

НАНОФАРМАКОЛОГІЯ: МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ АСПЕКТ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

¹З.Р. Ульберг, д.хім.н., проф., ²І.С. Чекман, член-кор. НАМН України

¹Інститут біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

РЕЗЮМЕ. У статті узагальнені дані з наукових досліджень щодо нанофармакології. Наноматеріали виявляють різноманітну фармакологічну та токсикологічну активність. Тому ця проблема потребує всебічного вивчення спеціалістами різних галузей діяльності. Акцентовано увагу на необхідності міждисциплінарного підходу до наукових досліджень з нанофармакології.

Ключові слова: нанофармакологія, нанотоксикологія, наукові дослідження.

РЕЗЮМЕ. В статье обобщены данные о научных исследованиях по нанофармакологии. Наноматериалы проявляют различную фармакологическую и токсикологическую активность. Поэтому необходимо всестороннее изучение этой проблемы специалистами различных отраслей деятельности. Акцентируется внимание на необходимости междисциплинарного подхода к научным исследованиям по нанофармакологии.

Ключевые слова: нанофармакология, нанотоксикология, научные исследования.

SUMMARY. The data concerning scientific research in nanopharmacology has been summarized in the current article. Nanomaterials have various kinds of pharmacological and toxicological activity. That is why such structures must be thoroughly studied in scientific research in the nanopharmacology.

Key words: nanopharmacology, nanotoxicology, scientific research.

"Великі справи не робляться відразу".

Софокл (497-406 до н.е.), давньогрецький драматург

На сьогодні встановлено, що при зменшенні розмірів частинок від 100 до 10 нанометрів спостерігаються слабкі, а в діапазоні від 10 до 1 нанометра — кардинальні зміни фізичних, хімічних, біологічних, фармакологічних, токсикологічних властивостей наноречовин, зокрема металів. Змінюються параметри кристалічної решітки, температури плавлення, електронна структура, кристалічність, оптичні та інші властивості нанорозмірних структур. Аналіз світових розробок з отримання наночастинок з металів свідчить про гостру зацікавленість вітчизняних і зарубіжних дослідників цією проблемою. У цій сфері переважають праці, присвячені розробці нанотехнологій одержання наночастинок з вуглецю та золота. Золото, інертне в формі звичайного металу, стає реакційно високоактивним у вигляді наночастинок розміром 3-7 нм, що робить цей благородний метал каталізатором багатьох хімічних і біохімічних реакцій. Мізерний розмір наночасток металів означає, що більшість їхніх атомів містяться на поверхні, які змінюють хімічні, фізичні, фізико-хімічні, біологічні, фармакологічні властивості металів. Наночастинки можуть легше проникати у людський організм і бути біологічно активнішими завдяки великій площі їх поверхні на одиницю маси порівняно з макророзмірними частинками [1, 3, 8].

Створення принципово нових лікарських засобів для профілактики та лікування різних захворювань — одна з найактуальніших проблем сучасної медичної практики. Завдяки

інтенсивному розвитку нанонауки, нанотехнологій, наномедицини, наноелектроніки, нанофармакології, нанотоксикології, нанофармації, нанобіології та інших напрямків сьогодні відомі такі наноматеріалами і наночастинки: ліпосоми, фулерени, дендримери, наносфери, наностержні, наноплівки, нанотрубки, нанокompозити, нанокристали, нанодротинки, нанопорошки, нанороботи, нанокапсули, нанобіосенсиори, нанопристрої, нанобіоматеріали, наноструктурні рідини (колоїди, міцели, гелі, полімери), нанопрепарати, які можуть потенціально бути сучасними лікарськими засобами. Наночастинки легше проникають у людський організм завдяки великій площі поверхні на одиницю маси порівняно з макророзмірними частинками [9, 13, 25, 20].

