
НАНОБИОМЕДИЦИНА
И НАНОФАРМАЦЕВТИКА

УДК 616.9:691.77:615.37

НАНОЧАСТИЦЫ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ:
СВОЙСТВА, ПОЛУЧЕНИЕ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ПРИМЕНЕНИЕ

© 2020 г. Е. Г. Мацакова^{1,*}, Д. И. Симакова¹

¹ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

*E-mail: emat1133@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.04.2020 г.

После доработки 22.04.2020 г.

Принята к публикации 18.05.2020 г.

Возникновение новых инфекционных заболеваний и быстрое развитие лекарственной устойчивости у патогенных бактерий и грибов являются серьезной проблемой современной медицины, поэтому актуальным является вопрос разработки новых методов противодействия и выявления среди природных и неорганических веществ противомикробных средств, создание диагностических, профилактических и лекарственных препаратов. В работе рассмотрены наночастицы золота, оксида магния, оксида меди, оксида алюминия и оксида цинка, зарекомендовавшие себя как потенциальные антибактериальные и противогрибковые агенты, а также методы их получения, физико-химические свойства, механизмы действия и применение. Приведены примеры токсичности наночастиц на ряд микроорганизмов: *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. Перспективным направлением является использование данных наночастиц в качестве противоопухолевых агентов, противогрибковых средств, антимикробных препаратов против патогенных и устойчивых к воздействию лекарств микробов.

DOI: 10.1134/S1992722320020156

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время благодаря достижениям в области наноматериалов и нанотехнологий все более широкое применение получают наноразмерные неорганические и органические частицы [1]. Наночастицы (НЧ) характеризуются размером от 1 до 100 нм, обладают уникальными физико-химическими, оптическими и биологическими свойствами, которыми можно оперировать для достижения требуемых характеристик. Поскольку некоторые биологические процессы происходят на наноуровне, НЧ успешно используются в различных областях медицины [2], а также при лечении ряда заболеваний: доброкачественных и злокачественных опухолей [3, 4], желчного пузыря и желчевыводящей системы [5], протезировании суставов [6], стоматологии [7], ортопедической реконструкции отдельных органов и тканей [8, 9], пластической хирургии [10, 11], патологических заболеваний [8], кардиологии [12, 13] и т.д. Наночастицы применяются для направленной доставки лекарственных средств, визуализации (например, рентген и МРТ), зондирования и искусственных имплантатов. Другим перспективным направлением является их использование в качестве противоопухолевых агентов, антимикробных средств против патогенных

и устойчивых к воздействию лекарств микробов. В настоящее время металлические НЧ интенсивно изучаются в качестве потенциальных противомикробных препаратов. Кроме того, созданные на основе металлических НЧ полимерные композиты демонстрируют высокую антимикробную активность.

Несмотря на повышение уровня знаний о микробном патогенезе и применение современных терапевтических средств, заболеваемость и смертность, связанные с микробными инфекциями, по-прежнему остаются на высоком уровне [14]. Актуальным является вопрос разработки новых методов противодействия и выявления среди органических и неорганических веществ противомикробных средств, создание на основе НЧ диагностических, профилактических и лекарственных препаратов.

Свойства НЧ в большой степени зависят от их размера. С уменьшением размера частиц процент атомов на поверхности увеличивается по отношению к общему числу атомов в объеме материала. Это может привести к неожиданному свойству, которые частично обусловлены доминированием поверхностных свойств материала над объемными. В этом масштабе отношение поверхности к объему частиц увеличивается, а их энергетические

уровни становятся дискретными, что обуславливает уникальные оптические, электрические, магнитные и механические свойства наноматериалов [15].

Антимикробная активность НЧ зависит от площади поверхности контакта с микроорганизмами: по мере уменьшения размера частиц увеличивается площадь контакта с патогенным агентом, что приводит к усилению антимикробного действия [16].

Размер НЧ сравним с размером большинства биологических молекул и структур, что позволяет их применять в биомедицинских исследованиях. Способность НЧ металлов и их сплавов выступать в качестве противоопухолевых и антибактериальных агентов обусловлена возможностью вступать в реакции с образованием свободных радикалов, разрушающих клеточные элементы [17]. При использовании в биомедицине важным фактором является биосовместимость, т.е. способность встраиваться в организм, не вызывая побочных клинических проявлений и индуцировать клеточный или тканевой ответ, необходимый для достижения нужного терапевтического эффекта [18].

Рассмотрим некоторые виды металлических наночастиц, способы их получения, применения, в частности в качестве потенциальных противомикробных средств, а также возможный механизм их подавляющего действия.

НАНОЧАСТИЦЫ ЗОЛОТА

В настоящее время перспективным является использование золотых частиц в диагностике и лечении злокачественных опухолей, поиске различных методов лечения раковых образований, а также их применение в качестве антибактериальных и противогрибковых агентов.

