

ЛЕКЦИЯ

ПРОБЛЕМЫ ТОКСИЧНОСТИ НАНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Р. Д. Сейфулла, Е. К. Ким¹

Введение

Внедрение наноматериалов в клиническую медицину требует знания потенциальных рисков и возможных побочных эффектов, сопряженных с их использованием. Производственные циклы, направленные на создание новых наноматериалов, также могут сопровождаться накоплением отходов, оказывающих токсическое, канцерогенное и мутагенное действие на организм человека. Поэтому внедрение нанофармакологических препаратов в клиническую практику невозможно без проведения дополнительных токсикологических исследований. В связи с этим в специальной литературе последних лет большое внимание уделяется рассмотрению вопросов безопасности наноматериалов и нанотехнологий в биологии и медицине.

Рассматривая общую тенденцию в нанофармакологических исследованиях, следует отметить, что токсикологические характеристики наноструктур и ассоциированных с ними лекарственных средств значительно отстают от данных об их фармакодинамических и фармакокинетических параметров.

В 2004 г. Лондонское королевское общество и Королевская инженерная академия создали рабочую группу для оценки состояния нанотехнологий и их роли в современном обществе. Итогом работы группы стал подробный отчет, в котором, отражены и вопросы биологической опасности. С 2006 г. издается научный журнал *Nature Nanotechnology*. Британская неправительственная организация “Soil Association” 15 января 2008 г. объявила, что не будет сертифицировать косметику, лекарственные средства, продукты питания, одежду и пр., если в них будут содержаться искусственные частицы с “номинальным (основным) размером” (basic size) менее 125 нанометров или средним - размером менее 200 нанометров. По результатам токсикологических исследований принимаются решения о возможности использования наноструктур при изготовлении лекарственных средств, определяется диапазон доз препаратов, устанавливаются возможные побочные эффекты. Уже известно, что наноструктуры как таковые и загруженные лекарственными средствами, в связи с малыми размерами (нм) ведут себя иначе по сравнению с обычными препаратами. Так, например, липосомы, мицеллы, наноэмульсии и др., загруженные лекарствами (аспирином, тиклопидином), оказывают

более выраженное антиагрегантное действие на тромбоциты и эритроциты человека *in vitro*, в гораздо меньших концентрациях, чем “классические” средства.

1 июля 2009 г. Главным государственным санитарным врачом РФ утверждены Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека (МР 1. 2. 2522 – 09, Москва 2009. 33 с.), которые содержат требования к отчету о проведенных исследованиях токсичности наноструктур (Г. Г. Онищенко, В. А. Тутельян и соавт., 2009). Авторы выделяют характеристики наноструктур, которые следует учитывать в процессе их изготовления и практического применения (табл. 1).

В настоящее время среди наноструктур в большей степени изучены свойства следующих частиц (табл. 2, рисунок), которые активно изучаются в эксперименте и клинике.

Основными требованиями к названным наноструктурам являются следующие: биобезопасность, биосовместимость, биodeградация, перевод лекарства в растворимую форму и улучшение фармакокинетики, стабильность и длительная циркуляция в крови, эффективное проникновение через тканевые и клеточные барьеры и др.

Результаты первых попыток оценить токсичность наночастиц оказались противоречивыми, требующими соотнесения особенностей структуры с токсическим действием. Во многих обзорах и монографиях подчеркивается, что человечество подвергалось воздействию находящимися в воздухе наночастицам на всех этапах эволюции, начиная с древнейших времен. Так, в природе фуллерены C_{60} образуются естественным путём в процессе сгорания – при лесных пожарах, в вулканах, при разрядах молний, в двигателях внутреннего сгорания, электростанциях, при плавке металлов, сварке, термической обработке полимеров и других манипуляциях. Следует иметь в виду, что токсичность простых фуллеренов C_{60} связана с тем, что их поверхность способна производить супероксидные анионы, повреждающие клеточные мембраны. Существует опасность от применения фуллеренов в продуктах питания, так как они могут быть опасны для человека, животных и окружающей среды.