За останні роки здійснено дослідження фізичних, фізико-хімічних, квантово-хімічних, фармакологічних, токсикологічних властивостей малих атомних агрегацій, які називають наноматеріалами, кластерами, наночастинками, ізольованими нанокристалами, що сприятиме активнішому впровадженню продуктів нанотехнологій у практичну діяльність людини, в тому числі й медицину. Слід зазначити, що модифікування нанорозмірних частинок поверхнево-активними речовинами або біополімерами має важливе теоретичне і практичне значення, оскільки уможливорює отримання наноматеріалів із фіксованими розмірами, досягти біосумісності з клітинами організму, специфічної взаємодії з живими тканинами [5, 18, 21].

Головними властивостями наноматеріалів органічного та неорганічного походження вважають:

1. **Поверхневий натяг і поверхнева енергія.** Величина поверхневого натягу, поверхневої енергії, розміри наночастинок впливають на термодинамічні властивості таких наноструктур, а також умови їх фазових перетворень. У наночастинках виникають фази, які не існують у даній речовині в іншому стані. Зі зменшенням розміру частинки поверхнева енергія зростає [6, 26].
2. **Міжатомні відстані.** Перехід від макророзмірів до наночастинок супроводжується зміною міжатомних відстаней та періодів кристалічної решітки, що зумовлює виникнення своєрідних властивостей наноструктур [26].
3. **Термодинамічні властивості.** Головною причиною змін термодинамічної характеристики нанокристалів порівняно зі звичайними розмірами речовини є зміни границь фонового спектра, тобто зміни функції розподілу частот атомних коливань, що в науковій літературі називають "функцією розподілу частот". Однією з найбільш досліджених властивостей наночастинок є їх теплоємність, яка в 3-10 разів більша за такий показник у цих металів звичайного розміру [2].
4. **Магнітні властивості.** Особливості магнітних властивостей наночастинок зумовлені дискретністю їх електронних і фонових станів. Однією з таких особливостей є осциляційна залежність сприйнятливості наночастинок парамагнітних металів від напруги магнітного поля [24].
5. **Оптичні властивості.** Важливий показник — оптичні властивості наночастинок. Розсіювання і поглинання світла у наночастинок порівняно з макроскопічними розмірами цього матеріалу відрізняються [23].

Нанофармакологія вивчає фізичні, фізико-хімічні, біологічні, біохімічні, фармакодинамічні, фармакокінетичні властивості розроблених на основі нанотехнологій нанопрепаратів, показання і протипоказання до їх застосування, можливі побічні ефекти [14, 15].

На сьогодні не має ґрунтовних досліджень про вплив зазначених властивостей наноматеріалів на їх фармакологічну і токсикологічну активність. При розробці нових нанопрепаратів слід акцентувати увагу на наступних властивостях [15, 22, 26]:

1. Такий наномедикамент має виявляти значно більш виражену лікувальну дію порівняно з подібним препаратом, що застосовується у медичній практиці.
2. Нанопрепарат повинен спричиняти менше побічних ефектів, ніж аналогічний лікарський засіб.
3. Нанопрепарат має бути стабільним і зберігати хімічну структуру протягом певного часу згідно

з вимогами Фармакопеї.

4. Нанопрепарати не повинні негативно впливати на клініко-фармакологічні властивості застосовуваних у медичній практиці медикаментів.
5. Фармакоекономічні показники нанопрепаратів мають бути позитивними.
6. Лікарська форма нанопрепаратів зручна для застосування.
7. Технологія виробництва нанопрепарату доступна, екологічно чиста, економічно вигідна.