В результате изучения свойств наночастиц золота (НЧ Au) была установлена их нецитотоксичность, неиммуногенность и биосовместимость, что дало возможность их использования в медицине, иммунологии, биотехнологии. Частицы золота и его производные применяются в качестве биосенсоров и биочипов. В связи с этим открывается широкий спектр применения НЧ Au в диагностике и лечении раковых образований (основное и перспективное направление), в пластической хирургии (для стимуляции выработки коллагена), для лечения ревматоидного артрита — ауротерапия (один из самых активных методов лечения данного заболевания) [19] и т.д.

НЧ Au получают двумя методами: дисперсионным и конденсационным. Первый основан на разрушении металлического золота с помощью электрического тока. Данный метод имеет недостатки: в результате получения постоянного тока

образуются золи, разные по размеру НЧ, поэтому чаще всего используют второй метод — конденсационный. В его основе лежит образование НЧ из различных галогенпроизводных золота с использованием химических восстановителей или/и облучения (ультразвук, ультрафиолет или лазерный радиолиз) [20]. В качестве восстановителей, как правило, используют гидрохинон, аскорбиновую кислоту, формальдегид, цитрат натрия, а в качестве исходного компонента — золотохлористоводородную кислоту, в результате образуются НЧ размером 8–120 нм.

Нетоксичность НЧ Au экспериментально доказана *in vivo* на мышах путем введения частиц в соотношении 2.7 г на 1 кг веса животного [21]. Это дает возможность использовать нанокапсулы в лечении раковых образований. Одним из способов лечения является введение НЧ в опухолевую ткань, после чего происходит ее облучение ИК-лучами с последующим термическим нагревом клеток, вследствие чего они погибают. Данный метод был проверен *in vitro* на культуре клеток HeLa облучением Nd:YAG-лазером с длиной волны 1064 нм в течение 2 мин, в результате чего погибло 100% раковых клеток. Стоит отметить, что способность НЧ улавливать определенную длину волны зависит от их геометрической формы, например НЧ Au сферической формы способны улавливать длину волны 520 нм, что является невозможным для исследований *in vivo*, так как такая длина волны не проходит через биологическую ткань [21].

Установлена антибактериальная активность лекарственных средств на основе золота, которая повышается при введении антибиотиков [22]. Методами диффузии в агаризованную среду, подсчета КОЕ и турбидиметрии исследовано бактерицидное действие аминогликозидных антибиотиков (гентамицина и канамицина) и их смесей с НЧ Au размером 15 нм на культуры бактерий. Так, при покрытии ванкомицина наночастицами антибактериальная активность антибиотика против ванкомицинрезистентного энтерококка заметно возрастает [23]. Покрытие аминогликозидного антибиотика наночастицами золота способствует антибактериальному действию на ряд грамположительных и грамотрицательных бактерий [24, 25]. Наночастицы золота могут быть объединены с фотосенсибилизаторами для фотодинамической антимикробной химиотерапии. Золотые наностержни, сопряженные с фотосенсибилизаторами, могут вызывать гибель метициллинрезистентного золотистого стафилококка при фотодинамической антимикробной химиотерапии и фототермическом излучении ближней ИК-области [26, 27].

НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА МАГНИЯ

Наночастицы оксида магния (**НЧ MgO**) имеют широкий спектр применения в различных областях, в частности в фармакологии в качестве антимикробного агента, в медицине — в системе доставки лекарств [28].

Наночастицы MgO обладают большой площадью поверхности и необычной кристаллической морфологией, имея многочисленные края и углы. Подобное строение повышает реакционную способность поверхности частиц [29].

Существует множество способов синтеза НЧ MgO: осаждение, сольвотермический метод, электрохимическое осаждение, сонохимическое ультразвуковое, электронное прядение, сжигание и т.д. Для применения в биотехнологических исследованиях НЧ получают методом аэрогелирования. Полученные частицы квадратной и многогранной формы размером около 4 нм имеют пористую структуру со значительным объемом пор [29]. Интересным свойством таких НЧ является способность адсорбировать и удерживать в течение длительного времени (порядка нескольких месяцев) значительное количество элементарного хлора и брома [30]. Конфокальная микроскопия показала, что в водной суспензии, имея противоположные заряды, бактерии и НЧ притягиваются, образуя агрегаты, состоящие как из НЧ, так и из бактерий. В результате их взаимодействия с амидными структурами мембранных белков нарушается клеточная мембрана, что приводит к гибели клеток. Это происходит под действием как сухих порошков НЧ, так и водных суспензий, а присутствие галогенов, которые обладают комплексом нужных свойств, лишь усиливает биоцидные свойства НