

Для цитирования: Ложкомоев А.С., Бакина О.В., Фоменко А.Н., Августинович А.В., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Спирина Л.В., Тарасова А.С., Урмонов У.Б. Применение наноструктурных оксидов для направленного изменения pH микроокружения опухолевых клеток. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(3): 64–70. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-64-70.

For citation: Lozhkomoev A.S., Bakina O.V., Fomenko A.N., Avgustinovich A.V., Afanasyev S.G., Dobrodeev A. Yu., Spirina L.V., Tarasova A.S., Urmonov U.B. The use of nanostructured metal oxides for directional pH changes of tumor cells microenvironment. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(3): 64–70. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-64-70.

ПРИМЕНЕНИЕ НАНОСТРУКТУРНЫХ ОКСИДОВ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО ИЗМЕНЕНИЯ pH МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

А.С. Ложкомоев¹, О.В. Бакина¹, А.Н. Фоменко¹, А.В. Августинович²,
С.Г. Афанасьев², А.Ю. Добродеев², Л.В. Спирина², А.С. Тарасова²,
У.Б. Урмонов²

Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, г. Томск, Россия¹

Россия, 634055, г. Томск, пр. Академический, 2/41. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: aov862@yandex.ru²

Аннотация

Цель исследования – установить взаимосвязь между кислотно-основными характеристиками наноструктур на основе оксидов алюминия и/или магния и их противоопухолевой активностью в экспериментах *in vitro*. **Материал и методы.** Для синтеза наноструктур на основе оксидов алюминия и/или магния с различными кислотно-основными характеристиками поверхности был использован метод гидролиза алкоголятов металлов и их смесей. Морфологию наноструктур исследовали методом просвечивающей электронной микроскопии с интегрированной системой энергодисперсионного анализа. Фазовый состав частиц определяли методом рентгеновской дифракции. Влияние синтезированных наноструктур на жизнеспособность клеточных линий определяли при помощи МТТ-теста на культурах клеток MDA, PyMT и Neuro-2a. **Результаты.** В работе методом гидролиза алкоголятов алюминия и магния, а также их смеси были синтезированы наноструктуры оксида алюминия AlOOH, оксида магния MgO, композитные частицы AlOOH/MgO, эффективно подавляющие жизнедеятельность опухолевых клеток. Показано, что наибольшей цитотоксичностью обладает MgO, наименьшей – AlOOH. Анализ физико-химических характеристик синтезированных наноструктур показал, что основными факторами, обуславливающими их противоопухолевую активность, являются кислотно-основные свойства поверхности. Установлено, что MgO повышает pH клеточной питательной среды до 9,4, AlOOH – до 7,7, AlOOH/MgO – до 8,8. При этом наблюдается корреляция между количеством живых клеток при контакте питательной среды с наноструктурами и клеток, инкубированных в среде при повышенном pH, не содержащей наноструктуры. Данный подход может быть использован для синтеза материалов, способных изменять кислотность микроокружения опухолевых клеток в заданном диапазоне для противоопухолевой терапии, в том числе потенцируя действие стандартных химиопрепаратов за счет снижения внеклеточной кислотности. **Заключение.** Анализ характеристик синтезированных наноструктур показал, что основными факторами, обуславливающими их противоопухолевую активность, являются кислотно-основные свойства поверхности. Данный подход может быть использован для синтеза материалов, способных изменять кислотность микроокружения опухолевых клеток в заданном диапазоне для противоопухолевой терапии, в том числе потенцируя действие стандартных химиопрепаратов за счет снижения внеклеточной кислотности.

Ключевые слова: оксид алюминия, оксид магния, микроокружение опухолевых клеток, кислотность микроокружения, противоопухолевая активность.

