



УДК 615.272.2

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОМАТЕРИАЛОВ
В БАЛЬНЕОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**MODERN ASPECTS OF THE APPLICATION OF NANOMATERIALS
IN MEDICINE AND BALNEOLOGY
(REVIEW OF LITERATURE)**

**М.Б. Мамучиева, Д.В. Компанцев, Г.В. Саградян
M.B. Mamuchieva, D.V. Kompantsev, G.V. Sagradyan**

Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России,
Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11

Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University
Russia, 357532, Stavropol region, Pyatigorsk, Kalinin Ave, 11

E-mail: m-madina.15@yandex.ru

Аннотация

В настоящей статье представлен теоретический материал по проблеме применения нанотехнологий в медицине и бальнеологии. Рассмотрены такие направления развития нанотехнологий в медицине, как доставка активных лекарственных веществ, новые методы и средства лечения на нанометровом уровне, диагностика *in vivo*, диагностика *in vitro*. Особое внимание уделено роли биогенных металлов и возможностям их использования в медицине (на примере наночастиц серебра, золота и селена). Рассмотрены возможности применения нанотехнологий в бальнеологии и связанные с этим перспективы повышения качества и эффективности санаторно-курортного лечения. По результатам анализа литературных данных нами планируется создание нового лечебно-профилактического средства на основе минеральной воды с наночастицами селена, существенно повышающего известный терапевтический эффект и минимизирующего побочные воздействия на организм пациента.

Abstract

The theoretical material on the problem of using of nanotechnologies in medicine and balneology is introduced in this article. It is described such areas development of nanotechnologies in medicine as the delivery of active drug substances, the new methods and means of treatment on the nanometer scale, *in vivo* and *in vitro* diagnostics. Special attention is paid to the role of biogenic metals and their possibilities in using them in medicine. We investigated nanoparticles of silver, gold and selenium. Also it was considered the regional aspect of the application nanotechnologies in balneology and the resulting prospects for increasing the quality and efficiency of sanatorium treatment. The results of our research work are going to establish therapeutic and prophylactic means in the form of mineral water complex with selenium nanoparticles, which in turn will provide the optimum therapeutic effect with minimum adverse reactions on the body.

Ключевые слова: нанотехнологии, наномедицина, биогенные металлы, наноселен, нанозолото, наносеребро.

Keywords: nanotechnology, nanomedicine, biogenic metals, nanoselen, nanogold, nanosilver.

Введение

Нанотехнологии как высокотехнологичная отрасль современной науки и техники активно входят в область научных исследований и внедряются в повседневную жизнь человека. Данные технологии открывают широкие перспективы в целенаправленном получении новых материалов, характеризующихся уникальными физико-химическими, биологическими и электрическими свойствами. На развитие нанотехнологий выделяется большое количество финансовых средств, поскольку считается, что «развитие нанотехнологий определило облик XXI века, подобно открытию атомной энергии, изобретению лазера и транзистора» [Алферов, 2005].

Согласно Указу № 899, подписанному президентом РФ 07.07.11, nanoиндустрия входит в число приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в Российской Федерации.

На сегодняшний день создавать нанопродукты стремятся не только ведущие индустриальные державы, но и развивающиеся страны Азиатско-Тихоокеанского региона. Самые масштабные государственные научно-исследовательские программы в области nanoиндустрии были реализованы США и Японией. Размер инвестиций в них превышают 1 млрд долл. в год, причем частные инвестиции в наноразработки превышают государственные, что свидетельствует не только о достаточном уровне зрелости наноразработок, но и их высоком экономическом потенциале [Пальцев, 2008].

Еще в 1959 г. знаменитый американский ученый физик Ричард Фейнман выдвинул теорию о том, что существует «поразительно сложный мир малых форм, а когда-нибудь люди будут удивляться тому, что до 1960 г. никто не относился серьезно к исследованиям этого мира» [Юнусов, Юнусова, 2016].

Одним из направлений применения нанотехнологий является наномедицина. Наночастицы по химической активности во много раз превосходят обычные атомы и обладают повышенной растворимостью даже в слабых кислотах (как, например, нанозолото), высокоразвитой поверхностью, избирательностью в химических реакциях.

В настоящее время применение нанотехнологий способствует решению вопросов по улучшению растворимости и биодоступности лекарственных препаратов, уменьшению их побочных эффектов, а также разработке систем их доставки к органам, преимущественно вовлеченным в болезнь, избегая здоровые органы и минимизируя потенциальный вред [Пальцев, 2008]. В современной медицине наноматериалы представлены в виде липосом, сфер, капсул и покрытий [Жук., 2015].

Цель

Целью настоящей работы является анализ литературных данных по применению нанотехнологий в медицине и бальнеологии, в том числе использовании биогенных металлов, исследование существующих направлений развития нанотехнологий, а также выявление наиболее перспективных из них.

Наночастицы металлов обладают особыми физико-химическими свойствами, отличающимися от свойств металлов и их отдельных атомов, обеспечивая терапевтический эффект, во много раз превосходящий эффект от применения ионной формы элементов [Глущенко, 2002]. Наночастицы обладают высокой проницаемостью и пролонгированным действием. В суточных биотических (необходимых) дозах они стимулируют обменные процессы и проявляют многофункциональное действие [Глущенко, 2002].

Нанотехнологии находят применение в диагностике, мониторинге и лечении заболеваний. Достижения геномики и протеомики позволили ученым приблизиться к пониманию молекулярных основ болезней. Выделяют основные области применения нанотехнологий в медицине: доставка активных лекарственных веществ, наноуровневая хирургия, технология выращивания тканей (медицинские имплантаты, тканевая инженерия), систе-



мы визуализации и мониторинга, новые методы и средства лечения на нанометровом уровне, диагностика *in vitro* [Зубкова, 2011].

Создаются нанокапсулы для прямого транспорта лекарственного вещества к мишени и для пролонгации терапевтического эффекта за счет длительной циркуляции в кровяном русле. Нанокапсула – сферическая частица, снаружи покрытая полимерными цепочками и фосфолипидным слоем, а внутри содержащая низкомолекулярное вещество. Полимеры определяют время достижения органа-мишени, затем происходит высвобождение лекарственного вещества и капсула распадается. Последние стадии можно контролировать с помощью ультразвука [Пестрикова и др., 2009].

Кроме этого, возможна ингаляционная, интра- и трансдермальная подача лекарственных средств с помощью нанокапсул.

В области наномедицины ведутся исследования и разработки наносистем. Созданы образцы так называемых «биочипов», разработаны технологии выделения мономолекулярных белковых структур бактериального происхождения и их использования в области биотехнологии.

Последние успехи в области нанотехнологий, по мнению Рыбалкиной М. [2005], могут быть достаточно эффективными в борьбе со злокачественными новообразованиями. На основе биосиликона разработано противораковое лекарственное средство. Биосиликон, пористая структура которого содержит активное вещество, доставляет его к клетке-мишени, а затем распадается. Такое лекарственное средство позволяет регулировать дозировку действующего вещества.

Сотрудники Центра биологических нанотехнологий под руководством доктора Джеймса Бэйкера ведут работу над созданием микродатчиков для обнаружения в организме раковых клеток и борьбы с ними.

Новая методика распознавания раковых клеток основана на вживлении в тело человека дендримеров (полимеров, имеющих каскадное строение), диаметр которых составляет 5 нанометров, что обеспечивает компактное размещение миллиардов подобных сенсоров на небольшой площади.

Внутри тела эти сенсоры, покрытые специальными химическими реактивами, проникают в лимфоциты. Лимфоциты атакуют болезнетворные антигены, при этом они меняют свою белковую структуру, что обеспечивает свечение пораженных клеток [Зубкова, 2011].