Фармакологічні та фармацевтичні основи розробки лікарських засобів (нанопрепаратів) полягають у тому, що наночастинок органічних і неорганічних сполук можуть бути:

- субстанцією для створення принципово нових медикаментів як продуктів нанотехнологій. До таких субстанцій можна віднести фулерени, дендримери, ліпосоми, нанометали (срібло, мідь, залізо, цинк та ін.);
 - новим напрямком розробки нанопрепаратів є утворення комплексу між відомими медикаментами і наночастинками (ліпосоми, нанотрубки, дендримери, фулерени). Це сприятиме глибшому проникненню таких комплексних медикаментів до патологічного процесу, зумовлюючи ефективну фармакотерапію захворювання. Наприклад, комплекс медикаментів з органоспецифічними пептидами або антитілами. Така наночастинка може бути носієм протипухлинного препарату. При введенні в організм такий комплексний медикамент розпізнає пухлину, взаємодіє з нею за допомогою антитіла, а потім спричиняє загибель злоякісних клітин. Наприклад, на наночастинку заліза наносять протипухлинний препарат і за допомогою зовнішнього магніту концентрують у ділянці патологічного злоякісного процесу;
 - наночастинок (фулерени, дендримери, ліпосоми та ін.) мають бути переносниками лікарських засобів. Наприклад, фулерени взаємодіють із ДНК, розпізнають дефектні гени і сприяють заміні таких мутантних структур;
 - застосування наночастинок з метою зменшення токсичності та побічної дії лікарських засобів. Наприклад, препарат ліподокс містить ліпосоми, в які введений протипухлинний препарат доксорубіцин. Така комбінація значно зменшує токсичність доксорубіцину.
 - наночастинка-переносник відкриває принципово інші шляхи введення медикаменту в організм: інгаляційний, наскірний.
- На кафедрі фармакології та клінічної фармакології дослідження з нанофармакології розпочалися понад десять років тому з вивчення властивостей **нанодисперсного кремнезему**.

Інститутом хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України спільно з Вінницьким національним медичним університетом ім. М.І. Пирогова проведені дослідження з вивчення властивостей ентеросорбенту "Силікс" на основі синтетичного аморфного нанодисперсного кремнезему. Препарат упроваджено в медичну практику як новий медикамент сорбційно-детоксикаційної дії. Велика активна поверхня (200-400 м²/г) та гідрофільні властивості нанодисперсного кремнезему зумовили його високу адсорбційну активність стосовно білків, екзоту ендотоксинів, мікроорганізмів, а також води. Як встановлено експериментальними та клінічними дослідженнями, нанодисперсний кремнезем активний при місцевому лікуванні гнійних ран. Силікс застосовують і в терапії захворювань шлунково-кишкового тракту [19]. Даний препарат відпускають у флаконах (порошок) і застосовують у вигляді водної суспензії. Недоліком порошку є низька седиментаційна стійкість. Тому виникла необхідність у розробці стабілізованої водної суспензії нанодисперсного кремнезему, яка була б універсальнішою та зручнішою у здійсненні терапевтичних заходів. Тому виникла необхідність розробити та обґрунтувати доцільність застосування стабілізованої суспензії нанодисперсного кремнезему як детоксикуючого засобу з гепатопротекторною дією. На кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця розроблено нову лікарську форму — суспензію нанодисперсного кремнезему. Вона зменшує токсичність і негативний вплив на функцію печінки таких сполук, як натрій фторид і натрій нітрид, а також протитуберкульозних препаратів — ізоніазиду, піразинаміду, етамбутолу, що різняться механізмом негативного впливу на організм і хімічною структурою. За фармакологічною активністю суспензія нанодисперсного кремнезему перевищує препарати звичайного кремнезему [7, 16].

В плані продовження досліджень з нанофармакології були розпочаті спільні розробки з Інститутом електрозварювання ім. Є.О. Патона. У Міжнародному центрі електронно-променевої технології Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона під керівництвом академіка НАН України Б.О. Мовчана здійснюється синтез наночастинок органічного і неорганічного походження шляхом електронно-променевого випаровування у вакуумі. При цьому макроскопічний об'єкт-попередник (металевий злиток) атомізується шляхом нагрівання потужним електронним променем. У подальшому створений паровий потік наноматеріалу конденсується на підкладці з утворенням НОЗ. Шляхом варіації температури

підкладки можна регулювати середній розмір отриманих наночастинок (Мовчан Б.О., 2008). З ініціативи президента НАН України, директора Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона, академіка Б.Є. Патона і ректора Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, академіка АМН України В.Ф. Москаленка у 2008 році організована спільна лабораторія: "Електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини" Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона і Національного медичного університету імені О.О. Богомольця [8].

На кафедрі гігієни праці та професійних захворювань Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (зав. кафедри член-кор. НАМН України, проф. О.П. Яворовський) проводяться дослідження з токсикології наносрібла при різних шляхах введення, а також вивчення умов праці при виробництві наночастинок, отриманих за технологією Б.Є. Патона і Б.О. Мовчана.

Науковці лабораторії "Електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини" спільно з Інститутами НАМН України та вищими навчальними закладами України одержали наукові факти:

1. Розроблено технологію отримання наночастинок срібла, міді, їх композитів, а також нанозаліза, наноцирконію, наноалюмінію, інших металів, нановуглецю [академік НАН України Б.О. Мовчан].
2. Встановлено особливості взаємодії наночастинок срібла, міді, заліза з компонентами біомембрани (Національний медичний університет імені О.О. Богомольця — ректор академік В.Ф. Москаленко), що має важливе значення для встановлення механізму лікувальної та токсичної дії наночастинок.
3. Встановлено, що наночастинок срібла, міді та їх композити проявляють більш виражену протимікробну дію, ніж ці метали звичайних розмірів (Інститут епідеміології та інфекційних хвороб директор — проф. В.Ф. Марієвський).
4. Розроблено технологію одержання лікарських форм: мазь, гель, емульсія наночастинок срібла, міді, їх композитів (Львівський національний медичний університет, ректор — член-кор. НАМН України Б.С. Зіменьковський, доц. Білоус С.Б.).
5. Розроблено технологію отримання супозиторій наночастинок срібла (Харківський медичний університет, ректор — член-кор. НАМН України В.М. Лісовий, проф. Звягінцева Т.В., проф. Сирова Г.О.).
5. Встановлено, що у цих лікарських формах наночастинок срібла, міді їх композити проявляють більш виражену протимікробну дію, ніж ці метали звичайних розмірів (Інститут епідеміології

та інфекційних хвороб, директор проф. В.Ф. Марієвський).

Поглиблення таких досліджень з метою розробки нових високоефективних медикаментів на основі нанотехнології молекулярних пучків для лікування різних захворювань матиме важливе теоретичне та практичне значення для розвитку медичної науки і практики.

До вивчення властивостей наночастинок металів, отриманих за технологією Б.Є. Патона і Б.О. Мовчана, були залучені інші наукові колективи НАМН України:

1. Інститут медицини праці (дир.—акад. Ю.І. Кундієв)
2. Інституті гігієни та медичної екології імені О.М. Марзеєва НАМН України (директор — академік НАМН України, проф. А.М. Сердюк)
3. Інститут очних хвороб (директор — член-кор. НАМН України, проф. Т.В. Пасічникова).
4. Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова (директор — проф. Ю.Л. Волянський).
5. Інститут фармакології і токсикології (дир. — член-кор. Т.А. Бухтіарова)

В Інституті медицини праці АМН України (директор — академік Ю.І. Кундієв, пров. наук. співробітник — Т.К. Кучерук, В.А. Стежка) проведені дослідження по вивченню токсикологічних властивостей нанокремнезему при інгаляційному надходженні. Встановлено, що при інгаляції наночастинок кремнезему проявляють негативний вплив не тільки на легені, а також на інші органи (печінку, міокард, нирки). Токсикологічна активність залежить від розміру наночастинок. Частинок 6-7 нм зумовлюють більш виражені токсикологічні зміни, ніж наночастинок розміром 54-55 нм.

У цьому науковому закладі також проводяться дослідження (академік НАМН України І.М. Трахтенберг) з вивчення впливу на організм важких металів, зокрема наносвинцю та науковому обґрунтуванню засобів безпеки в умовах виробництва нанометалів.

