

ПРИМЕНЕНИЕ ЗОЛОТА В МЕДИЦИНЕ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Часть 2. МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА

Р.И. Довнар; С.М. Смотрин, д.м.н., профессор

Кафедра хирургических болезней №2 с курсом урологии
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В статье приводятся обобщённые литературные данные о наночастицах золота и их применении в медицине: от теоретических разработок до практического использования. Учитывая наличие у наночастиц золота ряда уникальных электронных, оптических, термических, химических и биологических свойств, существенно отличающих их от цельного металла, дальнейшее изучение эффектов золотых наночастиц, включая неисследованную токсичность, представляет собой перспективное направление в современной науке с последующим спрогнозированным более широким применением их в различных отраслях.

Ключевые слова: золото, наночастицы золота, микроорганизмы, медицина.

The generalized literary data are reported in the article about gold nanoparticles and their use in medicine: from theoretical developments to practical application. Considering the fact that gold nanoparticles have several electronic, optical, thermal, chemical and biological properties, which significantly differ them from solid metal, further research of gold nanoform effects, including unexplored toxicity, is a promising direction in modern science with further suggested wider application in various branches of medicine.

Key words: gold, gold nanoparticles, microorganisms, medicine.

В последнее десятилетие, в сравнении с предыдущими, наблюдается более интенсивное использование золота в медицине. Это связано, прежде всего, с бурным развитием нанотехнологий в общем и наномедицины в частности [2]. Нанотехнология – это наука, изучающая получение, обработку и использование веществ и материалов в диапазоне размеров от 1 до 100 нм [1]. По определению Национальных институтов здоровья США, использование нанотехнологий для диагностики, мониторинга и лечения называется наномедициной [43]. В течение последних лет происходит активное исследование различных материалов [2, 3], имеющих размеры наночастиц.

Пристальное внимание исследователей всего мира к нанотехнологиям объясняется тем, что свойства наноразмерных материалов существенно отличаются от свойств этих же веществ в обычном (массивном) состоянии. Связано это с двумя причинами: во-первых, с увеличением относительной площади поверхности наночастицы в расчете на единицу массы, и, во-вторых, с доминированием размерзависимых свойств наночастицы вещества при приближении к наноразмерам [40]. Наночастицы золота привлекли внимание, прежде всего, в связи с их уникальными электронными, оптическими, термическими, химическими и биологическими свойствами и, соответственно, многообещающим применением в различных областях науки, включающих биологию, медицину, физику, химию, науку материалов и других междисциплинарных областях [53].

Наночастицы золота могут быть представлены несколькими различными формами, например: нанотрубки золота, золотые наносферы, звездообразные наночастицы золота и другие. Форма и размер наночастицы золота играет основную роль в их проникновении в клетки. Chithrani et al. [10] исследовали проникновение наночастиц золота различных размеров и формы в клетки млекопитающих. Они пришли к выводу, что кинетика проникновения наночастиц в клетки и концентрация насыщения в значительной степени зависит от физических параметров наночастиц.

Наночастицы золота применяются во многих областях медицины.

Так, наночастицы золота могут быть носителями или переносчиками различных молекул, таких как молекулы лекарств, больших биомолекул, как белки, ДНК и РНК, а также генов.

Использование наночастиц золота в качестве переносчиков препаратов основано на определенных их специфических качествах, таких как:

- 1) легкость создания;
- 2) более высокая, по сравнению с другими наночастицами, связывающая способность молекул, соединенных с наночастицами золота, к мишеням раковых клеток, антителам, углеводородам и фармакологическим препаратам;
- 3) биосовместимость и инертность [6, 29, 30, 34, 44, 46]; для доставки препаратов в клетку с помощью наночастицы золота применяются как ковалентные, так и нековалентные связи.

В частности, с помощью нековалентных связей, не требующих структурных модификаций лекарств для его высвобождения, могут быть связаны с наночастицами золота некоторые гидрофобные препараты [15]. Последующее легкое высвобождение этих терапевтических препаратов является предпосылкой для эффективной терапии. Высвобождение может быть запущено внутренним (глутатион [25] или рН [47]) или наружным (например, свет [38]) стимулами.