Нанотехнологии позволяют решить проблему биодоступности малорастворимых веществ. Одним из перспективных подходов является измельчение действующего лекарственного вещества до нанометровых размеров. Полученные кристаллы активного лекарственного нановещества производятся в виде наносuspension, которую можно вводить парентерально, а для перорального приема из нее можно изготавливать гранулы или таблетки. При этом не используется полимерная матрица, разрушение которой оказывает токсическое действие на клетки [Гулякин и др., 2014].

Кроме того, применение нанотехнологий позволяет повысить уровень активных веществ в клетке, увеличивая проницаемость, а также добиться пролонгированного эффекта путем капсулирования. Доставка лекарств методом капсулирования позволяет улучшить абсорбцию лекарственного вещества, распределение и элиминацию.

На сегодняшний день нанотехнологии открывают новые значительные перспективы в фармации. Появляется возможность создавать вещества с запрограммированными свойствами, разработать высокоэффективные методы доставки активных веществ, позволяя восполнить недостаток витаминов и питательных веществ, отвечающих за внешний вид кожи, а следовательно, появляется возможность применения наночастиц в косметологии.

В настоящее время в косметологии использование наноадресации ограничивается липосомами. В этом отношении весьма заманчивы перспективы лечения такого заболевания, как купероз, который можно предотвратить с помощью липосомальных фитокомпозиций, что еще раз подчеркивает общую значимость наноадресации [Марголина, 2000].

Молекулярными структурами, используемыми в качестве наноносителей и нано-контейнеров, являются нанокристаллы, полимерные наночастицы, липосомы, наноэмульсии, мицеллы, дендримеры, наносферы и нанотрубки (рис.) [Меньшутина, 2013].

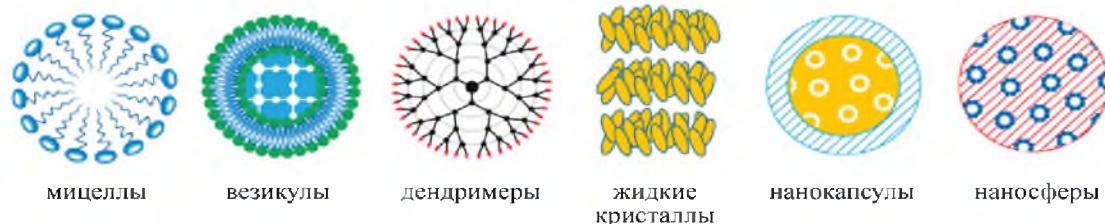


Рис. Наноразмерные системы доставки лекарственного вещества
Fig. Nanoscale drug delivery systems of substances

В наносферах лекарственное вещество может быть непосредственно включено в структуру полимерной пористой матрицы, адсорбировано, химически привито на ней. В нанокапсулах лекарственное вещество может быть растворенным в ядре, адсорбированным или химически привитым на поверхности капсулы полимерной оболочки.

Использование наноносителей для доставки лекарств – успешно развивающееся направление применения нанотехнологий, имеющее конкретные практические результаты и промышленную реализацию. В последнее время для получения нанокристаллических веществ, микронизации активных лекарственных веществ, создания органических и неорганических систем доставки все шире используются сверхкритические флюидные технологии.

В настоящее время активно развивается направление использования наночастиц из неорганических веществ, таких как оксид железа, золото, платина и других. Наночастицы из неорганических веществ могут использоваться в трех направлениях: средства доставки, лекарственные препараты и средства диагностики. Например, использование частиц на основе оксида железа нацелено на терапию заболевания, а частиц золота – на диагностику [Абаева и др., 2010].

Благодаря широкому развитию нанотехнологий создаются частицы с конкретными свойствами, такими как размер частиц, свойства поверхности частиц, визуализация действия лекарственного вещества и результатов диагностики [Зубкова, 2011].

Перечисленные свойства позволяют эффективно использовать микро- и наночастицы при создании новых эффективных форм доставки лекарственных веществ целенаправленно в очаг воспалительного или патологического процесса.

Основными характеристиками подобных частиц применительно к созданию лекарственных транспортных систем являются: капсуляция «сложных» лекарственных веществ, визуализация, сенсоры, клеточная/тканевая структурная особенность, защита от воздействий внешней среды.

При применении данных методов и технологий появляется возможность пролонгирования действия лекарственных средств, повышения биодоступности веществ со сниженным транспортом, прохождения через различные биологические барьеры. Также благодаря использованию нанотехнологий осуществляется направленный транспорт лекарственного средства, обеспечивается контролируемое высвобождение лекарственного средства и тем самым поддерживается оптимальная терапевтическая концентрация лекарственных веществ.

Наиболее распространены в данное время лекарственные формы с продолжительным действием и повышенной биодоступностью при минимальных побочных действиях. В качестве данных лекарственных форм используют различные липосомы, микрочастицы, созданные на основе биосовместимых и биоразлагаемых полимерных композиций. Если



лекарственное вещество не образует ковалентных связей с носителем, то оно может быть распределено в «теле» частицы, закапсулировано в отдельных областях частицы или адсорбировано на его поверхности. Так разработана широко используемая транспортная форма противоопухолевого средства – паклитаксел, в которой действующее вещество связано с наночастицами (фуллерен C_{60}) [Масычева и др., 2008]. Данная лекарственная форма обладает таким преимуществом, как увеличение периода полураспада конъюгата в сыворотке крови, и составляет около полутора часов.

За последние 15 лет опубликовано более 200 научных работ об успешном применении фуллеренов (фуллерены – молекулярные соединения углерода, представленные наночастицами, нанотрубочками, наночастицами и дендримерами) при лечении целого ряда заболеваний, включая рак, склероз, вирусные и бактериальные инфекции. Например, в России имеется опыт использования фуллеренов для лечения гриппа, онкологических заболеваний и заболеваний органов дыхания [Коновалова и др., 2009].

Обнаружение фуллеренов и фуллереноподобных структур в шунгитах открывает широкие перспективы создания новых препаратов на их основе.

Исследования на протяжении тридцати лет привели к созданию нанолечения – препарата «Фосфоглив» в двух лекарственных формах: пероральной и инъекционной, диаметр наночастиц в которых не более 50 нм. Получают препарат эмульгированием активных компонентов в водном растворе мальтозы под давлением 1500 атм с последующей ультрафильтрацией и лиофилизацией раствора в флаконах. Препарат применяют для лечения гепатитов В и С [Мосин, 2008].

Помимо существующих направлений использования наночастиц в медицине, одним из возможных является применение наночастиц биогенных металлов совместно с минеральными водами для создания бальнеосредств, используемых в качестве лечебно-профилактических средств при метаболических нарушениях различной этиологии.

Роль биогенных металлов

В жизнедеятельности организма человека большая роль принадлежит биогенным металлам. Они принимают участие в обмене веществ организма, в процессах кроветворения, роста, размножения, дифференцировки и стабилизации клеточных мембран, тканевом дыхании, иммунных реакциях и многих других процессах. Недостаток микроэлементов приводит к возникновению синдрома недостаточности витаминов и микроэлементов и соответствующим различным нарушениям. Поэтому введение микроэлементов в состав лекарственных препаратов имеет огромное значение для профилактики и лечения множества заболеваний.

Наночастицы серебра. Препараты наносеребра обладают широким антибактериальным и противогрибковым спектром действия, используются для лечения герпеса, а также обладают достаточно выраженными анальгетическими свойствами. В XIX веке препараты на основе ионов серебра применялись для лечения ожогов и инфекций. Сульфид серебра нашел применение в качестве флуоресцентного маркера в диагностике [Мосин, 2008]. Под влиянием серебра повышается количество иммуноглобулинов, увеличивается процентное содержание лимфоцитов.

Разрабатываются средства с наносеребром для наружного применения в качестве антибактериального и дезинфицирующего средства [Paredes, 2014; Федотчева, 2015]. В то же время имеются работы по созданию конъюгатов наночастиц серебра с цитостатическими лекарственными средствами [Федотчева, 2015].

Наночастицы золота. Нанозолото имеет выраженный бактерицидный эффект, нормализует давление и циркуляцию крови, активизирует метаболизм, применяется для лечения артритов. Ввиду уникальных оптико-электрических свойств [Хлебцов и др., 2007; Федотчева, 2015] в современной медицине наночастицы золота применяются для диагностики и лечения раковых заболеваний. Разработана новейшая методика лечения на основе



введения наночастиц золота в ткани опухоли с последующим воздействием инфракрасными лучами. Впоследствии происходит гибель раковых клеток, при этом здоровые клетки остаются неповрежденными (селективная терапия).

Также наночастицы золота стали стандартными реагентами в биохимических лабораториях. Они позволяют выявить локализацию рецепторов и являются маркерами в иммунологических методах. [Jain, 2012; Рукосуева, 2014].

Наночастицы селена. Селен играет важную роль в антиоксидантной защите организма, контролирует процесс перекисного окисления липидов [Панченко, 2004; Гоголева, Громова, 2009; Колесникова и др., 2015], участвует в синтезе тиреоидных гормонов, активизирует иммунную систему, влияет на образование антител, предотвращает возникновение ряда злокачественных опухолей [Третьяк, 2007].

Несмотря на то, что существуют препараты неорганического и органического селена, проблема оптимального обеспечения данным микроэлементом еще далека от разрешения. Наиболее перспективным в этом отношении является наноселен, у которого по сравнению с другими формами гораздо более низкая токсичность, что позволяет применять его в дозах, значительно превышающих суточную потребность. Кроме того, наноселен обладает размерным эффектом (sizeeffect): частицы меньших размеров биологически активнее и лучше накапливаются в тканях [Колесникова и др., 2015].

В последние годы все большее внимание специалистов привлекают вопросы комплексного применения природных лечебных факторов для оптимизации физиотерапевтических воздействий и разработке на их основе новых высокоэффективных технологий, направленных на коррекцию протекающих в организме процессов [Рукосуева, 2014].

В конце 70-х годов XX столетия впервые компанией Peggier (Франция) был создан такой продукт – слабоминерализованная вода с экстрактами лекарственных растений.

В настоящее время ведутся исследования по обогащению минеральных вод наносоединениями, в том числе наночастицами биогенных металлов.

Установлено, что механизмы влияния питьевых минеральных вод как нативных, так и модифицированных наночастицами биогенных металлов, нормализует деятельность органов пищеварения за счет реализации эффекта «новизны», при этом возникает реакция стрессорного типа, инициирующая формирование процессов адаптации, протекающих с активизацией энергетического метаболизма.

Выводы

На основании анализа литературных данных можно сделать вывод, что нанотехнологии занимают одно из ведущих мест в развитии медицины и фармации будущего. В настоящее время также все более широко используется потенциал природных минеральных вод в коррекции различных заболеваний. Поэтому благодаря свойствам наночастиц перспективным направлением является модификации бальнеофакторов биогенными металлами и использование их в качестве лечебно-профилактических средств в курортологии.

Список литературы

References

1. Абаева Л.Ф., Шумский В.И., Петрицкая Е.Н., Рогаткин Д.А., Любченко П.Н. 2010. Наночастицы и нанотехнологии в медицине сегодня и завтра. Альманах клинической медицины № 22: 10–16.

Abaeva L.F., Shumskiy V.I., Petritskaya E.N., Rogatkin D.A., Lyubchenko P.N. 2010. Nanochastitsy i nanotekhnologii v meditsine segodnya i zvatra [Nanoparticles and nanotechnologies in medicine today and tomorrow]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny № 22: 10–16. (in Russian)

2. Алферов Ж.И., Копьев П.С., Сурис Р.А., Асеев А.Л., Гапонов С.В. Панов В.И., Полторацкий Э.А., Сибельдин Н.Н. 2005. Наноматериалы и нанотехнологии. Нано- и микросистемная техника. От исследований к разработке: Сб. статей под ред. д.т.н., проф. П.П. Мальцева. М. 19.