В Інституті гігієни та медичної екології імені О.М. Марзеєва НАМН України (директор — академік НАМН України А.М. Сердюк) створений відділ з вивчення безпеки нанотехнологій та наноматеріалів, у якому вивчаються протимікробні та токсикологічні властивості наносрібла, синтезованого в Інституті хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН та інших наукових колективах.

Одним із перших вітчизняних препаратів з ліпосом є ліпін — спільна розробка Інституту фармакології і токсикології АМН України (директор — професор Т.А. Бухтіарова) і Харківського фармацевтичного підприємства "Біолік". Основний компонент препарату — нанокапсули фосфатидилхоліну, який є природним ком-

понентом біомембран. Препарат виявляє антигіпоксичну дію, пригнічує процеси перекисного окиснення ліпідів, підвищує неспецифічний імунітет, модулює функцію адренорецепторів.

Для поглиблення та розширення досліджень з нанофармакології та нанотоксикології були залучені вищі навчальні медичні заклади МОЗ України.

1. Вінницький національний медичний університет (ректор — акад. НАМН України В.М. Мороз).
2. Запорізький медичний університет (ректор — проф. О.М. Колесник).
3. Дніпропетровська медична академія (ректор — акад. НАМН України Г.В. Дзяк).
4. Одеський медичний університет (ректор. — акад. НАМН України В.М. Запорожан).
5. Тернопільський медичний університет (ректор. — член-кор. НАМН Л.А. Ковальчук).
6. Луганський медичний університет (ректор — проф. В.М. Івченко).
7. Полтавська медична академія (ректор — проф. М.В. Ждан).
8. Національна медична академія післядипломної освіти (ректор — академік НАМН України Ю.В. Вороненко).

За рекомендацією відділу освіти і науки МОЗ України планується узагальнити дослідження з наномедицини з метою прискорення таких розробок із залученням усіх вищих медичних і фармацевтичних закладів, а також розробки програми та навчального посібника з нанотехнологій та наномедицини.

Слід звернути увагу на необхідність всеохоплюючого вивчення фізіологічних, біохімічних та фізико-хімічних механізмів дії нових нанопрепаратів, а також розробки фармацевтичних технологій одержання адекватних лікарських форм.

Значний цикл досліджень з нанохімії та нанобіології здійснено в Інституті біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України (директор — д.хім.н., професор З.Р. Ульберг). Дослідженнями З.Р. Ульберг і співавторів з'ясовані молекулярні структури комплексів нанометал — біомолекули та механізми, відповідальні за цей процес. Виділено два основних механізми, що визначають процеси сорбції, гетерокоагуляції й адгезії наночастинок на поверхні клітин [12]:

1. Колоїдно-хімічні, обумовлені утворенням подвійного електричного шару клітини і заряду на її поверхні. У даному разі спостерігаються зміни електрокінетичних явищ, зокрема дифузійно-форетичного транспорту наночастинок, трансмембранного потенціалу та функції електричних каналів. Ці зміни зумовлюються величиною і знаком заряду наночастинок. Автором розроблена модель біоспецифічного подвійно-

го шару, в якій головними параметрами є рівноважний електричний потенціал, що з'являється за дисоціації функціональних груп на поверхні клітин, та нерівноважний потенціал, який виникає внаслідок активного транспорту протонів.

2. Біомембрана клітин є основною структурою клітини, що відповідає за взаємодію компонентів біомембрани з наночастинками. Цей процес є енергозалежним і регулюється функцією мембранної АТФ-ази. Біохімічними факторами, відповідальними за накопичення ультрадисперсних колоїдних часточок, наприклад, золота розміром 10–20 нм, на поверхні клітини, є активність мембранної АТФ-ази та функція ферментів дихального ланцюга. В досліджуваних клітинах виділено ідентифіковану Mg-АТФ-азну активність, що складається з двох компонентів: азид-чутливої (63%) та азид-резистентної (37%). Азид-чутлива АТФ-аза обумовлює функціонування дихального ланцюга плазматичної мембрани бактерій, а азид-резистентна — трансмембранного переносу наночастинок золота всередину клітини.