Наночастицы золота могут быть носителями белков. Verma et al. соединили фермент \square -галактозидазу с наночастицами золота, связанными с триметиламмонием. Фермент вследствие этого утратил свою активность. Восстановление активности происходило с помощью глутатиона. Вследствие того, что концентрация последнего гораздо выше внутри клетки, чем вне ее, активность \square -галактозидазы восстанавливалась именно внутри клетки [61].

Bhumkar et al. продемонстрировали возможность наночастицы золота быть переносчиками инсулина через слизистую оболочку [11].

Наночастицы золота могут использоваться в доставке ДНК или РНК. Генная терапия представляет собой идеальную стратегию в лечении как наследственных, так и приобретенных заболеваний [41]. Одним из высокоэффективных способов лечения в генной терапии является использование вирусов [64]. Однако их применение имеет ряд отрицательных черт, вытекающих из непредсказуемой цитотоксичности и иммунного ответа [9]. Синтетические системы доставки ДНК преодолели эти ограничения, однако имеют меньшую эффективность [60]. Наночастицы золота являются отличными кандидатами для доставки генов. В частности, было показано, что наночастицы золота, соединенные с катионоактивными группами четвертичного аммония, связываются с плазмидной ДНК через электростатические взаимодействия [33], защищают ДНК от разрушения ферментами [30] и высвобождают связанную с данными наночастицами ДНК при воздействии глутатиона [13]. Механизм действия анионного глутатиона объясняется его взаимодействием с наночастицами золота катионной формы, что приводит к уменьшению или ликвидации заряда последних, а, следовательно, и к потере связи с ДНК [13].

Наночастицы золота также эффективно используются как переносчики в доставке генов для эффективной трансфекции ДНК внутрь ядра. Wijaya et al. продемонстрировал загрузку и селективное высвобождение двух различных молекул ДНК с двух различных нанотрубочек золота, с которыми ДНК была соединена с помощью дисульфидных связей. Для селективного высвобождения ДНК было применено расплавление нанотрубочек золота ультрабыстрым лазерным облучением, согласно пикам поверхностного плазмонного резонанса. Возбуждение одной длины волны селективно расплавляло один тип нанотрубочек золота и, соответственно, селективно высвобождало один тип нити ДНК. Эффективность такого высвобождения ДНК составила 50–80 %. Высвобождаемые нити ДНК были неповрежденными [54].

Наночастицы золота, покрытые специфическими антителами, являются многообещающей альтернативой в качестве проб для определения антигенов на поверхности клеток. Взаимодействие между наночастицами золота и белками [34, 35] применяется в технике иммунозолотых меток, в которой наночастицы золота метятся антителами [23]. При электронной микроскопии иммунозолотые метки выглядят как высокоплотные круглые пятна в месте антигена в ультратонких разрезах тканей, что позволяет более четко визуализировать места локализации данного антигена [21].

Наночастицы золота могут быть применены для доставки двухатомного терапевтических препаратов, таких как синглетный кислород или оксид азота. Синглетный кислород, являясь цитотоксичным, участвует в фотодинамической терапии рака [62]. Оксид азота (NO) регулирует множественные клеточные процессы, включая ангиогенез, вазодилатацию и иммунный ответ [42]. Контролируемое высвобождение NO может быть эффективной терапией гипоксической дыхательной недостаточности, связанной с легочной гипертензией. В частности, Polizzi et al. [47] продемонстрировали эффективное высвобождение NO из водорастворимых наноконтейнеров в кислом окружении (pH=3). Для доставки применялись pH-чувствительные материалы в связи с наличием слабокислой среды внутри воспаленных и опухолевых тканей (pH~6,8) или клеточных везикул как эндосомы (pH~5,5-6) и лизосомы (pH~4,5-5,0) [22, 39, 46].