Alferov Zh.I., Kop'ev P.S., Suris R.A., Aseev A.L., Gaponov S.V., Panov V.I., Poltorackij Je.A., Sibel'din N.N. 2005. Nanomaterialy i nanotehnologii. Nano- i mikrosistemnaja tehnika. Ot issledovanij k razrabotke: Sb. statej [Nanomaterials and nanotechnology. Nano- and Microsystems. From research to development: Coll. articles]. Pod red. d.t.n., prof. P.P. Mal'ceva. M. 19. (in Russian)

3. Глущенко Н.Н., Богословская О.А., Ольховская И.П. 2002. Физико-химические закономерности биологического действия высокодисперсных порошков металлов. Химическая физика. 21 (4): 79–85.

Glushhenko N.N., Bogoslovskaja O.A., Ol'hovskaja I.P. 2002. Fiziko-himicheskie zakonomernosti biologicheskogo dejstvija vysokodispersnykh poroshkov metallov [Physical and chemical laws of the biological action of fine metal powders]. Himicheskaja fizika. 21 (4): 79–85. (in Russian)

4. Гоголева И.В., Громова О.А. 2009. Селен. Итоги и перспективы применения в педиатрии. Практика педиатра. Март. С. 6–9.

Gogoleva I.V., Gromova O.A. 2009. Selen. Itogi i perspektivy primeneniya v pediatrii [Selenium. Results and prospects of application in Pediatrics]. Praktika pediatra. Mart. S. 6–9. (in Russian)

5. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Санарова Е.В., Ланцова А.В., Оборотова Н.А. 2014. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ. Российский биотерапевтический журнал. № 3/том 13: 101–108.

Gulyakin I.D., Nikolaeva L.L., Sanarova E.V., Lantsova A.V., Oborotova N.A. 2014. Primenenie farmatsevticheskoy tekhnologii dlya povysheniya biodostupnosti lekarstvennykh veshchestv [Application of pharmaceutical technology to improve the bioavailability of medicinal substances]. Rossiyskiy bioterapevticheskij zhurnal. № 3/tom 13: 101–108. (in Russian)

6. Жук А.А. 2015. Нанотехнологии в современной медицине: применение наноструктурных покрытий на основе хитозана. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 5 (5): 661.

Zhuk A.A. 2015. Nanotekhnologii v sovremennoy meditsine: primeneniye nanostrukturnykh pokrytij na osnove khitozana. Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy [Nanotechnology in modern medicine: the application of nanostructured coatings based on chitosan]. 5 (5): 661. (in Russian)

7. Зубкова Г.И. 2011. Нанотехнологии в медицине. Вестник Казанского технологического университета. 2 (2): 191–192.

Zubkova G.I. 2011. Nanotekhnologii v meditsine [Nanotechnology in medicine]. Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta. 2 (2): 191–192. (in Russian)

8. Коновалова Н.П., Корнев А.Б., Иванчухина А.В., Разумов В.Ф., Хакина Е.А., Трошин П.А. Наноагрегаты водорастворимых производных фуллеренов, способ их получения, композиции на основе наноагрегатов водорастворимых производных фуллеренов, применение наноагрегатов водорастворимых производных фуллеренов и композиций на их основе в качестве биологически-активных соединений, для понижения токсичности и усиления терапевтического действия лекарственных препаратов, а также в качестве препаратов для лечения онкологических заболеваний. Патент. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/255/2550030.html> (15 февраля 2017).

