

## НАНОЧАСТИЦЫ И НАНОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

*Л.Ф. Абаева, В.И. Шумский, Е.Н. Петрицкая, Д.А. Рогаткин, П.Н. Любченко*

*ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)*

Применение наночастиц широко вошло во многие сферы деятельности человека. Способность наночастиц проникать вглубь тканей, клетки и ядра может применяться в медицине. Существенно расширившиеся возможности молекулярной диагностики и идентификации биомаркеров, уникальных для каждого пациента, создают предпосылки для совершенствования терапии и прицельной доставки лекарственных препаратов. В связи с применением нанотехнологий становится актуальным изучение вопросов безопасности применения наночастиц и оценки их токсического влияния на окружающую среду и здоровье человека.

**Ключевые слова:** наночастицы, нанотехнология, токсичность, биологические маркеры, нанопрепараты.

### NANOPARTICLES AND NANOTECHNOLOGIES TODAY AND BEYOND

*L.F. Abaeva, V.I. Shumsky, E.N. Petritskaya, D.A. Rogatkin, P.N. Lubchenko*

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

Investigation of nanoparticles is a priority direction of the modern science. Application of nanoparticles is widely incorporated into many spheres of human activity. The ability of nanoparticles to penetrate deeply into tissues, cells and nuclei can be used in medicine. The possibilities of molecular diagnosis and identification of biomarkers, unique for every patient, create preconditions for improving therapy by addressed delivery of medicines. However, the benefits of nanotechnology may have a negative impact on the environment and human health. So, the relevant study is needed to understand the safety of nanoparticles and to evaluate their toxic effects.

**Keywords:** nanoparticles, nanotechnology, toxicity, biological markers, nanomedicine.

Термин «нанотехнология» широко распространился в мире после выхода в 1986 г. знаменитой книги «Машины творения» физика Эрика Дрекслера. Он стал называть свои предложения по конструированию отдельных молекул, обладающих заданными свойствами, «молекулярной нанотехнологией». Нанотехнологии смогут создавать:

- наноматериалы с заданными свойствами наночастицы (фуллерены и дендримеры);
- микро- и нанокapsулы (например, с лекарствами внутри);
- нанотехнологические сенсоры и анализаторы, наноинструменты и наноманипуляторы;
- автоматические наноустройства.

Греческое слово «нанос» означает карлик или гном. В физическом смысле термин «нано» обозначает 10. Иначе говоря, нанометр – это одна миллиардная метра. Для сравнения: диаметр «популярного нанобъекта» фуллерена меньше метра примерно во

столько же раз, во сколько метр меньше диаметра орбиты Луны.

Сегодня по номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) наночастицы – это объекты, размеры которых по крайней мере по одному измерению не превышают 100 нм. Согласно рекомендации VII Международной конференции по нанотехнологиям (Висбаден, 2004), выделяют следующие типы наноматериалов: нанопористые структуры, наночастицы, нанотрубки и нановолокна, наноструктурированные поверхности и пленки, нанокристаллы и нанокластеры. Таким образом, под определение «наночастицы» попадают практически любые супрамолекулярные комплексы [14]. По сложившейся традиции в биологической и медицинской литературе под наночастицами обычно подразумевают вполне конкретные и, прежде всего, искусственно созданные молекулярные конструкции. Их можно условно разделить на несколько классов (табл. 1).

## Классификация наночастиц

Вид наночастиц	Разновидности
Биологические и биогенные наночастицы	Ферменты, белки, рибосомы, вирусы
Полимерные наночастицы	Полиэтиленгликоль, полигликолевая и полимолочная кислоты
Дендримеры	Полиамидоамин, лизин
Углеродные наночастицы	Нанотрубки, фуллерены
Неорганические наночастицы	Наночастицы металлов: золото, серебро, платина, титан, цинк, железо, оксид кремния
Квантовые точки	Полупроводниковые нанокристаллы
Супермагнитные наночастицы	Магнетит (смесь различных оксидов железа)
Полимерные мицеллы	Мицеллы – переносчики гидрофобных лекарственных препаратов
Липосомы	Малые, большие и многослойные липосомы
Перфторуглеродные наночастицы	Наночастицы, состоящие из жидкого перфторуглеродного ядра, покрытые липидным монослоем

**Биологические и биогенные наночастицы.** Биологический мир буквально наполнен наночастицами – это ферменты (белки с каталитической активностью), молекулы ДНК и РНК, рибосомы, клеточные везикулы, вирусы и проч. [3]. Отличительной особенностью таких объектов является их способность к агрегации и самоорганизации. Это свойство активно используется при создании искусственных конструкций, имитирующих реальные биологические структуры.