THE USE OF NANOSTRUCTURED METAL OXIDES FOR DIRECTIONAL pH CHANGES OF TUMOR CELLS MICROENVIRONMENT

A.S. Lozhkomoev¹, O.V. Bakina¹, A.N. Fomenko¹, A.V. Avgustinovich², S.G. Afanasyev², A.Yu. Dobrodeev², L.V. Spirina², A.S. Tarasova², U.B. Urmonov²

Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹
2/4, pr. Akademicheskii, 634055-Tomsk, Russia. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru¹
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: aov862@yandex.ru²

Abstract

Purpose of the study. To establish the effect of acid-base characteristics of alumina and/or magnesium oxide nanostructures on their antitumor activity (in vitro experiments). **Material and methods.** The alumina and/or magnesium oxide nanostructures with various acid-base surface characteristics were obtained by the hydrolysis of metal alkoxides. The morphology of nanostructures was investigated by transmission electron microscopy with an integrated system of energy dispersive analysis. The phase composition of the particles was determined by X-ray diffraction. The effect of the synthesized nanostructures on the viability of cell lines was determined using the MTT test (cell cultures of MDA, PyMT, Neuro-2a). **Results.** In present work we report the preparation of AlOOH, MgO, AlOOH /MgO nanostructures that inhibit the growth of tumor cells. MgO nanostructures inhibit cell growth better than AlOOH nanostructures. It was showed that the main factors determining antitumor activity of nanostructures are the acid-base properties of their surface. All synthesized nanostructures raised the pH of the cell culture medium: MgO – up to 9.4, AlOOH – up to 7.7, AlOOH / MgO – up to 8.8. We observed the same number of viable cells incubated in a cell medium containing nanostructures and cells incubated in medium at an elevated pH value (using NaOH). The results of the study can be used to obtain new materials that can change the acidity of the tumor cells microenvironment for anticancer therapy. **Conclusion.** It was shown that the main factors determining the antitumor activity of nanostructures are the acid-base properties of the surface. This approach can be used to produce new materials that can change the acidity of the tumor cells microenvironment.

Key words: alumina oxide, magnesium oxide, tumor cells microenvironment, acidity of the tumor cells microenvironment, antitumor activity.

Введение

Поиск новых методов лечения злокачественных новообразований является актуальной задачей, несмотря на значительный прогресс в данном направлении в последнее десятилетие. Это связано с тем, что до сих пор не найдено идеальное решение для борьбы со злокачественными опухолями. Для реализации данной задачи широко применяются наноматериалы и нанотехнологии. В настоящее время для лечения рака используются различные системы на основе наночастиц, такие как носители лекарственных средств для целенаправленной терапевтической доставки, магнитоактивные препараты для гипертермии и термохимиотерапии [1–5]. Более того, наночастицы с заданным размером частиц, морфологией и другими физико-химическими свойствами могут влиять на жизнеспособность раковых клеток [6–8] и снижать их метастатический потенциал [9]. Для облегчения доставки лекарств в клетки используют pH-зависимые и pH-чувствительные системы

[10–12]. Перспективным в данном направлении является поиск новых способов воздействия на межклеточную среду с помощью регуляции параметров (кислотность, ионный баланс и др.) микроокружения клеток [13–14]. Это связано с тем, что ионное состояние внеклеточного пространства в значительной степени определяет жизнедеятельность и жизнеспособность клеток [15]. Комплексной характеристикой, отражающей ионное состояние биологических сред, в том числе межклеточных, является величина pH [16–18]. Например, опухолевые клетки вследствие измененного метаболизма создают вокруг себя кислую среду, характеризующуюся пониженной относительно нормальных клеток величиной pH [19]. Внеклеточная кислотность также снижает эффективность стандартных химиопрепаратов [20]. Повышение pH внеклеточной среды приводит к лучшему поглощению клетками слабо основных лекарственных средств, в том числе доксорубицина, и усилению их цитотоксического эффекта [21].

В настоящем исследовании были синтезированы наноструктуры оксидных фаз Al и Mg, способные в разной степени изменять и поддерживать pH микроокружения клеток. В экспериментах *in vitro* показана корреляция между повышением pH микроокружения клеток и эффективностью подавления жизнедеятельности опухолевых клеток.