Присоединённые к ДНК наночастицы золота на-

или применение в определении токсических металлов, таких как ртуть, в человеческом теле и в окружающей среде (реки, озера, океаны). Lee et al. [37] сообщили о новом колориметрическом методе определения ионов ртути (при ее уровне 100 наномоль) в водных образцах, основанном на применении наночастиц золота. Базируясь на предварительных данных о способности ртути связываться с ДНК, авторы метода связали нити ДНК с золотыми наночастицами. При отсутствии ртути нагревание раствора до 47°C изменяет его цвет на красный вследствие отделения наночастиц золота от нитей ДНК. В случае её наличия раствор остается багряным, становясь красным при значительно большей температуре, т.к. связи между ртутью и ДНК более сильные.

Наночастицы золота могут использоваться как особо эффективные детекторы токсинов, бактерий, и вирусов. Несмотря на то, что традиционные методы определения возбудителя инфекции (полимеразная цепная реакция, проточная цитометрия, инфракрасная спектроскопия на основе преобразования Фурье) широко применяются и имеют высокую точность, для получения результата необходим достаточно большой промежуток времени (24 часа или более) [6, 8, 18, 51]. По сравнению с ними, методы определения токсинов, бактерий и вирусов, основанные на наночастицах золота, связанных со специфическими молекулами-мишенями, являются более простыми, недорогими, обладающими высокой степенью точности [50, 59]. При наличии вещества-мишени происходит высвобождение наночастиц золота и мгновенное изменение цвета раствора [50, 59].

Наночастицы золота используются для конъюгации с антибиотиками, в частности с ципрофлоксацином, стрептомицином, гентамицином, неомицином, ампициллином, канамицином, ванкомицином и др. [12, 28, 31, 48]. Большинство авторов установлено усиление антибактериальных свойств получаемых комплексов. Так, Gu et al. [48] использовали ванкомицин, конъюгированный с наночастицами золота, для разрушения ванкомицин-устойчивых грамположительных энтерококков (*Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*). При этом антибактериальная активность ванкомицина возрастала более чем в 50 раз. Механизм усиления противомикробного действия препарата, по мнению авторов, связан с соединением ванкомицина с D-Ala-D-Ala частью белка в клетке грамположительного микроба. В то же время, грамотрицательные бактерии устойчивы к обычному ванкомицину, однако при конъюгации последнего с наночастицами золота наблюдается проявление его антибактериального действия в отношении к кишечной палочке [48].

Эффект усиления активности конъюгатов антибиотиков и наночастиц золота получил подтверждение и в исследованиях, выполненных Grace [28], Saha et al. [32]. Они установили, что образованные конъюгаты были более эффективными в ингибировании роста грамположительных и грамотрицательных бактерий, в сравнении с аналогичной дозой этих антибиотиков без наночастиц. Selvaraju et al. [55] конъюгировали с наночастицами золота противораковое вещество 5-фторурацил и установили усиление эффекта препарата против ряда бактерий и грибов, по сравнению с обычным 5-фторурацилом. Наконец, Das et al. [16] сообщили о том, что присоединение наночастиц золота к мицелию гриба *Rhizopus oryzae* приводило к появлению у последнего сильных бактерицидных свойств (против *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *Bacillus subtilis*), отсутствовавших у необработанного мицелия.

Однако эффект усиления антимикробной активности конъюгатов антибиотиков с наночастицами золота требует дальнейшего изучения. Так, Rosemary et al. [52] исследовали конъюгаты ципрофлоксацин+золотые наноболочки и обнаружили значительное усиление их эффективности в отношении кишечной палочки, по сравнению со свободным ципрофлоксацином. В то же время разницы при их использовании против штамма *Lactococcus lactis* обнаружено не было. Аналогично об отсутствии эффекта повышения активности конъюгатов антибиотик+наночастицы золота сообщили Burygin et al. [45]. Они исследовали антибактериальный эффект наночастиц золота, покрытых гентамицином на кишечной палочке и обнаружили, что противомикробная активность последнего зависела только от дозы гентамицина, а не от наличия или отсутствия наночастиц золота. Вместе с тем, несмотря на приведенные сведения, все еще мало данных о том, как наночастицы золота влияют на микроорганизмы.

Успехи нанотехнологии открывают огромные перспективы в улучшении исходов лечения больных раком. Онкологическая нанотехнология включает в себя молекулярную визуализацию, молекулярную диагностику и терапию, направленную на определенные мишени [7, 27, 36, 57].

Наночастицы золота могут действовать как химические носители для доставки препаратов к клеткам-мишеням с целью разрушения раковых клеток. Наночастицы золота индуцируют дозозависимый апоптоз у линии клеток человеческой карциномы легких A549 [7]. При этом наночастицы золота не действуют на все клетки без разбору, а проявляют специфичность [7].

El-Sayed et al. наблюдали повышение активности тамоксифена, конъюгированного с наночастицами золота [57]. Alemzadeh et al. использовали фолат-рецептор для доставки раковым клеткам доксорубина. Наночастицы золота, входящие в состав созданного ими препарата, усиливали цитотоксичность по отношению к клеткам, содержащим фолат-рецептор, и уменьшали цитотоксичность по отношению к здоровым клеткам в сравнении со свободным доксорубином [5]. Podsiadlo et al. присоединили наночастицы золота к 6-меркаптопурину. При этом они наблюдали существенное усиление антипролиферативного эффекта по отношению к клеткам лейкоза K-562 [27].

Наночастицы золота находят применение совместно с облучением.

Использование лазера без наночастиц золота в лечении опухолей имеет свои ограничения:

1) лазерная абляция является инвазивным лечением, так как требует постановки игольчатых электродов непосредственно в опухоль;

2) лечение неспецифично, так как вызывает термическое повреждение нормальных тканей вместе со злокачественной тканью;

3) имеется возможность неполного разрушения опухоли;

4) лечение инвазивной лазерной абляцией опухолей ограничено несколькими органами (печень, почки, молочная железа, легкие и кости) [14, 19, 24, 29, 49, 56].

В связи с этим в настоящее время активно изучаются возможности применения наночастиц золота в фототермальной терапии.

Letfullin et al. [36] продемонстрировали резкое повышение температуры наночастиц золота при их облучении короткими лазерными импульсами, что приводит к формированию нелинейных эффектов, таких как обра-

зование микропузырей, возникновение акустических и ударных волн с разрушением раковой клетки. Следовательно, при соответствующем подборе длины волны лазера, продолжительности лазерного импульса, формы и размера наночастиц этот метод может обеспечить высоколокализованное повреждение раковых клеток без повреждения окружающих здоровых тканей. Термический взрыв происходит в том случае, если образование тепла внутри клетки-мишени с наночастицами золота происходит быстрее, чем его может рассеяться наружу.

Наночастицы золота, присоединённые к антителам, к антигенам раковых клеток, специфически соединяются с последними, при этом здоровые клетки остаются интактными. Последующее облучение лазером частотой, соответствующей частоте локального плазмонного резонанса наночастиц золота, приводит к селективному нагреванию и разрушению клеток рака при энергии лазера значительно меньшей, чем требуется для разрушения здоровых клеток. Наночастицы золота имеют коэффициент поглощения, в сравнении с фотосенсибилизаторами, в 5 или более раз больший [17, 20].

Lu et al. [58] применили крошечные полые золотые сферы, соединённые с агонистами рецепторов меланомы. Данные наносферы золота вводились внутривенно и через определенный промежуток времени осуществлялось воздействие на меланому лазерным излучением инфракрасной области спектра, что приводило к гипертермии и разрушению клеток меланомы. Методика предполагает использование крошечных золотых сфер от 40 до 50 нм в диаметре, пустота которых позволяет им проникать в клетки рака. Полые сферы золота данных размеров сильно поглощают свет в видимом и в инфракрасном диапазонах спектра, в то время как другие металлические наночастицы не обладают подобными свойствами.