Учитывая противоречивость данных литературы, ведущие материаловеды и токсикологи разных стран объявили об учреждении Международного токсикологического общества, призванного разработать протоколы для воспроизводимого токсикологического тес-

¹ Лаборатория клинической фармакокинетики (зав. – проф. Р. Д. Сейфулла) ФГБУ “НЦ Неврологии” РАМН, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

тирования наноматериалов на клетках и живых организмах. Новая организация (Internacional Alliance for NanoEHS Harmonization, IANH) была создана 9 сентября 2008 г. на крупнейшей нанотоксикологической конференции – Nanotox, 2008. Члены IANH подписали соглашение о разработке специальных приборов и методик, а также о первом опыте нанобиологических исследований, результаты которых легли в основу системы воспроизводимого тестирования наноматериалов (NanoWeek 2008/-34).

Защитные механизмы организма не могут препятствовать проникновению наночастиц с воздухом через лёгкие, желудочно-кишечный тракт и неповреждённую кожу из-за их малых размеров. Кроме того, известные и вновь синтезированные наноструктуры могут быть занесены в организм при помощи лекарств, косметических кремов и аэрозолей.

Цель данной публикации – обратить внимание на необходимость своевременного проведения токсикологических доклинических и клинических исследований, отсутствие которых может стать опасным фактором при попытках внедрения нанолечарств в клинику.

Особенности токсикологических доклинических исследований

Фундаментальные исследования ученых позволили сформулировать пять направлений развития нанобиотехнологий: нанодиагностика и нанодетекция, нанолечарства, нановакцины, трансгенное конструирование, нанобионика.

В токсикологических исследованиях устанавливают характер и выраженность возможного повреждающего воздействия препаратов на экспериментальных животных. В исследованиях наноструктур выделяют три этапа:

изучение острой токсичности вещества при однократном введении;

определение хронической токсичности соединения, которое включает

повторные введения препарата на протяжении 1 года, а иногда и более;

установление специфической токсичности препарата — онкогенности, мутагенности, эмбриотоксичности, включая тератогенное действие, аллергизирующие свойства, а также способность вызывать лекарственную зависимость.

Изучение повреждающего действия исследуемого препарата на организм экспериментальных животных позволяет определить, какие органы и ткани наиболее чувствительны к данному веществу и на что следует обратить особое внимание при клинических испытаниях. Однако данные экспериментального исследования на животных не гарантируют полностью безопасность препарата для человека. Между животными имеются существенные видовые различия в интенсивности обмена веществ, активности ферментных систем, чувствительности рецепторов и т.д. Для установления общебиологических закономерностей действия исследуемого препарата на живой организм и исключения влияния видовых особенностей на чувствительность к изучаемому средству исследование фармакологической активности и токсичности проводят на нескольких видах животных (кошки, собаки, обезьяны), которые филогенетически стоят ближе к человеку.

Физико-химические свойства и биологическая активность наноструктур

Исследования должны включать как *in vitro*, так и *in vivo* подходы. Известно, что свойства наноматериалов в значительной степени зависят от размеров частиц, изменения которых не всегда линейны по характеру. Это затрудняет использование наночастиц в медицине и биологии. Другим немаловажным свойством является их средство, способность к накоплению в тканях и высокая химическая активность. Ранее было установлено, что фуллерены, нанотрубки, наночастицы металлов и их окисей, а также наноматериалы с нерегулярной или дефектной структурой являются токсичными структурами.

Реализация токсических свойств наноматериалов обеспечивается следующими свойствами:

– физическое средство к биологическим структурам, например, посредством электростатического или гидрофобного взаимодействия;

– каталитические свойства, с активацией окислительно – восстановительных реакций, например, индукция молекул кислорода и воды с образованием пероксидных радикалов;

– распад наночастиц с образованием токсических соединений.

Остается открытым вопрос о трансформации и миграции наночастиц в окружающей среде.

Таблица 1. Основные характеристики, влияющие на степень опасности наноструктур, которые следует учитывать