Материал и методы

Синтез наноструктур осуществляли методом гидролиза бутилата Al, Mg и их смеси. Бутилаты металлов и их смеси синтезировали следующим образом: в конические колбы с объемом бутанола 200 мл добавляли по 2 г металлической стружки Al, Mg и смеси Al и Mg с массовым соотношением 1:1 и кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч при постоянном перемешивании до полного растворения металлов. Полученные алкоголяты по каплям выливали в емкость с дистиллированной водой объемом 500 мл, нагретой до 60 °C при интенсивном перемешивании. Полученные в результате гидролиза гидроксиды отфильтровывали на мембране и сушили при 200 °C в течение 12 ч.

Полученные образцы исследовали методом рентгенофазового анализа (РФА) с помощью дифрактометра Shimadzu XRD 7000 (Shimadzu Corporation, Япония). Исследование структуры образцов проводили методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) с помощью электронного микроскопа JEM-2100 (JEOL, Япония). Распределение элементов в частицах оценивали с помощью интегрированной в микроскоп системы энергодисперсионного анализа (ЭДС) X-Max (Oxford Instruments, United Kingdom). Размер частиц определяли с помощью дисковой центрифуги CPS DS24000 (CPS Instruments, США).

Токсическое действие синтезированных наноструктур определяли при помощи МТТ-теста на культурах клеток MDA (эпителиальные клетки аденокарциномы), РуМТ (первичные клетки, выделенные из опухоли мышей) и Neuro-2a (нейробластома мыши, клон линии клеток Neuro C-1300, фибробластоподобные и нейроноподобные клетки). Культура MDA получена из Американской коллекции типовых культур (ATCC). Культура Neuro-2a получена из ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Предварительно проводили посев клеток в 96-луночные

планшеты по 7500 клеток на лунку. Культивирование клеток проводили в течение 24 ч при температуре 37 ± 1 °C и 5 % CO₂ в питательной среде. После инкубирования питательную среду удаляли и два раза промывали клетки раствором DPBS.

Для определения цитотоксичности использовали суспензии наноструктур в клеточной среде в концентрациях: 10 мг/мл, 5 мг/мл, 1 мг/мл, 0,5 мг/мл, 0,1 мг/мл, 0,05 мг/мл, 0,01 мг/мл и 0,001 мг/мл. Клетки с наноструктурами инкубировали при температуре 37 ± 1 °C и 5 % CO₂ в течение 24 ч. Для проведения МТТ-теста питательную среду удаляли и два раза промывали клетки раствором DPBS. Затем в каждую лунку добавляли по 100 мкл питательной среды и по 10 мкл раствора МТТ с концентрацией 5 мг/мл. Инкубирование с раствором МТТ проводили в течение 2 ч при температуре 37 ± 1 °C и 5 % CO₂. По окончании инкубирования питательную среду удаляли и добавляли в каждую лунку по 100 мкл диметилсульфоксида. Через 15 мин определяли оптическую плотность на планшетном спектрофотометре Tecan Infinite M1000 PRO (Tecan, Австрия) при длине волны 570 нм. Далее вычисляли процент живых клеток по отношению оптических плотностей исследуемого и контрольного образцов.

Для оценки влияния синтезированных наноструктур на изменение кислотных свойств клеточной питательной среды EMEM (Minimum Essential Medium Eagle) оценивали изменение её pH во времени при концентрации синтезированных наноструктур 5,00 мг/мл с помощью pH-метра Multitest IPL-103 (Semico, Россия).

Статистическая оценка была проведена с использованием программных средств Microsoft Excel и Statistica 6. Достоверность полученных результатов оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Синтез оксидов и гидроксидов металлов из алкоголятов является одним из способов получения высокочистых веществ [22, 23], а также их смесей [24]. В результате гидролиза бутилата алюминия и магния были синтезированы пористые наноструктуры (рис. 1). При гидролизе бутилата Al образуются складчатые нанолитовые структуры