**Полимерные наночастицы.** Полимерные материалы обладают рядом преимуществ, определяющих эффективность их применения в технологиях доставки: биосовместимость, способность к биodeградации, функциональная совместимость. Типичными соединениями, которые представляют основу для создания полимерных наночастиц, являются полимолочная и полигликолевая кислоты, полиэтиленгликоль, поликапрактон и др., а также их различные сополимеры.

**Дендримеры.** Это уникальный класс полимеров с сильно разветвленной структурой. Размер и форма дендримеров могут быть очень точно заданы при химическом синтезе. Дендримеры получают из мономеров. Типичными мономерами являются полиамидоамин и аминокислота лизин. Контролируемые размеры и свойства поверхности, а также стабильность дендримеров делают их весьма перспективными для использования в качестве переносчиков лекарственных препаратов. Эксперименты на мышцах показали, что эффективность наночастиц с фолиевой кислотой и противоопухолевым препаратом метотрексатом оказалась в 10 раз выше, чем эффективность свободных препаратов. Лекарство задерживалось в опухолевой клетке на более длительное

время и оказывало меньший токсический эффект на организм. Эффективность их применения для трансдермальной доставки ряда препаратов доказана на животных [8].

**Углеродные наночастицы.** Нанотрубки и фуллерены – одни из самых известных наноструктур. За открытие этой новой формы существования углерода Р. Керл, Р. Смолли и Г. Крото в 1996 г. были удостоены Нобелевской премии по химии. Фуллерен – это пятая (кроме алмаза, графита, карбина и угля) форма углерода. Он похож на футбольный мяч, сшитый из пяти шестиугольников (рис. 1).

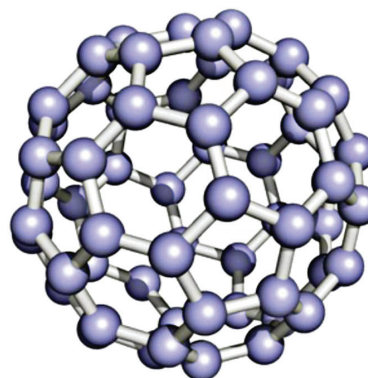


Рис. 1. Изображение фуллерена

Нанотрубки обладают повышенным сродством к липидным структурам, при этом они способны образовывать стабильные комплексы с пептидами и ДНК-олигонуклеотидами [4, 5] и даже инкапсулировать эти молекулы [5, 21], что определяет их применение в области создания систем доставки вакцин и генетиче-

ского материала [10]. Экспериментируя с фуллеренами и дендримерами, сейчас во многих странах ищут эффективные лекарства от СПИДа, гриппа, болезни Паркинсона, рака и т. п. Микрокапсулы с нанопорами могут послужить больным сахарным диабетом 1-го типа: они смогут доставлять в организм человека клетки поджелудочной железы животного и вовремя выделять инсулин, оставаясь при этом невидимыми для иммунной системы человека.

**Неорганические наночастицы.** К этому классу обычно относят наноструктуры, полученные на основе оксида кремния, а также различных металлов (золото, серебро, платина). Часто такая наночастица имеет кремниевое ядро и внешнюю оболочку, сформированную атомами металла. Использование металлов позволяет создавать переносчики, обладающие рядом уникальных свойств. Особо выделяют наночастицы из цинка, титана и железа. Использование описанных выше наночастиц в медицине может не только эффективно доставлять биологически активные молекулы сквозь различные барьеры организма, которые они не способны преодолевать самостоятельно (кожный, гематоэнцефалический), но и существенно изменять характер действия препарата. Применение наночастиц металлов в растворах показано на рис. 2.

На рис. 3 изображены наночастицы серебра в коллоидном растворе.