У плані продовження досліджень кафедри фармакології та клінічної фармакології з нанофармакології спільно з Інститутом біологічної хімії ім.Ф.Д. Овчаренка НАН України розроблена оригінальна технологія синтезу наночастинок срібла, міді, заліза, а також їх композитів з органічними сполуками (кислота аскорбінова, антибіотики). Композит нанозаліза з аскорбіновою кислотою проявляє більш виражену противоанемічну активність, ніж нанозалізо. Важливим аспектом розробок є встановлення того факту, що генотоксичність нанорозмірних металів значною мірою залежить від розміру таких структур, а також їх форми.

До проведення цих досліджень залучено лабораторію мікробіології, вірусології та мікології (зав. — проф. А.В. Руденко) Інституту урології НАМН України, в якій встановлено, що наночастинки металів також проявляють виражену протимікробну дію, в тому числі й

проти патогенних грибків.

Особливу увагу вченим слід звернути на вивчення токсикологічних властивостей нанопрепаратів, впливу їх не тільки на організм людини, а й на довкілля, а також біоетичні аспекти дослідження властивостей наночастинок [10, 11]. Дослідникам, що вивчають наноматеріали, доцільно враховувати та необхідно виконувати рекомендації відомого вченого-гігієніста, академіка НАН України, НАМН України, РАМН Ю.І. Кундієва: "У той же час часто забувається про можливість непередбачуваного впливу на людину та її геном, нехтується досить проста істина — в світі немає нічого ідеального. Розвиток таких напрямків як нанобезпека, нанотоксикологія не повинні бути другорядними. Саме біоетика повинна зламати існуючий стереотип, коли технології, навіть найпривабливіші, широко впроваджуються без попереднього глибокого і всебічного вивчення" [4].

У медицині та фармакології продукти нанотехнологій застосовуються порівняно недавно, водночас перспективи їх застосування можуть вражати найбагатшу уяву.

Але поки що недостатньо проведено експериментальних досліджень щодо фармакодинаміки та фармакокінетики наночастинок в організмі, а також їхнього впливу на довкілля.

Це вимагає всебічного вивчення властивостей наноматеріалів спеціалістами різних галузей діяльності, необхідності міждисциплінарного підходу до наукових досліджень з нанофармакології. Як свідчать відомості з усього світу, для прискореного і ґрунтового вивчення властивостей наноматеріалів створюються спільні лабораторії, наукові центри, інститути як у конкретній державі, так і міждержавні.

Доцільно розробити і затвердити Державну програму: "Наномедицина, нанофармакологія, нанотоксикологія та безпека наноматеріалів", що сприяло б активному розвитку цих напрямків нанонауки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали. / [С.В. Волков, С.П. Ковальчук, В.М. Генко, О.В. Решетняк] — К.: Наукова думка, 2008. — 422 с.
2. Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. / А.И. Гусев — 2-е изд., испр. — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. — 416 с.
3. Елисеєв А.А. Функциональные наноматериалы. / А.А. Елисеєв, А.В. Лукашин [под ред. Ю.Д. Третьякова]. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. — 456 с.
4. Кундієв Ю.І. Біоетика — шлях до більш майбутнього / Ю.І. Кундієв // Четвертий Національний конгрес з біоетики з міжнародною участю, Київ, 2010. — С. 28–30.
5. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Б.А. Мовчан // Актуальные проблемы современного материаловедения. — К.: Изд. Академперіодика, 2008. — Т. 1. — С. 227–247.
6. Непійко С.А. Физические свойства малых металлических частиц. / С.А. Непійко / — К.: Наукова думка, 1985. — 248 с.
7. Ніцак О.В. Ефективність суспензії нанодисперсного кремнезему при гепатиті, викликаному ізоніазидом / О.В. Ніцак, Л.І. Казак, І.С. Чекман // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2008. — №1–3. — С. 66–69.
8. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / [Б.Є. Патон, В.Ф. Москаленко, І.С. Чекман, Б.О. Мовчан] // Вісн. НАН України. — 2009. — №6. — С. 18–26.
9. Пул Ч. Нанотехнологии. / Ч. Пул, Ф.Оуенс — 2-е изд., доп. — М.: Техносфера, 2006. — 336 с.
10. Сердюк А.М. Біоетичні проблеми в сучасній гігієні та ме-