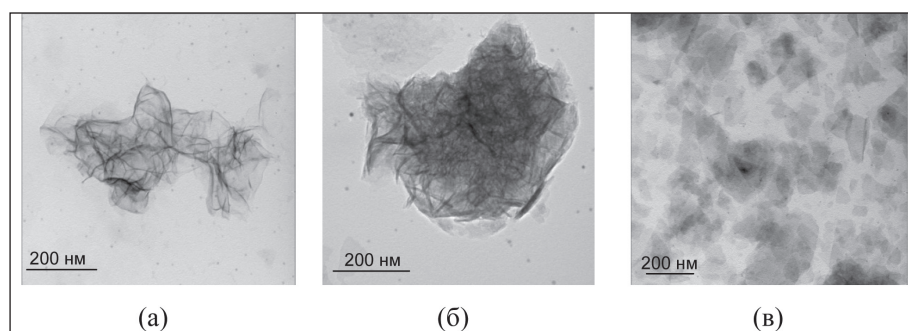


Рис. 1. ПЭМ изображение оксигидроксида Al (а), нанокompозита на основе оксигидроксида Al и Mg (б), оксида магния (в)

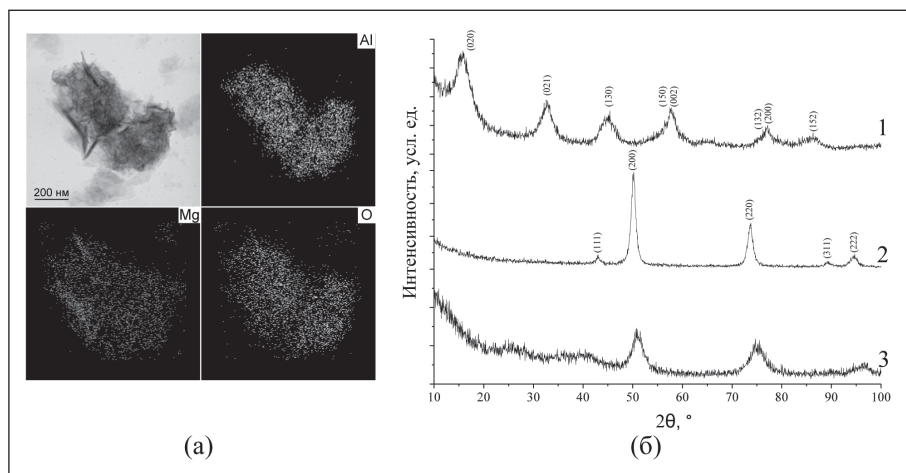


Рис. 2. ПЭМ изображение и элементный анализ в режиме картирования наноконструкта на основе оксигидроксидов Al и Mg при соотношении масс металлов 1:1 (а); РФА продуктов гидролиза алкоголята алюминия (1), алкоголята магния (2), алкоголятов алюминия и магния (3) (б)

оксигидроксида алюминия размером до 1 мкм с толщиной наноллистов 2–5 нм (рис. 1а). В результате гидролиза смесей алкоголятов алюминия и магния с соотношением 1:1 образуется смесь пористых агломератов хаотично расположенных наноллистов толщиной 5–10 нм и нанопластинок размером до 200 нм и толщиной до 20 нм (рис. 1б). При гидролизе бутилата магния образуются нанопластинки размером до 500 нм и толщиной 10–30 нм (рис. 1в).

По данным EDS анализа в режиме картирования Mg и Al равномерно распределены по агломератам складчатых наноллистов. Пластинчатые структуры обогащены преимущественно магнием, при этом количественное содержание металлов в частицах соответствует их стехиометрии в смесях алкоголятов (рис. 2а). По данным рентгенофазового анализа (рис. 2б) продуктом гидролиза бутилата алюминия является псевдобемит, бутилата магния – оксид магния. При гидролизе смеси алкоголятов образуется смесь псевдобемита и оксида магния. Следует отметить, что на рентгенограмме продуктов гидролиза алкоголятов алюминия и магния с соотношением 1:1 наблюдается сильное уширение рефлексов AlOOH и MgO, а также снижение их интегральных интенсивностей, что свидетельствует об отсутствии дальнего порядка в расположении атомов и аморфной структуре образца.

Таким образом, в результате гидролиза алкоголятов алюминия и магния были получены наноструктуры псевдобемита и оксида магния. В результате гидролиза смеси алкоголятов образуются агломераты наноллистных структур псевдобемита и оксида магния, при этом происходит равномерное распределение продуктов гидролиза по частицам.