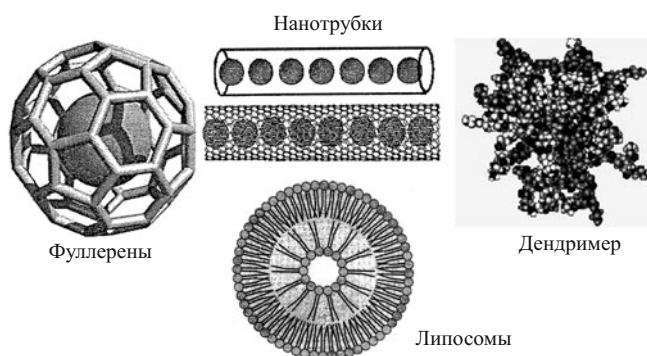
Физические	Физико-химические	Экологическая характеристика	Молекулярно-биологические	Цитологические	Токсикологические
Размер	Растворимость в воде	Мировой объём производства	Взаимодействие с ДНК	Трансформирующая активность	Усиление проницаемости барьеров клеток
Форма	Растворимость в биологических жидкостях. Заряд наноструктур. Генерация свободных радикалов	Накопление в организмах, почве и внешней среде	Взаимодействие с мембранами. Взаимодействие с белками	Цитотоксичность. Влияние на протеомный и метаболомный профиль	Острая и хроническая токсичность. Накопление в клетках

Использование наноматериалов усложняет изучение фармакологических веществ, так как необходимо исследовать не только фармакокинетику действующего вещества, но и наночастиц. Может возникнуть сложность в детектировании и измерении наноматериалов. Плохо изучено взаимное влияние наноматериала и лекарственного вещества на метаболизм и экскрецию. Необходима также разработка нового математического аппарата для дополнительного расчета фармакокинетических параметров. США, страны Европейского Союза, Япония, Китай, Россия стремятся уделить больше внимания проблемам безопасности продуктов нанотехнологии. Созданы центры и лаборатории по изучению токсичности наноматериалов, почти в каждом исследовании приводятся данные по токсическим и фармакологическим свойствам продуктов нанотехнологий, но этого недостаточно.

Большое значение имеет исследование воздействия наноматериалов на окружающую среду. С этой целью в 2008 г. в Швейцарии была проведена Международная конференция “nanoECO”. Её участники констатировали, что наноэкология является “молодой” областью исследований, в центре внимания которой ряд нерешенных проблем: как и в каких количествах наночастицы из “нанопродуктов” попадают в окружающую среду, какой будет уровень загрязнения рек, почвы, воздуха, какими методами будут проведены исследования.

Предмет и методы фармакогенетических исследований можно представить как выяснение роли наследственных особенностей биохимических процессов, опосредующих фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов в формировании их индивидуальных эффектов. Все ступени фармакокинетического процесса осуществляются с помощью специфических и неспецифических ферментов, которые, несомненно, контролируются генетически.

Учитывая фармакодинамические и фармакокинетические свойства самих наночастиц, а также использование их в качестве наноконтейнеров, загруженных фармакологическими препаратами, вопрос об их безвредности для организма человека по сей день остаётся в значительной мере открытым. До тех пор, пока не будут приведены конкретные сведения об индивидуальных нанофармакологических препаратах, разрешение о применении их в клинике со стороны Минздрава



Фуллерены, дендримеры и нанотрубки, загруженные лекарствами.

РФ должно быть отрицательным. И на это есть обоснованные причины.

Экстенсивное развитие нанотехнологий происходит в условиях незначительного объема знаний о влиянии наночастиц на здоровье человека. Вместе с тем уже первые исследования показали, что наночастицы демонстрируют новые биологические эффекты. Например, они проникают в клетки и избирательно накапливаются в различных типах клеток, способны к трансцитозу через эпителиальные и эндотелиальные клетки, могут распространяться по ходу дендритов и аксонов, кровеносных и лимфатических сосудов, вызывают окислительный стресс и воспаление. Поэтому закономерно появление и развитие новой дисциплины – “нанотоксикологии”, которую определяют как науку, изучающую влияние искусственно созданных наноструктур на живой организм.

Общие закономерности токсичности наноструктур

Исследование наиболее общих закономерностей проявления биологических и токсических эффектов наночастиц в зависимости от их формы, размера, исходного материала, площади поверхности, заряда и других физико-химических особенностей строения является одним из актуальнейших вопросов нанотоксикологии. Не менее важны исследования, определяющие дозы, пути введения, концентрации наночастиц в органе-мишени, продолжительность их воздействия. Особо значимый аспект изучения токсикологии наночастиц – оценка возможных отдаленных эффектов. Это, прежде всего, влияние на геном, иммунитет, внутриутробное и постнатальное развитие потомства.