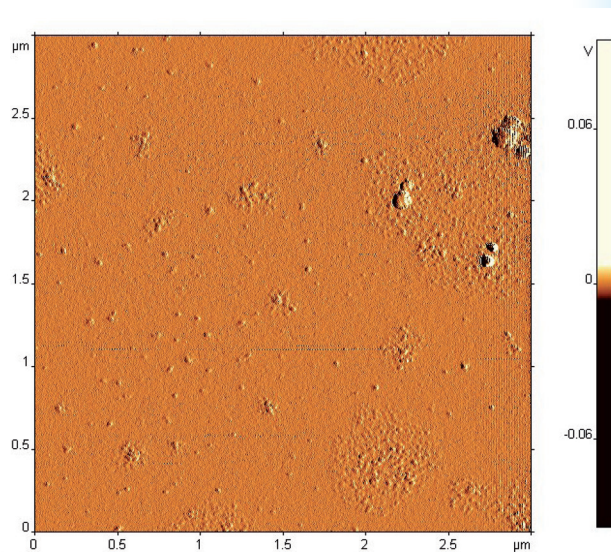


Рис. 3. Наночастицы серебра

**Квантовые точки.** Это полупроводниковые нанокристаллы, представляющие собой мельчайшие частицы, сопоставимые по размеру с молекулами белков и нуклеиновых кислот. При возбуждении внешним светом они дают практически непрерывную палитру четких цветов. Флюоресценция квантовых точек возбуждается белым светом, причем частицы нанокри-



Рис. 2. Использование наночастиц металлов в растворах

сталлов могут быть присоединены к биомолекулам и обеспечивать длительно существующий сигнал, многократно превосходящий по яркости используемые красители. В настоящее время квантовые точки применяются для детекции опухолевых клеток [22], маркирования внутриклеточных органелл [9], визуализации микрососудов [13] и во многих других биомедицинских исследованиях.

**Супермагнитные частицы.** Наиболее хорошо изучены супермагнитные свойства частиц оксида железа. Для биомедицинских целей чаще всего используется магнетит, который представляет собой смесь различных оксидов железа. Подобно квантовым точкам, супермагнитные наночастицы обладают довольно высокой токсичностью. Покрытые золотом супермагнитные наночастицы могут использоваться в качестве контрастных агентов при проведении магнитно-резонансной томографии, что позволяет существенно увеличить разрешающую способность метода [11].

**Полимерные мицеллы** представляют собой наноразмерные коллоидные частицы, имеющие гидрофобную внутреннюю часть (ядро) и гидрофильную поверхность (оболочку). Лекарственные препараты и контрастные агенты могут либо помещаться в липидное ядро мицеллы, либо ковалентно связываться с ее поверхностью. Мицеллы имеют несколько меньшие размеры, чем липосомы (около 50 нм). Они представляют интерес в первую очередь как переносчики гидрофобных лекарственных препаратов [23].

**Липосомы.** Это наночастицы шаровидной формы, ограниченные билипидной мембраной, в полости которой находится водная среда. Активное вещество может располагаться в ядре липосомы (водорастворимые вещества) либо в ее липидной оболочке (жирорастворимые вещества). Большинство липосом имеют диаметр менее 400 нм. Липосомы могут быть однослойными малыми, большими и многослойными. В зависимости от состава и пути попадания в клетку липосомы могут быть разделены на пять классов: стандартные липосомы, липосомы, чувствительные к pH, катионные липосомы, липосомы с иммунными свойствами и длительно циркулирующие липосомы [6].

**Перфторуглеродные наночастицы** представляют собой ядро, состоящее из жидкого перфторуглерода, и фосфолипидной оболочки. Размер этих частиц лежит в пределах 200-250 нм. Они нелетучи, биологически инертны, химически стабильны и не подвергаются распаду в организме. Перфторуглеродные наночастицы используются для молекулярной визуализации вновь сформированных опухолевых сосудов за счет взаимодействия с интегрином. Они являются неопценимым инструментом для наблюдения судьбы клеток, вводимых в организм с терапевтической целью [17].

Изменения, вносимые в нашу жизнь развитием нанотехнологий, можно сравнить с последствиями

открытия радиоактивности или с компьютерной революцией. Однако опыт подсказывает, что изменения такого масштаба могут нести не только положительные, но и негативные последствия. Имеющиеся опасения по поводу безопасности нанотехнологий выходят на первый план в тех случаях, когда речь идет об их медицинских приложениях: той области, где наночастицы целенаправленно воздействуют на человеческий организм. В настоящее время можно выделить три перспективные области применения медицинских нанотехнологий:

- диагностика заболеваний на ранних стадиях;
- адресная доставка лекарств, а в более отдаленной перспективе и генов, к пораженным клеткам;
- регенеративная медицина – с целью мобилизации собственных возможностей организма на борьбу с такими заболеваниями, как диабет, остеоартрит, поражения сердечной мышцы и центральной нервной системы.

В основе регенеративной медицины лежит доставка к пораженным участкам тела биосовместимых материалов, стволовых клеток и др. Главным фактором риска применения медицинских нанотехнологий является недостаток информации о взаимодействии конкретных наночастиц с человеческим организмом. Опубликованные в настоящее время обзоры литературы [1, 2, 16 и др.] об отрицательном влиянии наночастиц на здоровье человека содержат лишь первые данные, касающиеся их возможной токсичности. Под подозрение в токсичности попадают не только фуллерены и нанотрубки, но и широко применяемые в косметике наночастицы двуокиси титана, а также перспективные с точки зрения медицинского применения частицы серебра и квантовые точки. Даже такие биосовместимые материалы, как керамика и алюминий, при их использовании для имплантации и протезирования могут служить источниками наночастиц, накапливающихся во внутренних органах и вызывающих аллергические реакции и васкулиты. Наночастицы алюминия, например, подавляют синтез М-РНК, вызывают пролиферацию клеток, нарушают функции митохондрий.

Ряд исследователей утверждают [19], что наночастицы, попадая в организм, способны повреждать биомембраны, влиять на функции биомолекул, в том числе и молекул генетического аппарата клетки и клеточных органелл (митохондрий), что приводит к нарушению регуляторных процессов и гибели клетки. Механизм воздействия нанообъектов на живые структуры связан с образованием в их присутствии свободных радикалов, в том числе пергидратов, а также с возникновением комплексов с нуклеиновыми кислотами. Эффект для живого организма проявляется в развитии воспалительных процессов в отдельных органах и тканях и снижении иммунитета.

Токсичность зависит от концентрации наночастиц, площади их поверхности, а также от среды, в которой они находятся. С уменьшением размеров частиц токсичность возрастает. Эксперименты свидетельствуют о способности наночастиц с невероятной легкостью преодолевать защитные механизмы и преграды организма. Так, частицы обычной пыли в легкие попасть не могут. Клетки, выстилающие дыхательные пути так называемого мерцательного эпителия, снабжены особыми волосками-ресничками, которые выводят частицы пыли, попавшие с воздухом в легкие, наружу [18]. Однако против наночастиц они, судя по всему, бессильны. Внутри организма любое инородное тело встречает и нейтрализует целая армия клеток иммунной системы. Но наночастицы и здесь оказываются практически неуязвимыми. Проникая все дальше, они вызывают целый каскад биохимических реакций. Наш головной мозг надежно защищен от проникновения извне посторонних веществ и микроорганизмов так называемым гематоэнцефалическим барьером. Преодолеть этот барьер не способны даже микроорганизмы. Однако для наночастиц он не преграда. В. Крайлинг показал, что из тысячи частиц, оказавшихся в легких, одна попадает в мозг, а десять – в печень [12]. Частицы накапливаются и в плаценте, причем в довольно значительном количестве, а оттуда некоторые из них попадают в эмбрион и могут стать серьезной угрозой для здоровья плода.

Наночастицы присутствуют в косметических препаратах и даже в пищевых продуктах, не пройдя тесты на безопасность. Скажем, испытания солнцезащитного крема проводятся на здоровой коже, что далеко не в полной мере отражает реальность, т. к. неизвестно, как нанокрем влияет на тонкую детскую кожу, на травмированную кожу, на кожу людей, страдающих аллергиями и экземами. Известно, что травмированная кожа более проницаема. При наличии раны даже относительно крупные частицы быстро проникают в кровоток. Но подробных исследований с наночастицами на этот счет не было, несмотря на то, что солнцезащитные и прочие косметические средства на базе наночастиц применяются уже очень широко. По информации производителей, наночастицы содержатся в средствах после и от загара (нанокапсулы витаминов, наночастицы глюконолактата, липосомы, оксид цинка и диоксид титана и пр.), в кремах против воспаления и зуда, в кремах для использования под глазами, румянах, лосьонах для тела. Наноструктурированные препараты содержатся в моющих и очищающих средствах, декоративной косметике, средствах от облысения, бальзамах для губ, помадах, увлажняющих кремах.

Наночастицы в косметике можно условно разделить на две группы: те, что работают на поверхности кожи и не «посягают» на трансдермальный барьер, и те, которые способны проникать через эпидермис.

Если первые условно безопасны, то вторые могут оказывать непосредственное влияние на биохимические процессы в дерме, способны попадать в капилляры, разноситься с кровотоком по всему организму, преодолевать естественные барьеры в организме человека (плацентарный, гематоэнцефалический), накапливаться в мозге и попадать в плод. К первой группе условно можно отнести собственно наноэмульсии (размер капель около 10 нм), всевозможные пигменты и УФ-фильтры на основе оксидов металлов (цинка, титана и пр.) или органических молекул (циннаматов, бензофенов), инкапсулированных в полимерной матрице. В качестве вспомогательных функций условно «непроникающих» частиц стоит назвать антимикробную и направленную на увеличение сроков хранения продукции. Вторая группа наночастиц – наименее изученная и наиболее спорная. Двуокись титана в виде минерала рутила или анатаза считалась практически безопасной. Наночастицы двуокиси титана (размер первичных частиц 20-70 нм) используются для производства солнцезащитных экранов, пластиковых фильтров и косметики для защиты от УФ-излучения. Сегодня мировое потребление диоксида титана в виде наночастиц оценивается в 2400 т в год, половина из которых идет на производство косметики. Последние исследования [7, 15] уже показали, что наночастицы диоксида титана могут вызывать поражение нервных клеток мозга. Токсикологическое исследование тонких (250 нм) и ультратонких (20 нм) наночастиц диоксида титана при ингаляционном введении крысам показало, что ультратонкие частицы способны накапливаться в лимфоидных тканях и оказывать повреждающее воздействие на ДНК-лимфоциты и клетки мозга. Каталитическая активность наночастиц диоксида титана известна давно. Она особенно возрастает под действием ультрафиолета. Образующиеся при этом свободные радикалы легко разрушают не только компоненты самого крема, но и клетки кожи. Такие кремы для загара представляют реальную опасность для жизни и здоровья и даже способны вызвать рак, от которого, по замыслу, должны защищать.

Другой популярный компонент солнцезащитных кремов – оксид цинка – также может быть опасен в виде наночастиц. В ряде исследований имеются данные о цитотоксичности наночастиц оксида цинка (71 нм) в опытах *in vitro* на культурах клеток бронхоальвеолярной карциномы человека. Наночастицы цинка вызывали поражение почечной функции, анемию и нарушение свертываемости крови.

Этот список можно продолжать очень долго. Зарегистрированы случаи токсичности наночастиц других вполне «безобидных» материалов – оксидов кремния и алюминия. Обычный оксид железа может быть вредным в виде наночастиц, силикатов, металлов и т.п. Даже золото, «эталон» инертности и

биологической допустимости, при измельчении до нанометрового состояния кардинально меняет свои свойства.

Уже сегодня в пищевой промышленности насчитывается до 600 продуктов питания с нанодобавками. Кетчуп, майонез, овощные супы в пакетиках или сахарная пудра содержат наночастицы, повышающие текучесть и сыпучесть этих продуктов. В производстве колбасных изделий применяются нанокапсулы, содержащие консерванты, красители и вкусовые добавки. Такие же нанокапсулы, но заполненные витаминами и минеральными веществами, добавляются в хлебобулочные изделия и в прохладительные напитки. Нанотехнологии все шире используются в производстве удобрений и пестицидов, а в производстве холодильников получили распространение антибактериальные нанопокрывания на основе ионов серебра. Как все это отражается на здоровье человека, до сих пор неясно. Оптимальным представляется вариант, при котором производители пищевых продуктов и прочие фирмы, применяющие нанотехнологии, не использовали бы наночастицы и вещества, не прошедшие полный цикл испытаний на безопасность.