Konovalova N.P., Kornev A.B., Ivanchukhina A.V., Razumov V.F., Khakina E.A., Troshin P.A. Nanoagregaty vodorastvorimykh proizvodnykh fullerenov, sposob ikh polucheniya, kompozitsii na osnove nanoagregatov vodorastvorimykh proizvodnykh fullerenov, primeneniye nanoagregatov vodorastvorimykh proizvodnykh fullerenov i kompozitsiy na ikh osnove v kachestve biologicheskii-aktivnykh soedineniy, dlya ponizheniya toksichnosti i usileniya terapevticheskogo deystviya lekarstvennykh preparatov, a takzhe v kachestve preparatov dlya lecheniya onkologicheskikh zabolevaniy. [Nanoaggregates water-soluble derivatives of fullerenes, their method of preparation, compositions on the basis of nanoaggregates water-soluble derivatives of fullerenes, the use of nanoaggregates water-soluble derivatives of fullerenes and compositions on their basis as a biologically-active compounds to reduce toxicity and enhance the therapeutic effects of the medicinal drugs as well as drugs for the treatment of cancer]. <http://www.ecosystema.ru/01welcome/articles/lions/index.htm> (accessed 18 February 2013). (in Russian) Patent. Available at: <http://www.findpatent.ru/patent/255/2550030.html> (15 February 2017).

9. Колесникова Л.И. 2015. Состояние системы липопероксидации – антиоксидантной защиты при токсическом поражении печени и его профилактике нанокompозитным препаратом селена и арабиногалактана. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 159 (2): 183–187.

Kolesnikova L.I. 2015. Sostoyanie sistemy lipoperokidatsii – antioksidantnoy zashchity pri toksicheskom porazhenii pecheni i ego profilaktike nanokompozitnym preparatom selena i arabinogalaktana [System status lipoperoxidative – antioxidant protection in toxic liver lesion and its prevention by



selenium nanocomposite drug and arabinogalactan]. *Vyul. eksperim. biologii i meditsiny*. 159 (2): 183–187. (in Russian)

10. Марголина А.А. 2000. Новая косметология. М.: Косметика и медицина, 208.

Margolina A.A. 2000. *Novaya kosmetologiya [New beauty]*. М.: Kosmetika i meditsina, 208. (in Russian)

11. Масычева В.И., Даниленко Е.Д., Белкина А.О. и др. 2008. Наноматериалы. Регуляторные вопросы. *Ремедиум*. 2 (9): 12–16.

Masycheva V.I., Danilenko E.D., Belkina A.O. i dr. 2008. *Nanomaterialy. Regulyatornye voprosy [Nanomaterials. Regulatory matters]*. *Remedium*. 2 (9): 12–16. (in Russian)

12. Меньшутина Н.В. 2013. «Иновационные технологии и оборудование фармацевтического производства». Издательство «Бином. Лаборатория знаний», 480.

Men'shutina N.V. 2013. «*Innovatsionnye tekhnologii i oborudovanie farmatsevticheskogo proizvodstva*» [Innovative technologies and equipment for pharmaceutical production]. *Izdatel'stvo «Binom. Laboratoriya znaniy»*, 480. (in Russian)

13. Мосин О. 2008. Нанотехнология и наночастицы серебра: воздействие на живые организмы. Электронный журнал. URL: <http://www.nanonewsnet.ru/blog/nikst/nanotekhnologiya-nanochastitsy-serebra-vozdeistvie-na-zhivye-organizmy%20> (8 марта 2013).

Mosin O. 2008. *Nanotekhnologiya i nanochastitsy serebra: vozdeystvie na zhivye organizmy* [Nanotechnology and silver nanoparticles: impact on living organisms]. *Elektronnyy zhurnal*. URL: <http://www.nanonewsnet.ru/blog/nikst/nanotekhnologiya-nanochastitsy-serebra-vozdeistvie-na-zhivye-organizmy> (in Russian)

14. Пальцев М.А. 2008. Нанотехнологии в медицине и фармации. *Ремедиум*. 1 (9): 6–11.