В таблице представлены некоторые характеристики синтезированных наноструктур. Как видно, максимальная удельная поверхность (284 м²/г) и дзета-потенциал (+30,4 мВ), измеренный в воде при температуре 37 °С и рН 7,4, характерны для псевдобемита. Удельная поверхность нанопластинок оксида магния составила 93 м²/г, дзета-потенциал +20,6 мВ. Величина удельной поверхности смешанных наноструктур псевдобемита и оксида магния составила 256 м²/г, дзета-потенциал 25,3 мВ.

На рис. 3 представлены концентрационные зависимости синтезированных наноструктур на жизнеспособность опухолевых клеток MDA, PyMT и Neuro-2a. Цитотоксическое действие синтезированных наноструктур начинается при использовании концентраций от 1 мг/мл и увеличивается при использовании более высоких концентраций. При этом наибольшим цитотоксическим эффектом обладает оксид магния, а наименьшим – псевдобемит. При концентрации наноструктур от 1 мг/мл наблюдается зависимость между цитотоксичностью и количеством оксида магния в образцах для культур клеток PyMT и Neuro-2a. Для клеток MDA такая зависимость наблюдается при концентрации наноструктур 10 мг/мл.

Синтезированные наноструктуры обладают различными кислотно-основными свойствами и по-разному изменяют рН клеточной питательной среды (рис. 4а). При этом псевдобемит повышает рН среды с 7,2 до 7,7, смесь псевдобемита и оксида магния с соотношением масс металлов 1:1 повышает рН до 8,6, оксид магния – до 9,4. При экспериментальной оценке жизнеспособности опухолевых клеток Neuro-2a в питательной среде

Таблица

Характеристики синтезированных наноструктур

Образец	S _{ВЕР} м ² /г	Дзета-потенциал, мВ	Средний размер частиц, мкм
AlOOH	284	30,4	0,7
MgO	93	20,6	0,4
AlOOH/MgO	256	25,3	0,9

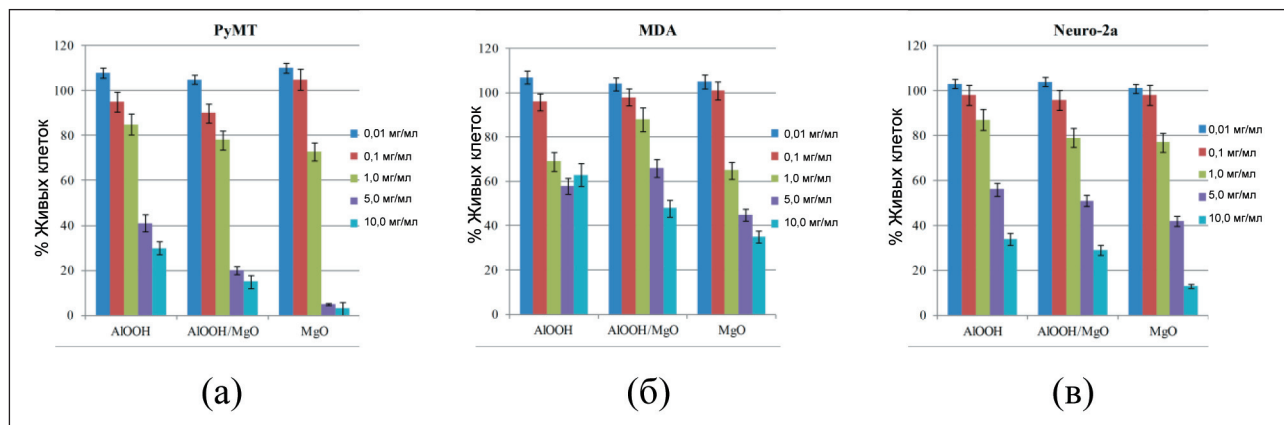


Рис. 3. Цитотоксичность MgO, AlOOH/MgO и AlOOH для клеточных линий PyMT (а), MDA (б) и Neuro-2a (в) относительно контроля (100 % жизнеспособных клеток)

