eng (2025). <https://doi.org/10.1007/s13369-025-10612-0>
68. Blanco E., Shen H., Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery // "Nat. Biotechnol.", № 33, 2015. PP. 941–951.
69. Wu M., Chen L., Li R., Dan M., Liu H., Wang X., Wu X., Liu Y., Xu L., Xie L. Bio-distribution and bio-availability of silver and gold in rat tissues with silver/gold nanorod administration // "RSC Adv.", № 8, 2018. PP. 12260–12268.
70. Abass S., Sunitha S., Ashaq S., Khadheer P., Choi D. An Overview of Antimicrobial and Anticancer Potential of Silver Nanoparticles // "J. King Saud Univ.-Sci.", № 34, 2022. P. 101791.
71. Hembram K., Kumar R., Kandha L., Parhi P., Kundu C., Bindhani B. Therapeutic Prospective of Plant-Induced Silver Nanoparticles: Application as Antimicrobial and Anticancer Agent // "Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.", № 46, 2018. PP. 38–51.

## **BIOCOMPATIBLE SILVER NANOPARTICLES AS PROMISING ANTICANCER AGENTS**

**J. Tumoyan**

*Russian-Armenian University*

*Institute of Biomedicine and Pharmacy*

*Department of Medical Biochemistry and Biotechnology*

*ORCID:0009-0000-1630-703X*

### **ABSTRACT**

Oncological diseases remain one of the leading global health challenges, with continuously increasing incidence and mortality rates, thereby driving the search for novel, effective, and safe therapeutic agents. Against the backdrop of the rapid development of nanotechnologies, particular interest has been directed toward nanoparticles with unique physicochemical properties that enable targeted effects on tumor cells and modulation of intracellular processes. Among these, silver nanoparticles (AgNPs) are considered promising anticancer agents due to their pronounced cytotoxic, pro-apoptotic, and antiproliferative properties.

In recent years, significant attention has been devoted to elucidating the molecular mechanisms underlying their biological activity, including the generation of reactive oxygen and nitrogen species (ROS and RNS), mitochondrial dysfunction, caspase activation, modulation of key signaling pathways, biopolymer denaturation, and inhibition of tumor neoangiogenesis, including suppression of HIF-1 $\alpha$ /VEGF-dependent pathways. Biogenic ("green") synthesis of silver nanoparticles not only improves the biocompatibility of AgNPs but also enables the incorporation of biologically active phytochemicals, thereby enhancing their antiproliferative and pro-apoptotic potential. Moreover, AgNPs demonstrate pronounced synergistic effects with chemotherapeutic agents, contributing to the overcoming of multidrug resistance and improving treatment efficacy.

This review also addresses the limitations associated with potential toxicity, tissue accumulation, and the sensitivity of nanoparticle properties to size, shape, and coating type. Current strategies aimed at improving the safety and targeting of AgNPs are discussed, including biogenic synthesis

and surface functionalization. Despite significant progress, the clinical application of AgNPs remains limited due to an incomplete understanding of their pharmacokinetics, biotransformation, and toxicity.

**Keywords:** oncology, nanotechnology, silver nanoparticles, anticancer activity, molecular mechanisms.