Современное развитие промышленности тесно связано с успехами в разработке нанотехнологий, которые могут оказать в ближайшее время определяющее влияние на технический прогресс. Однако, наряду с очевидными преимуществами, внедрение нанотехнологий может приводить к негативным последствиям для окружающей среды и здоровья человека. Так, в последние 10-15 лет широкое распространение стали получать процессы лазерной и плазменной резки металлов, которые обеспечивают автоматизацию и высокую точность производства металлических заготовок. Эти процессы сопровождаются значительными выделениями мелкодисперсных аэрозолей. При этом концентрации таких загрязнений являются довольно высокими. Например, при плазменной резке легированной стали толщиной 20 мм выделяется 1600 г/ч мелкодисперсного аэрозоля.

Все сказанное выше должно быть самым серьезным образом принято во внимание, чтобы иметь возможность безопасно применять новые технологии. Существенно расширившиеся возможности молекулярной диагностики и идентификации биомаркеров, уникальных для каждого пациента, создают предпосылки для персонализации терапевтических мероприятий. Медицина должна будет научиться извлекать нужную информацию из массива данных о единичных молекулах, единичных клетках и т.д., иными словами, ей придется пройти тот путь, по которому следовали информационные технологии и средства связи. Предстоит большая и сложная работа, поскольку обеспечение безопасности нанопрепаратов может потребовать уникальных оценок риска, учитывая новизну и разно-

образии продуктов, высокую подвижность и реакционную способность наночастиц.

Сегодня, на наш взгляд, должны опережающими темпами развиваться исследования в области профпатологии и охраны труда рабочих промышленных предприятий, имеющих дело с наночастицами. Именно они первыми осуществляют контакт (в течение всего рабочего дня!) с наноструктурированными материалами на производстве, и далеко не каждое предприятие классифицирует производство нанопрепаратов как вредное (то есть производство с вредными условиями труда со всеми вытекающими отсюда последствиями по оплате вредности, сокращению продолжительности рабочего дня, проведению периодических профосмотров рабочих и т.п.). На государственном уровне сегодня практически полностью отсутствуют стандарты и нормы по предельно допустимым условиям и предельно допустимым концентрациям наночастиц в заводских условиях. У нас есть лишь самые общие представления о том, какие впоследствии могут появиться профессиональные заболевания у этого контингента рабочих.

Сравнительным аналогом в какой-то степени является электросварка. Как известно, электросварка сопровождается выделением сварочного аэрозоля, содержащего мелкодисперсную твердую фазу и газы. Интенсивность выделений зависит от характеристики процесса, марки сварочных и свариваемого материалов. При этом определяющее влияние оказывает состав сварочного материала. Сварочный аэрозоль содержит соединения железа, марганца, никеля, хрома, алюминия, меди и других веществ, а также газы (оксид азота, оксид и двуокись углерода, озон, фтористый водород), вдыхание которых является частой причиной заболеваний дыхательной системы у рабочих-сварщиков и, как следствие, причиной развития профзаболеваний и инвалидизации.