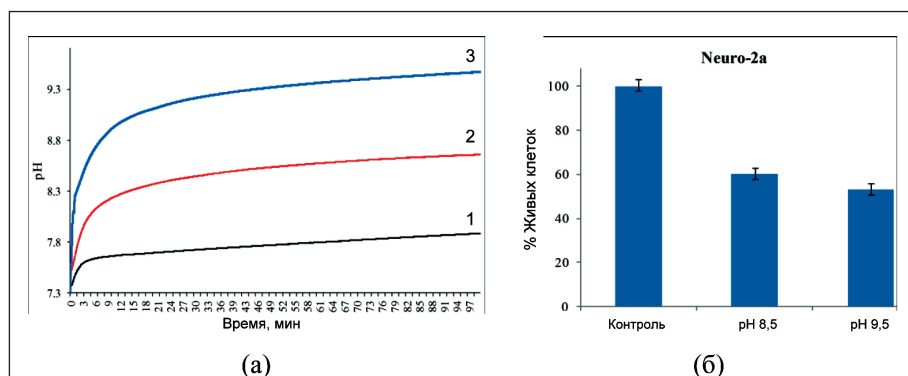


Рис. 4. Изменение pH среды EMEM в присутствии синтезированных наноструктур с концентрацией 5 мг/мл. Примечание: на рис (а) цифрами обозначено: AlOOH – 1, смесь AlOOH и MgO – 2, MgO – 3

с повышенной щелочностью при pH 8,5 и pH 9,5 установлено, что повышение pH приводит к снижению жизнеспособности клеток (рис. 4б). Процент живых клеток при инкубировании в среде с pH 8,5 составил около 60 %, при инкубировании в среде с pH 9,5 – около 50 %. Полученный результат практически совпадает с результатом противоопухолевого действия синтезированных наноструктур. Таким образом, можно утверждать, что одним из ключевых факторов обуславливающих противоопухолевую активность синтезированных наноструктур является увеличение щелочности клеточной среды. Также следует отметить, что синтезированные наноструктуры имеют довольно крупные размеры, не позволяющие проникать им внутрь клетки [25, 26], и токсический эффект проявляется, прежде всего, за счет изменения параметров микроокружения клеток. Можно предположить, что основным механизмом цитотоксического действия синтезированных наноструктур является изменение мембранного потенциала клеток за счет повышения pH внеклеточной среды и как следствие нарушение обменных процессов в клетках.

Заключение

С помощью гидролиза алкоголятов алюминия и магния, а также их смесей были синтезированы 2D наноструктуры псевдобемита и оксида магния. Установлено, что при гидролизе смеси

алкоголятов образуются агрегаты нанолитовых структур с равномерным распределением Al и Mg по частицам, при этом массовое соотношение металлов в агрегатах соответствует их массовому соотношению в смеси алкоголятов. На примере опухолевых клеточных культур PyMT, MDA и Neuro-2a установлено, что все синтезированные наноструктуры оказывают цитотоксическое действие при их концентрации более 1 мг/мл. Наименьшей цитотоксичностью обладает псевдобемит, наибольшей – оксид магния.

Показано, что синтезированные наноструктуры способны по-разному увеличивать pH клеточной питательной среды, pH увеличивается в ряду AlOOH, AlOOH/MgO, MgO, а их цитотоксическое действие напрямую связано с изменением кислотности среды.