Таблица 2. Некоторые наноструктуры и их свойства

Название	Строение	Размеры, нм	Действие
Фуллерены	Циклические углероды	1 – 5	Антиоксиданты
Дендримеры	Ветвистое строение	1 – 10	Транспортёры лекарств
Липосомы	Фосфолипиды	50 – 150 и более	Транспортёры лекарств
Нанокластеры	Кремнезёмы	5	Катализаторы биохимических реакций в организме
Кофеат бетулина	Из бересты берёзы белой	20 – 200	Блокирует атипичные клетки

Примечание. Помимо названных, создано большое количество других наноструктур.

Сведения по таким вопросам в современных научных публикациях практически отсутствуют. Перспектива применения наночастиц в разработке и производстве лекарственных средств, безусловно, весьма широка, но она требует абсолютно новых подходов к доклинической оценке безопасности (ДОБ) нанолечарств. Система ДОБ, которая существует сегодня, ориентирована в основном на оценку токсичности химических соединений, однако, оценку токсичности наноструктур она не дает.

Лекарственные субстанции и наноструктуры, созданные на их основе, могут обладать принципиально отличающимися токсическими свойствами из-за существенных различий в кинетике и биодоступности *in vivo*, а также, возможно, за счет интеграции токсических и фармакологических эффектов, присущих исходной химической субстанции и произведенных наночастиц.

Среди известных наноструктур фуллерены и углеродные нанотрубки (УНТ) занимают особое положение, поскольку их уникальные свойства предоставляют возможность их широкого использования. Углеродные нанотрубки, в зависимости от поступления в организм животных, проявляют различную токсическую активность. Так, ингаляция их крысами и мышами вызывает воспаление и фиброз, накопление нейтрофилов и белка в легочной ткани. Масса легких увеличивается, активность лактатдегидрогеназы повышается. Исследование *in vitro* в культуре клеток эпидермальных кератоцитов человека и мышцы показало, что УНТ проникают через мембрану, аккумулируют внутри клетки и индуцируют апоптоз.

Железосодержащие наночастицы исследуют в связи с возможностью использования их при генной терапии, а также в качестве потенциальных биомаркеров в исследованиях тканей с помощью магнитного резонанса. Однако установлено, что подобные частицы поражают нервные клетки или препятствуют передаче нервного импульса. В зависимости от концентрации наночастиц клетки подвергаются токсическому действию и могут погибать.

Фуллерены и его водорастворимые формы при внутривенном введении крысам в дозе 25 мг/кг в течение 5 мин приводили к смерти двух из двадцати крыс. Фуллерены почти полностью связывались с белками плазмы и инактивировали печеночные глутатион-S-трансферазу, глутатион-пероксидазу и глутатион-редуктазу и индуцировали окислительное повреждение гепатоцитов крыс.

При введении фуллеренов внутрь ЛД₅₀ для крыс составила 600 мг/кг. При введении сублетальных доз у животных наблюдалось снижение активности щелочной фосфатазы и содержания триацилглицеридов, уменьшение массы тимуса и сердца, увеличение селезенки, активности АСТ, развивалась нефропатия. Исследования мутагенной активности трех производных C₆₀ на *Salmonella thyphimurium* и *Escherichia coli* дали

отрицательный результат. Изучение токсичности C₆₀ на водной культуре водорослей (*Pseudokirchneriella subcapitata*) и дафнии (*Daphnia magna*) в присутствии атразина, метилпаратиона, пентахлорфенола и фенантрена показало, что фуллерен способен увеличивать токсичность фенантрена и уменьшать – пентахлорфенола. При этом 85 % фенантрена было агрегировано с C₆₀. Таким образом, фуллерены способны аккумулировать ксенобиотики и тем самым усиливать их токсичность. Фуллерены и углеродные нанотрубки характеризуются высоким аффинитетом к молекуле ДНК, что делает их потенциальными мутагенами. Однако основной причиной повреждающего действия углеродных наноструктур является индукция активных форм кислорода и окисление биологических молекул.

Специалисты подчеркивают преимущество экспериментов *in vivo* перед экспериментами *in vitro*. Исходя из таких данных, можно прогнозировать, что при изучении генотоксичности наночастиц неизбежно встанет вопрос о тканеспецифичности эффектов, обусловленных взаимодействием в системе организм-частица. С ними связан процесс продукции эндогенных мутагенов, которые невозможно моделировать *in vitro*. Решение проблемы требует разработки и внедрения методов, позволяющих надежно регистрировать генетические повреждения в разных тканях организма, а не только в клетках костного мозга или крови, как это делается сегодня.