Применение нанотехнологий в быту, на производстве, в биологии и медицине представляет собой пример исключительно плодотворного синтеза физических, химических и биомедицинских научных знаний, но в конечном итоге может оказаться не таким уж безобидным. Необходимы широкие исследования безопасности, токсичности и биосовместимости наноматериалов и нанопрепаратов, особенно при их биомедицинском применении. Отдельную проблему составляют задачи изучения потенциальной опасности наночастиц вызывать развитие неизвестных сегодня профзаболеваний у рабочих промышленных предприятий, имеющих дело с нанотехнологиями, наночастицами и наноматериалами. Для профпатологии как раздела современной медицины это может быть сегодня серьезным стимулом к развитию и проведению новых фундаментальных научных исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Лысцов В.Н., Мурзин Н.В.* Проблемы безопасности нанотехнологий. М.: МИФИ, 2007.
2. *Buzea C., Blandino I.P., Robbie K.* Nanomaterials and nanoparticles. Sources and toxicity // *Biointerphases*, 2007. V.2, №4.
3. *Cans A.S., Wittenberg N., Karlsson R.* et al. Artificial cells: unique insights into exocytosis using liposomes and lipid nanotubes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2003. V.100. P.400-404.
4. *Choi J.H., Nguyen F.T., Barone P.W.* et al. Multimodal biomedical imaging with asymmetric single-walled carbon nanotube/iron oxide nanoparticle complexes // *Nano Lett.* 2007. V.7. P.861-867.
5. *Cui D., Ozcan C.S., Ravindran S.* et al. Encapsulation of pt-labelled DNA molecules inside carbon nanotubes // *Mech. Chem. Biosist.* 2004. V.1, No.2. P.113-121.
6. *Fencke D.B., Chonn A., Cullis P.R.* Liposomal nanomedicines: an emerging field // *Toxicol. Pathol.* 2008. V.36, No.1. P.21-29.
7. *Gamer A.O., Leibold E., van Ravenzwaay B.* The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin // *Toxicology*. 2006. V.20. P.301-307.
8. *Gupta U., Agashe H.B., Asthana A., Jain N.K.* A review of in vitro – in vivo investigations on dendrimers: the novel nanoscopic drug carriers // *Nanomedicine*. 2006. V.2, No.2. P.66-73.
9. *Hanaki K., Momo A., Oku T.* et al. Semiconductor quantum dot/albumin complex is a long-life and highly photostable endosome marker // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. V.30, No.2(3). P.496-501.
10. *Hughes G.A.* Nanostructure-mediated drug delivery // *Nanomedicine*. 2005. V.1, No.1. P.22-23.
11. *Ji X., Shao R., Elliot A.M.* et al. Bifunctional gold nanoshells with a superparamagnetic iron oxide-silica core suitable for both MR imaging and photothermal therapy // *J. Phys. Chem.* 2007. V.111, No.17. P.6245-6251.
12. *Kreyling W.G., Semmler M., Erbe F.* et al. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low // *J. Toxicol. Environ Health*. 2002. V.65, No.20. P.1513-1530.
13. *Lim Y.T., Kim S., Nakayama A.* et al. Selection of quantum dot wavelengths for biomedical assays and imaging // *Mol. Imaging*. 2003. V.2, No.1. P.50-64.
14. *Maynard A.D.* Nanotechnology: A research strategy for addressing risk. Project on Nanotechnologies supported by the pewcharitable trusts // *Nature*. 2006. V.444. P.267-269.
15. *Mavon A., Miquel C., Lejeune O.* et al. In vitro percutaneous absorption and in vivo stratum corneum distribution of an organic and a mineral sunscreen // *Skin Pharmacol. Physiol.* 2007. V.20. P.10-20.
16. *Oberdorster G., Stone V., Donaldson K.* Toxicology of nanoparticles :Sources and toxicity // *Biointerphases*. 2007. V.2, No. 4.
17. *Partlow K.S., Chen J., Brant J.A.* et al. 19F magnetic resonance imaging for stem/progenitor cell tracking with multiple unique perfluorocarbon nanobeacons // *Federation Amer. Societies Experiment. Biology (FASEB)*. 2007. V.21, No.8. P.1647-1654.
18. *Radomski A., Jurasz P. Alonso-Escolano D.* et al. Nanoparticle-induced platelet aggregation and vascular thrombosis // *Br. J. Pharmacol.*, 2005. V.146. P.882-893.
19. *Salonen E., Lin S., Reid M.L.* et al. Real – Time Translocation of Fullerene Reveals Cell Contraction // *Small*. 2008. V.4, No.11.
20. *Shi Kam N.W., Jessop T.C., Wender P.A., Dai H.* Nanotube molecular transporters: internalisation of carbon nanotube-protein conjugates into mammalian cells // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. V.126. P.6850-6851.
21. *Tizaskowski B., Jalbout A.F., Adamowicz L.* Molecular dynamics studies of protein-fragment models encapsulated into carbon nanotubes // *Chem. Phys. Lett.* 2006. V.430. P.97-100.
22. *Wu W., Wieckowski S., Pastorin G.* et al. Targeted delivery of amphotericin B to cells by using functionalized carbon nanotubes // *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 2005. V.44. P.6358-6362.
23. *Yang S.C., Lu L.F., Cai Y.* et al. Body distribution in mice of intravenously injected camptothecin solid lipid nanoparticles and targeting effect on brain // *J. Control. Release*. 1999. V.59. P.299-307.