Полученные результаты показывают, что, используя данный подход, можно синтезировать наноструктуры, способные изменять pH микроокружения клеток в заданном диапазоне, регулируя соотношение AlOOH и MgO. Синтезированные наноструктуры в перспективе могут быть использованы для противоопухолевой терапии как самостоятельно, так и в совокупности со стандартными химиопрепаратами, потенцируя их действие за счет снижения внеклеточной кислотности опухолевых клеток.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lee H., Lytton-Jean A.K.R., Chen Y., Love K.T., Park A.I., Karagianis E.D., Sehgal A., Querbes W., Zurenko C.S., Jayaraman M., Peng C.G., Charisse K., Borodovsky A., Manoharan M., Donahoe J.S., Truelove J., Nahrendorf M., Langer R., Anderson D.G. Molecularly self-assembled nucleic acid nanoparticles for targeted in vivo siRNA delivery. *Nat Nanotechnol.* 2012 Jun 3; 7(6): 389–93. doi: 10.1038/nnano.2012.73.
2. Mikhaylov G., Klimpel D., Schaschke N., Mikac U., Vizovisek M., Fonovic M., Turk V., Turk B., Vasiljeva O. Selective targeting of tumor and stromal cells by a nanocarrier system displaying lipidated cathepsin B inhibitor. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2014 Sep 15; 53(38): 1007781. doi: 10.1002/anie.201402305.
3. Mikhaylov G., Mikac U., Magaeva A.A., Itin V.I., Naiden E.P., Psakhye I., Babes L., Reinheckel T., Peters C., Zeiser R., Bogyo M., Turk V., Psakhye S.G., Turk B., Vasiljeva O. Ferri-liposomes as an MRI-visible drug-delivery system for targeting tumours and their microenvironment *Nat Nanotechnol.* 2011 Aug 7; 6(9): 594–602. doi: 10.1038/nnano.2011.112.
4. Peer D., Karp J.M., Hong S., Farokhzad O.C., Margalit R., Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol.* 2007 Dec; 2(12): 751–60. doi: 10.1038/nnano.2007.387.
5. Shu Y., Shu D., Haque F., Guo P. Fabrication of pRNA nanoparticles to deliver therapeutic RNAs and bioactive compounds into tumor cells. *Nat Protoc.* 2013 Sep; 8(9): 1635–59. doi: 10.1038/nprot.2013.097.
6. Hauert S., Bhatia S.N. Mechanisms of cooperation in cancer nanomedicine: towards systems nanotechnology. *Trends Biotechnol.* 2014 Sep; 32(9): 448–55. doi: 10.1016/j.tibtech.2014.06.010.
7. Jo D.H., Kim J.H., Lee T.G. Size, surface charge, and shape determine therapeutic effects of nanoparticles on brain and retinal diseases. *Nanomedicine.* 2015 Oct; 11(7): 1603–11. doi: 10.1016/j.nano.2015.04.015.
8. Petros R.A., DeSimone J.M. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Aug; 9(8): 615–27. doi: 10.1038/nrd2591.
9. Schroeder A., Heller D.A., Winslow M.M., Dahman J.E., Pratt G.W., Langer R., Jacks T., Anderson D.G. Treating metastatic cancer with nanotechnology. *Nat Rev Cancer.* 2011 Dec 23; 12(1): 39–50. doi: 10.1038/nrc3180.
10. Gao W., Chan J.M., Farokhzad O.C. pH-responsive nanoparticles for drug delivery. *Mol Pharm.* 2010 Dec 6; 7(6): 1913–20. doi: 10.1021/mp100253e.
11. Lee E.S., Na K., Bae Y.H. Super pH-sensitive multifunctional polymeric micelle. *Nano letters.* 2005 Feb; 5(2): 325–329. doi: 10.1021/nl0479987.
12. Chen D., Liu W., Shen Y., Mu H., Zhang Y., Liang R., Wang A., Sun K., Fu F. Effects of a novel pH-sensitive liposome with cleavable esterase-catalyzed and pH-responsive double smart mPEG lipid derivative on ABC phenomenon. *Int J Nanomedicine.* 2011; 6: 2053–61. doi: 10.2147/IJN.S24344.
13. Burger J.A., Ghia P., Rosenwald A., Caligaris-Cappio F. The microenvironment in mature B-cell malignancies: a target for new treatment strategies. *Blood.* 2009 Oct 15; 114(16): 3367–75. doi: 10.1182/blood-2009-06-225326.
14. Burger J.A. Targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia is changing the therapeutic landscape. *Curr Opin Oncol.* 2012 Nov; 24(6): 643–9. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283589950.
15. Danhier F., Feron O., Preat V. To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *J Control Release.* 2010 Dec 1; 148(2): 135–46. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.08.027.
16. Puvvada N., Rajput S., Kumar B.N.P., Sarkar S., Konar S., Brunt K.R., Rao R.R., Mazumdar A., Das S.K., Basu R., Fisher P.B., Mandal M., Pathak A. Novel ZnO hollow-nanocarriers containing paclitaxel targeting folate-receptors in a malignant pH-microenvironment for effective monitoring and promoting breast tumor regression. *Sci Rep.* 2015 Jul 6; 5: 11760. doi: 10.1038/srep11760.
17. Robey I.F., Baggett B.K., Kirkpatrick N.D., Roe D.J., Dosesco J., Sloane B.F., Hashim A.I., Morse D.L., Raghunand N., Gatenby R.A., Gillies R.J. Bicarbonate Increases Tumor pH and Inhibits Spontaneous Metastases. *Cancer Res.* 2009 Mar 15; 69(6): 2260–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5575.
18. Prescott D.M., Charles H.C., Poulson J.M., Page R.L., Thrall D.E., Vujaskovic Z., Dewhurst M.W. The relationship between intracellular and extracellular pH in spontaneous canine tumors. *Clin Cancer Res.* 2000 Jun; 6(6): 2501–5.
19. Cardone R.A., Casavola V., Reshkin S.J. The role of disturbed pH dynamics and the Na⁺/H⁺ exchanger in metastasis. *Nature reviews cancer.* 2005 Oct; 5(10): 786–795. doi: 10.1038/nrc1713.
20. Kozin S.V., Shkarin P., Gerweck L.E. The cell transmembrane pH gradient in tumors enhances cytotoxicity of specific weak acid chemotherapeutics. *Cancer research.* 2001 Jun; 61(12): 4740–4743.
21. Raghunand N., Gatenby R.A., Gillies R.J. Microenvironmental and cellular consequences of altered blood flow in tumours. *Br J Radiol.* 2003; 76 Spec No 1: S11–22. doi: 10.1259/bjr/12913493.
22. Barringer E.A., Bowen H.K. Formation, Packing, and Sintering of Monodisperse TiO₂ Powders. *Journal of the American Ceramic Society.* 1982 Dec; 165(12): 199–201.
23. Uchiyama K., Ogihara T., Ikemoto T., Mizutani N., Kato M. Preparation of monodispersed Y-doped ZrO₂ powders. *Journal of materials science.* 1987 Dec; 22(12): 4343–4347.
24. Salmon R., Matijević E. Preparation of colloidal magnesium-aluminum-silicates by hydrolysis of a mixed alkoxide. *Ceramics International.* 1990 Apr; 16(3): 157–163.
25. Zhang S., Li J., Lykotrafitis G., Bao G., Suresh S. Size-Dependent Endocytosis of Nanoparticles. *Adv. Mater.* 2009 Jul; 21: 419–424.
26. Jiang W., Kim B.Y., Rutka J.T., Chan W.C. Nanoparticle-mediated cellular response is size-dependent. *Nature nanotechnology.* 2008 Mar; 3: 145–150.