Несмотря на очевидный прогресс в исследовании наночастиц золота, в настоящее время вопросы их токсичности полностью не решены. Не раскрыты вопросы симптомов передозировки, максимальных доз, возможного их влияния на органы и ткани и ряд других. Connor et al. исследовали интрацеллюлярное проникновение наночастиц золота на примере культуры клеток лейкоза человека K562 [26]. Авторы пришли к выводу, что золотые наночастицы проникают внутрь клеток, однако сферические наночастицы золота, как в чистом виде, так и при их соединении с рядом веществ, не оказывают токсического эффекта на линию клеток лейкоза K562. Pernodet et al. изучали побочные эффекты наночастиц золота, покрытых цитратом на дермальных фибробlastах человека [4]. Наличие наночастиц золота приводило к значительным изменениям в клеточном росте, форме клеток и изменении актиновых волокон. Wiwanitkit et al. изучали токсические эффекты 9-нанометровых наночастиц золота по отношению к сперматозоидам человека *in vitro* [63]. Микроскопическое исследование выявило, что 25 % спермиев, смешанных с наночастицами золота, были неподвижны, наблюдалось проникновение данных наночастиц в головку и хвост сперматозоидов. Кроме того, визуализировалась фрагментация последних.

Таким образом, история медицинского использования золота охватывает столетия и идет параллельно с прогрессом медицины от идолопоклонства до современной науки, от амулетов до нанотехнологий. Целесообразность применения золота в лечении больных всегда привлекала и привлекает внимание врачей, побуждая их к медицинским дебатам, исследованиям и открытиям. Интенсивное изучение наночастиц золота выявило наличие у

них ряда положительных свойств, с точки зрения медицины. Возможно, их более глубокое изучение в качестве противораковых, противомикробных препаратов, средств доставки в клетку молекул белка, ДНК, лекарств будет способствовать прогрессу в лечении больных с разными заболеваниями.