Pal'tsev M.A. 2008. *Nanotekhnologii v meditsine i farmatsii [Nanotechnology in medicine and pharmacy]*. *Remedium*. 1 (9): 6–11. (in Russian)

15. Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. 2004. Клиническая биохимия микроэлементов. М., КолосС, 243.

Panchenko L.F., Maev I.V., Gurevich K.G. 2004. *Klinicheskaya biokhimiya mikroelementov [Clinical biochemistry of trace elements]*. М., KolosS, 243. (in Russian)

16. Пестрикова Н.В., Карпова Е.М., Мазина Н.К. 2009. Современные аспекты создания лекарственных форм как предпосылка разработки новых фармакотерапевтических технологий. *Вятский медицинский вестник*. № 2–4: 26–30.

Pestrikova N.V., Karpova E.M., Mazina N.K. 2009. *Sovremennye aspekty sozdaniya lekarstvennykh form kak predposylka razrabotki novykh farmakoterapevticheskikh tekhnologiy [Modern aspects of the creation of dosage forms as a prerequisite for the development of new therapeutic technologies]*. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. № 2–4: 26–30. (in Russian)

17. Рукосуева Н.В. 2014. Препараты на основе наночастиц в клинической практике: достижения и перспективы. *Вопр. биол. мед. и фармац. химии*. 2 (4): 19–22.

Rukosueva N.V. 2014. *Preparaty na osnove nanochastits v klinicheskoy praktike: dostizheniya i perspektivy [Preparations based on nanoparticles in clinical practice: achievements and prospects]*. *Vopr. biologich. med. i farmats. khimii*. 2 (4): 19–22. (in Russian)

18. Рыбалкина М. 2005. Нанотехнологии для всех. М., УРСС, 444.

Rybalkina M. 2005. *Nanotekhnologii dlya vseh [Nanotechnology for everyone]*. М., URSS, 444. (in Russian)

19. Третьяк Л.Н. 2007. Специфика влияния селена на организм человека и животных. *Вестник ОГУ*. 1 (12): 136–145.

Tret'yak L.N. 2007. *Spetsifika vliyaniya selena na organizm cheloveka i zhivotnykh [Specifics the impact of selenium on human and animal]*. *Vestnik OGU*. 1 (12): 136–145. (in Russian)

20. Федотчева Т.А. 2015. Перспективы применения наночастиц золота, серебра и оксида железа для повышения эффективности химиотерапии опухолевых новообразований. *Хим.-фармац. журн.* 49 (4): 11–22.

Fedotcheva T.A. 2015. *Perspektivy primeneniya nanochastits zolota, serebra i oksida zheleza dlya povysheniya effektivnosti khimioterapii opukholevykh novoobrazovaniy [Prospects of application of nanoparticles of gold, silver and iron oxide to increase the efficiency of chemotherapy of tumor malignancy]*. *Khim.-farmats. zhurn.* 49 (4): 11–22. (in Russian)

21. Хлебцов Н.Г., Богатырев В.А., Дыкман Л.А. и др. 2007. Золотые наноструктуры с плазмонным резонансом для биомедицинских исследований. *Рос. нанотехнологии*, 2(3–4): 69–86.



Khlebtsov N.G., Bogatyrev V.A., Dykman L.A. i dr. 2007. Zolotyе nanostruktury s plazmonnym rezonansom dlya biomeditsinskikh issledovaniy [Gold nanostructures with a plasmon resonance for biomedical research]. *Ros. nanotekhnologii*, 2(3–4): 69–86. (in Russian)

22. Юнусов Р.Ф., Юнусова Э.Р. 2016. Нанотехнологии в медицине. 2 (1): 19–20.

Yunusov R.F., Yunusova E.R. 2016. *Nanotekhnologii v meditsine* [Nanotechnology in medicine]. 2 (1): 19–20. (in Russian)

23. Jain S., Hirst D.G., O'sullivan J.M. 2012. Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy. 85: 101–113.

24. D. Paredes, C. Ortiz, R. Torres. 2014. *Int. J. Nanomedicine*, 3 (9): 1717–1729.