Поступила/Received 12.02.19
Принята в печать/Accepted 1.04.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ложкомоев Александр Сергеевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения, Сибирское отделение Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Баккина Ольга Владимировна, кандидат химических наук, научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения, Сибирское отделение Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru. SPIN-код: 9002-1344.

Фоменко Алла Николаевна, инженер, Институт физики прочности и материаловедения, Сибирское отделение Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: alsergova@ispms.tsc.ru. SPIN-код: 4435-8053.

Августинович Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: aov862@yandex.ru. SPIN-код: 2952-6119.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.

Добродеев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5510-4043. ORCID: 0000-0002-2748-0644. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1336-8363. Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500.

Тарасова Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1554-3063.

Урмонов Умиджон Бутабекович, аспирант отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: dr_urmonov@mail.ru. SPIN-код: 7150-7291.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг., направление III.23.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexandr S. Lozhkomoev, PhD, Senior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Olga V. Bakina, PhD, Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru.

Alla N. Fomenko, Engineer, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Alexandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Researcher, Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.

Alexey Yu. Dobrodeev, MD, DSc, Senior Researcher, Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2748-0644. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200.

Lyudmila V. Spirina, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500.

Anna S. Tarasova, MD, PhD, Junior Researcher, Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Umijon B. Urmonov, MD, Postgraduate, Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Funding

The study was carried out within the framework of the Program of Basic Scientific Research of the State Academies of Sciences for 2013–20, III.23.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.