- дичній екології / А.М. Сердюк // Четвертий Національний конгрес з біоетики з міжнародною участю, Київ, 2010. — С. 37.
11. Трахтенберг І.М. Етичні аспекти впровадження наноматеріалів / І.М. Трахтенберг, О.Л. Апихтіна, Н.М. Дмитруха // Четвертий Національний конгрес з біоетики з міжнародною участю, Київ, 2010. — С. 81–82.
 12. Ульберг З.Р. Коллоидно–хімічні властивості біологічних наносистем. Біомембрани. В книзі "Коллоидно–хімічні основи нанонауки". / З.Р. Ульберг, Т.Г. Грузина, Н.В. Перцев. Академперіодика, Київ, 2005. — С. 199–237.
 13. Чекман І.С. Нанофармакологія: експериментально–клінічний аспект / І.С. Чекман // Лікарська справа. Врочбное дело. — 2008. — №3–4. — С. 104–109.
 14. Чекман І.С. Фармакологічні та фармацевтичні основи нанопрепаратів / І.С. Чекман // Лікарська справа. Врочбное дело. — 2010. — №1–2. — С. 3–10.
 15. Чекман І.С. Нанофармакологія. / І.С. Чекман. — К.: Задруга, 2011. — 424 с.
 16. Нові можливості застосування наночастинок кремнію у медицині та фармації [І.С. Чекман, Л.І. Казак, О.В. Ніцак, Є.Ф. Воронін] // Вісник фармакології та фармації. — 2010. — №4. — С. 8–14.
 17. Чекман І.С. Природні наноструктури та наномеханізми. / І.С. Чекман, П.В. Сімонов. — К.: Задруга. — 2011. — 104 с.
 18. Чуйко А.А. Хімія поверхності кремнезёма./А.А. Чуйко — К.: Наукова думка, 2001. — 736 с.
 19. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. / [А.А. Чуйко, В.К. Погорельый, А.А. Пентюк и др.] — К.: Наукова думка, 2003. — 415 с.
 20. Boisseau P. Nanoscience. Nanobiotechnology and nanobiology. / P. Boisseau, P. Houdy, M. Lahmani Nanoscience. — Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. — 1200 p.
 21. Therapeutic Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer / [K.Cho, X.Wang, S.Nie, Z. Chen et al.] // Clin. Cancer Res. — 2008. — Vol. 14, №5. — P. 1310–1316.
 22. Nanoparticles: structure, properties, preparation and behavior in environmental media / [P. Christian, F. Von der Kammer, M. Baalousha, T. Hofmann] // Ecotoxicol. — 2008. — Vol. 17, №5. — P. 326–343.
 23. Grunqvist C. Optical properties of ultra fine gold particles / C. Grunqvist, O. Hunderi // Phys. Rev. B., 1977. — V. 16, №8. — P. 3513–3534.
 24. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications / [S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch et al.] // Chem. Rev. — 2008. — Vol. 108, №6. — P. 2064–2110.
 25. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance / [C. Medina, M.J. Santos–Martinez, A. Radomski, O.I. Corrigan et al.] // Br. J. Pharm. — 2007. — Vol. 150, №5. — P. 552–558.
 26. Shaefer H.E. Nanoscience. The science of the small in physics, engineering, chemistry, biology and medicine./ H.E. Shaefer — Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. — 772 p.

Надійшла до редакції 18.12.2012