Литература

1. Онищенко, Г.Г. О концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов / Г.Г. Онищенко, В.А. Тутьян // Вопросы питания. – 2007. – Т. 76, № 6. – С. 4–8.
2. Пальцев, М.А. Нанотехнологии в медицине и фармации / М.А. Пальцев // ГлавВрач. – 2009. – № 3. – С. 63–68.
3. Улащик, В.С. Наночастицы и нанотехнологии в медицине / В.С. Улащик // Здравоохранение. – 2009. – № 2. – С. 4–10.
4. Adverse effects of citrate/gold nanoparticles on human dermal fibroblasts / N. Pernodet [et al.] // Small. – 2006. – Vol. 2, № 6. – P. 766–773.
5. Asadishad, B. Folate-receptor-targeted delivery of doxorubicin using polyethylene glycol-functionalized gold nanoparticles / B. Asadishad, M. Vossoughi, I. Alemzadeh // Industrial & engineering chemistry research. – 2010. – Vol. 49, № 4. – P. 1958–1963.
6. Babalola, O.O. Molecular techniques: an overview of methods for the detection of bacteria / O.O. Babalola // African journal of biotechnology. – 2003. – Vol. 2, № 12. – P. 710–713.
7. Cell selective response to GNPs / H.K. Patra [et al.] // Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine. – 2007. – Vol. 3, № 2. – P. 111–119.
8. Chang, T.C. Rapid detection of *Staphylococcus aureus* in food by flow cytometry. / T.C. Chang, S.H.C. Ding // Journal of rapid methods and automation in microbiology. – 1992. – Vol. 1, № 2. – P. 133–147.
9. Check, E. Gene therapy: a tragic setback / E. Check // Nature. – 2002. – Vol. 420, № 6912. – P. 116–118.
10. Chithrani, B.D. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells / B.D. Chithrani, A.A. Ghazani, W.C.W. Chan // Nano letters. – 2006. – Vol. 6, № 4. – P. 662–668.
11. Chitosan reduced gold nanoparticles as novel carriers for transmucosal delivery of insulin / D.R. Bhumkar [et al.] // Pharmaceutical research. – 2007. – Vol. 24, № 8. – P. 1415–1426.
12. Ciprofloxacin-protected gold nanoparticles / R.T. Tom [et al.] // Langmuir. – 2004. – Vol. 20, № 5. – P. 1909–1914.
13. Controlled recovery of the transcription of nanoparticle-bound DNA by intracellular concentrations of glutathione / G. Han [et al.] // Bioconjugate chemistry. – 2005. – Vol. 16, № 6. – P. 1356–1359.
14. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unrespectable hepatic malignant neoplasms: a proposed algorithm / A.J. Bilchik [et al.] // Archives of surgery. – 2000. – Vol. 135, № 6. – P. 657–662.
15. Cyclodextrin-covered gold nanoparticles for targeted delivery of an anti-cancer drug / C. Park [et al.] // Journal of materials chemistry. – 2009. – Vol. 19, № 16. – P. 2310–2315.
16. Das, S.K. Gold nanoparticles: microbial synthesis and application in water hygiene management / S.K. Das, A.R. Das, A.K. Guha // Langmuir. – 2009. – Vol. 25, № 14. – P. 8192–8199.
17. Determination of the minimum temperature required for selective photothermal destruction of cancer cells with the use of immunotargeted gold nanoparticles / X. Huang [et al.] // Photochemistry and photobiology. – 2006. – Vol. 82, № 2. – P. 412–417.
18. Discrimination of *Staphylococcus aureus* strains from different species of *Staphylococcus* using Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy / H. Lamprell [et al.] // International journal of food microbiology. – 2006. – Vol. 108, № 1. – P. 125–129.
19. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumours in 608 patients / S.A. Curley [et al.] // Annals of surgery. – 2004. – Vol. 239, № 4. – P. 450–458.
20. El-Sayed, I.H. Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles / I.H. El-Sayed, X. Huang, M.A. El-Sayed // Cancer letters. – 2006. – Vol. 239, № 1. – P. 129–135.