Транспорт наноструктур в организм

Транспорт наноструктур в организм человека имеет важное значение для понимания их токсических свойств. За счет броуновского движения наночастицы способны преодолевать большие расстояния в воздушной среде и легко проникают в альвеолы легких. Установлено, что многие наночастицы, находящиеся в воздухе, имеют выраженную тенденцию к спонтанной агрегации и формированию более крупных частиц. Агрегация воздушных наночастиц может также происходить в результате конденсации на них паров воды. По мере увеличения размера наночастиц вероятность их проникновения в альвеолы снижается. В то же время, агрегация воздушных наночастиц с их укрупнением создает предпосылки для их контакта с кожей и желудочно-кишечным трактом. С другой стороны, создание искусственных покрытий наночастиц (например, с помощью полиэтиленгликоля), предназначенных для уменьшения взаимодействия между частицами, напротив, препятствует агрегации воздушных наночастиц и делает их попадание в нижние дыхательные пути более вероятным. В нескольких исследованиях, выполненных на грызунах, показана транслокация наночастиц из просвета альвеол в интерстиций легких. Такого рода перенос вдыхаемых наночастиц в легкие и затем в кровь заслуживает особого внимания, поскольку в некоторых исследованиях установлена роль вдыхаемых наночастиц в патогенезе

различных заболеваний. Так, углеродные нанотрубки усиливают агрегацию тромбоцитов *in vitro* и стимулируют процесс тромбообразования *in vivo*.

Результаты исследований, посвященных вопросу о транслокации вдыхаемых наночастиц из легких в другие органы, носят противоречивый характер. Например, установлено, что у крыс транслокации из легких в печень, селезенку, сердце и мозг подвергается не более 1% иридиевых наночастиц, имевших диаметр 80 и 15 нм. С другой стороны, у людей не наблюдалось поступления углеродных наночастиц, меченых технецием-99, из легких в другие органы.

В некоторых экспериментальных исследованиях на крысах показана способность вдыхаемых наночастиц поступать через эпителий носоглотки и обонятельную луковицу в ЦНС. Результаты этих исследований, по-видимому, не подлежат прямому переносу на аналогичную ситуацию у человека. Это связано с тем, что крысы имеют значительно большую площадь обонятельного эпителия, а относительная масса их обонятельной луковицы в 177 раз больше, чем у человека. Тем не менее, в некоторых клинических исследованиях обнаружен захват нейронами обонятельной луковицы человека вводимых интраназально наночастиц золота диаметром 50 нм. Кроме того, известен факт миграции по нервным путям некоторых наноразмерных структур. Таким образом, транслокация вдыхаемых с воздухом наночастиц в нейроны ЦНС представляется весьма вероятной. Эти данные вызывают особую настороженность, поскольку в одном из последних исследований показано, что магниевые наночастицы обладают выраженной нейротоксичностью, вызывая оксидативный стресс, истощение внутриклеточных запасов дофамина и гибель нейронов.

Наночастицы могут поступать в организм человека через кожу. Интерес к этому пути поступления наночастиц связан с активным использованием нанотехнологий в производстве одежды, косметических средств и солнцезащитных кремов. Изучению вопроса о проникновении наночастиц окиси титана (10 – 60 нм), входящих в состав солнцезащитных кремов в качестве поглотителей ультрафиолетового излучения, в эпидермис человека и животных, был посвящен ряд работ. В этих исследованиях не зафиксировано проникновение наночастиц окиси титана глубже рогового слоя эпидермиса, хотя в некоторых случаях отмечалось избирательное накопление наночастиц в волосяных фолликулах. Отмечено проникновение наночастиц железа, имеющих диаметр менее 10 нм, в дерму человека *in vitro*.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что «мелкие» наночастицы могут преодолевать кожный барьер, особенно в условиях ее повреждения.

Поступление внутрь возможно при приеме лекарственных препаратов, созданных на основе наночастиц. Хотя всасывание наночастиц в желудочно-кишечном

тракте незначительно, в большинстве исследований показано, что введение внутрь сопровождается некоторым повышением их уровня в плазме крови. Известно, что степень всасывания наночастиц в желудочно-кишечном тракте зависит от размера и характеристик поверхности, причем мелкие нейтральные гидрофобные наночастицы всасываются лучше, чем крупные и гидрофильные.

Разные эффекты наночастиц

Установлено, что наночастицы обладают провоспалительным действием, которое зависит от площади их поверхности. Так, ингаляция наноразмерных частиц окиси титана в течение 3 мес вызывала более выраженные воспалительные изменения в легких, чем ингаляция микрочастиц того же вещества.

Известны экспериментальные исследования, выполненные на мелких грызунах и посвященные изучению токсичности нанотрубок при их ингаляционном введении. Они показали, что пролонгированное введение однослойных и многослойных нанотрубок может вызывать хроническое воспаление легких, формирование гранулем, фиброз и, в некоторых случаях, смерть. Интратрахеальное введение эквивалентной массы нанотрубок и нанодисперсного углерода позволило определить, что воспалительные изменения в легких являются специфическими именно для нанотрубок, поскольку введение углеродных наночастиц не сопровождалось какими-либо гистологическими нарушениями в легких.

Некоторые наночастицы вызывают нарушение функции лизосом. Так, показано, что кварцевые наночастицы могут вызвать повышение проницаемости мембраны лизосом и высвобождение лизосомальных ферментов с последующим запуском апоптоза альвеолярных макрофагов. Активация аутофагии *in vitro* отмечена под действием наноразмерных частиц фуллеренов окиси неодима.

К настоящему времени опубликовано всего несколько исследований, посвященных изучению потенциальных канцерогенных эффектов наночастиц. Фуллерены не стимулируют формирование опухолей при длительном нанесении на кожу животных и не оказывают мутагенное действие на клеточных культурах. С другой стороны, показано, что фуллерены могут вызвать мутагенный эффект *in vitro* при облучении видимым светом и наличии микросом, выделенных из гепатоцитов. Мутагенность фуллеренов при их облучении, по-видимому, связана с образованием липоперекисей за счет высвобождения синглетного кислорода в процессе перехода молекулы фуллерена из возбужденного в стационарное состояние.

В исследовании мутагенного действия золотых наноструктур в микроядерном тесте частицы коллоидного золота диаметром 16 и 55 нм, а также полые кремниевые частицы диаметром 160 нм скапливали крысам. Через неделю приема брали анализ из красного

костного мозга животных. О мутагенности наночастиц судили по внешнему виду клеток. Оказалось, что все типы наночастиц не вызывают мутаций. Полагают, чем меньше размеры частицы, тем больше вероятность вызвать мутации, так как частицы размером 1,4 нм могут связаться с ДНК и влиять на функцию генов.

Помимо отрицательных медицинских последствий, возможны также финансовые потери от недооценки этой проблемы. Известно, что на разработку нового лекарственного средства расходуются значительные суммы, и до 40% потенциальных препаратов отсеивается на стадии доклинических исследований. Поэтому очевидно, что только своевременное исследование фундаментальных и практических аспектов токсикологии наночастиц может снизить риск возможных потерь.

Таким образом, развитие фармакологии нанопрепаратов, значительно опережает их токсикологическую оценку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Д. Бунятян, Д. Б. Утешев, А. Н. Яворский, *Оценка и безопасность нанотехнологии в медицине: взгляд на будущее*, Фармация, № 8,3 – 8(2008).
2. А. Д. Дурнев, *Токсикология наночастиц*, Бюл. экспер. биол., № 1, 78 – 80(2008).
3. Р. А. Исламов, А. К. Нерсесян, *Токсикологические и фармакологические аспекты наноматериалов и нанокомпозитов*, Сб. материалов междунар. конф. пробл. биол. безопасности, Алматы (2008), сс. 128 – 130.
4. Н. Н. Каркищенко, *Нанобезопасность: новые подходы к оценке рисков и токсичности наноматериалов*, Биомедицина, № 1, 5 – 18(2009).
5. М. П. Кирпичников, К. В. Шайтан, *О развитии нанобиотехнологии*, Инновации, № 12(2007).
6. А. В. Колесниченко и др., *Токсичность наноматериалов – 15 лет исследований*, Российские нанотехнологии, 8(3 – 4), 54 – 61(2008).
7. Г. Н. Маслякова, А. Б. Бучарская, Б. Н. Хлебцов и др., *Исследование мутагенного действия золотых наночастиц в микроядерном тесте*, Бюл. экспер. биол., № 6, 677 – 680(2011).
8. Г. Г. Онищенко, В. А. Тутельян и др., *Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека*, Методические рекомендации МР 1.2. 2522 – 09, Москва (2009), с. 1 – 22.
9. Л. Б. Пиотровский, О. И. Киселёв, *Фуллерены в биологии*, Ростов, Санкт-Петербург (2006), 331 с.
10. Н. Г. Проданчук, Г. М. Балан, *Нанотоксикология: состояние и перспективы исследований*, Современные проблемы токсикологии, Киев, № 3 – 4, 4 – 20(2009).
11. А. С. Радилов, В. Р. Рембровский, А. В. Глушкова, *Нанотехнологии и нанотоксикология – взгляд на проблему*, Токсикологический вестник, № 6,4 – 8(2007).
12. Р. Д. Сейфулла, З. А. Суслина, Е. К. Ким, А. Б. Тимофеев, С. Н. Иллариошкин, Е. А. Рожкова, *Перспективы применения нанотехнологий в клинической неврологии*, Анналы клинической и экспериментальной неврологии, № 2,35 – 41(2008).
13. Р. Д. Сейфулла, *Фармакология липосомальных препаратов*, Глобус континенталь, Москва (2010), 241с.
14. Р. Д. Сейфулла, *Наноантиоксиданты*, “One book”, Москва (2011), 132 с.
15. Р. Д. Сейфулла, *Нанотехнологии в нейрофармакологии*, “One book”, Москва (2012), 353 с.
16. С..Б. Середенин, Е. П. Немова, А. К. Жанатаев, Н. О. Даугель-Дауге и др., *Исследование генотоксичности и репродуктивной токсичности нанокристаллов кремния*, Бюл. экспер. биол., № 4,429 – 433(2010).
17. С. Buzea, I. Pacheco, K. Robbie, *Diseases associated to Nanoparticle, Nano-materials and nanoparticles: Sources and toxicity*, Biointerphases, 2. MR 17- MR 71(2007).
18. Н. М. Bolt, et al., *Nanotoxicology and oxidative stress control*, Arch. Toxicol., 86 – (11) 1629 – 1635(2012).
19. K. Greish, et al., *In Vivo Methods of Nanotoxicology*, Methods Mol Biol., 926.-235 – 253(2012).
20. F. Gu, et al., *Formulation / Preparation of Functionalized Nanoparticles for in vivo Targeted Drug Delivery in bioanalysis*. In Walker JM, editor. Humans Press. (2009), pp 589 – 598;
21. J. Jiang, et al., *Does nanoparticle activey dependet upon size and crystal phase? Nanotoxicology*, v.2. iss 1. p, 331 – 336(2008).
22. H. Krug, P. Wick, *Nanotoxicology. Angewandte Chemie Int. Ed.*, v.50. n.6. p. 1260 – 1278(2011).
23. N. Lewinski, V. Colvin, R. Drezek, *Cytotoxicity of Nanoparticles*, Small – journal, 4 № 1, p. 26 – 49(2008).
24. M. Machmoudi, et al., *In vitro identification of the cytotoxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles*. Colloids and surfaces B. Biointerphases, 75. pp. 300 – 309(2010).
25. N. Monterio-Riviere, C. L. Tran, *Nanotoxicology: Characterization, Dosing and Health*. CRC Press – 2007: 434.
26. ScienceBlog. ru Part 2.
27. L. K. Schnackenberg, et al., *Memabolomics techniques in nanotoxicology studies*, Methods Mol Biol., 926, 141 – 156(2012).
28. N. Singh, G. Jenkins, R. Asadi, S. Doak, *Potencial toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION)*, Nano rewiev, 111, 5610 – 5637(2010).
29. Y. Zhao, H. S. Nolva, *Nanotoxicology: Interaction of nanomaterials with biological systems*, American Scientific Publishers 2007: 300.

Поступила 06.08.12

PROBLEMS OF TOXICITY OF NANOPHARMACOLOGICAL PREPARATIONS

R. D. Seifulla and E. K. Kim

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Volokolamskoye Shosse 80, Moscow, 125367, Russia