21. Enhancement of structural preservation and immunocytochemical staining in low temperature embedded pancreatic tissue / J. Roth [et al.] // Journal of histochemistry and cytochemistry. – 1981. – Vol. 29, № 5. – P. 663–671.
22. Extracellular pH distribution in human tumors / K. Engin [et al.] // International journal of hyperthermia. – 1995. – Vol. 11, № 2. – P. 211–216.
23. Faulk, W. An immunocolloid method for the electron microscopy / W. Faulk, G. Taylor // Immunochemistry. – 1979. – Vol. 8. – P. 1081–1083.
24. Gannon, C.J. The role of focal liver ablation in the treatment of unrespectable primary and secondary malignant liver tumours / C.J. Gannon, S.A. Curley // Seminars in radiation oncology. – 2005. – Vol. 15, № 4. – P. 265–272.
25. Glutathione-mediated delivery and release using monolayer protected nanoparticle carriers / R. Hong [et al.] // Journal of the American chemical society. – 2006. – Vol. 128, № 4. – P. 1078–1079.
26. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity / E.E. Connor [et al.] // Small. – 2005. – Vol. 1, № 3. – P. 325–327.
27. Gold nanoparticles enhance the anti-leukemia action of a mercaptopurine chemotherapeutic agent / P. Podsiadlo [et al.] // Langmuir. – 2008. – Vol. 24, № 2. – P. 568–574.
28. Grace, N.A. Antibacterial efficacy of aminoglycosidic antibiotics protected gold nanoparticles – A brief study / N.A. Grace, K. Pandian // Colloids and surfaces A: physicochemical and engineering aspects. – 2007. – Vol. 297, № 1–3. – P. 63–70.
29. Haemmerich, D. Thermal tumour ablation: Devices, clinical applications and future directions / D. Haemmerich, P.F. Laeseke // International journal of hyperthermia. – 2005. – Vol. 21, № 8. – P. 755–760.
30. Han, G. Stability of gold nanoparticle-bound DNA toward biological, physical, and chemical agents / G. Han, C.T. Martin, V.M. Rotello // Chemical biology and drug design. – 2006. – Vol. 67, № 1. – P. 78–82.
31. Huang, S.H. Gold nanoparticle-based immunochromatographic test for identification of *Staphylococcus aureus* from clinical specimens / S.H. Huang // Clinica chimica acta. – 2006. – Vol. 373, № 1–2. – P. 139–143.
32. In vitro structural and functional evaluation of gold nanoparticles conjugated antibiotics / B. Saha [et al.] // Nanoscale research letters. – 2007. – Vol. 2, № 12. – P. 614–622.
33. Inhibition of DNA transcription using cationic mixed monolayer protected gold clusters / C.M. McIntosh [et al.] // Journal of the American chemical society. – 2001. – Vol. 123, № 31. – P. 7626–7629.
34. Interaction of colloidal gold nanoparticles with human blood: effects on particle size and analysis of plasma protein binding profiles / M.A. Dobrovolskaia [et al.] // Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine. – 2009. – Vol. 5, № 2. – P. 106–117.
35. Interaction of gold nanoparticles with bovine serum albumin / V.I. Krasovskii [et al.] // Bulletin of the Lebedev physics institute. – 2007. – Vol. 34, № 11. – P. 321–324.
36. Laser induced explosion of gold nanoparticles: potential role for nanophotothermal therapy of cancer / R.R. Letfullin [et al.] // Nanomedicine. – 2006. – Vol. 1, № 4. – P. 473–480.
37. Lee, J.S. Colorimetric detection of mercuric ion (Hg²⁺) in aqueous media using DNA functionalized GNPs / J.S. Lee, M.S. Han, C.A. Mirkin // Angewandte chemie international edition. – 2007. – Vol. 46, № 22. – P. 4093–4096.
38. Light-regulated release of DNA and its delivery to nuclei by means of photolabile gold nanoparticles / G. Han [et al.] // Angewandte chemie international edition. – 2006. – Vol. 45, № 19. – P. 3165–3169.

39. Mellman, I. Acidification of the endocytic and exocytic pathways / I. Mellman, R. Fuchs, A. Helenius // *Annual review of biochemistry*. – 1986. – Vol. 55. – P. 663–700.
40. Merisko-Liversidge, E.M. Drug nanoparticles: formulating poorly water-soluble compounds / E.M. Merisko-Liversidge, G.G. Liversidge // *Toxicologic pathology*. – 2008. – Vol. 36, № 1. – P. 43–48.
41. Miller, A.D. Human gene-therapy comes of age / A.D. Miller // *Nature*. – 1992. – Vol. 357, № 6378. – P. 455–460.
42. Mocellin, S. Nitric oxide, a double edged sword in cancer biology: searching for therapeutic opportunities / S. Mocellin, V. Bronte, D. Nitti // *Medicinal research reviews*. – 2007. – Vol. 27, №3. – P. 317–352.
43. Moghimi, S.M. Nanomedicine: current status and future prospects / S.M. Moghimi, A.C. Hunter, J.C. Murray // *The FASEB journal*. – 2005. – Vol. 19, № 3. – P. 311–330.
44. Nehl, C.L. Optical properties of star-shaped gold nanoparticles / C.L. Nehl, H. Liao, J.H. Hafner // *Nano letters*. – 2006. – Vol. 6, № 4. – P. 683–688.
45. On the enhanced antibacterial activity of antibiotics mixed with gold nanoparticles / G.L. Burygin [et al.] // *Nanoscale research letters*. – 2009. – Vol. 4, № 8. – P. 794–801.
46. pH-responsive carrier system based on carboxylic acid modified mesoporous silica and polyelectrolyte for drug delivery / Q. Yang [et al.] // *Chemistry of materials*. – 2005. – Vol. 17, № 24. – P. 5999–6003.
47. Polizzi, M.A. Water-soluble nitric oxide-releasing gold nanoparticles / M.A. Polizzi, N.A. Stasko, M.H. Schoenfish // *Langmuir*. – 2007. – Vol. 23, № 9. – P. 4938–4943.
48. Presenting vancomycin on nanoparticles to enhance antimicrobial activities / H. Gu [et al.] // *Nano letters*. – 2003. – Vol. 3, №9. – P. 1261–1263.
49. Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumours: lessons learned / R.J. Bleicher [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2003. – Vol. 10, №1. – P. 52–58.
50. Rapid and efficient identification of bacteria using gold-nanoparticle-poly(para-phenyleneethynylene) constructs / R.L. Phillips [et al.] // *Angewandte chemie international edition*. – 2008. – Vol. 47, № 14. – P. 2590–2594.
51. Reisner, B.S. Times to detection of bacteria and yeasts in BACTEC 9240 blood culture bottles / B.S. Reisner, G.L. Woods // *Journal of clinical microbiology*. – 1999. – Vol. 37, № 6. – P. 2024–2026.
52. Rosemary, M.J. Investigations of the antibacterial properties of ciprofloxacin@SiO₂ / M.J. Rosemary, I. MacLaren, T. Pradeep // *Langmuir*. – 2006. – Vol. 22, № 24. – P. 10125–10129.
53. Salata, O.V. Applications of nanoparticles in biology and medicine / O.V. Salata // *Journal of nanobiotechnology*. – 2004. – Vol. 2. – P. 3–9.
54. Selective release of multiple DNA oligonucleotides from gold nanorods / A. Wijaya [et al.] // *ACS nano*. – 2009. – Vol. 3, № 1. – P. 80–86.
55. Selvaraj, V. Analytical detection and biological assay of antileukemic drug 5-fluorouracil using gold nanoparticles as probe / V. Selvaraj, M. Alagar // *International journal of pharmaceutics*. – 2007. – Vol. 337, № 1–2. – P. 275–281.
56. Significant long-term survival after radiofrequency ablation of unrespectable hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis / C.P. Raut [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2005. – Vol. 12, № 8. – P. 616–628.
57. Tamoxifenpoly(ethylene glycol)-thiol gold nanoparticle conjugates: enhanced potency and selective delivery for breast cancer treatment / E.C. Dreaden [et al.] // *Bioconjugate chemistry*. – 2009. – Vol. 20, № 12. – P. 2247–2253.
58. Targeted photo thermal ablation of murine melanomas with melanocyte-stimulating hormone analog-conjugated hollow gold nanospheres / W. Lu [et al.] // *Clinical cancer research*. – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 876–886.
59. The Escherichia coli O157:H7 DNA detection on a gold nanoparticle-enhanced piezoelectric biosensor / L. Wang [et al.] // *Chinese science bulletin*. – 2008. – Vol. 53, № 8. – P. 1175–1184.
60. Thomas, M. Non-viral gene therapy: polycation-mediated DNA delivery / M. Thomas, A.M. Klibanov // *Applied microbiology and biotechnology*. – 2003. – Vol. 62, № 1. – P. 27–34.
61. Tunable reactivation of nanoparticle-inhibited beta-galactosidase by glutathione at intracellular concentrations / A. Verma [et al.] // *Journal of the American chemical society*. – 2004. – Vol. 126, № 43. – P. 13987–13991.
62. Weishaupt, K.R. Identification of singlet oxygen as cytotoxic agent in photo-inactivation of a murine tumor / K.R. Weishaupt, C.J. Gomer, T.J. Dougherty // *Cancer research*. – 1976. – Vol. 36, № 7. – P. 2326–2329.
63. Wiwanitkit, V. Effect of gold nanoparticles on spermatozoa: the first world report / V. Wiwanitkit, A. Sereemasun, R. Rojanathanes // *Fertility and sterility*. – 2009. – Vol. 91, № 1. – P. e7–e8.
64. Yeh, P. Advances in adenoviral vectors: from genetic engineering to their biology / P. Yeh, M. Perricaudet // *The FASEB journal*. – 1997. – Vol. 11, № 8. – P. 615–623.

Поступила 27.12.2010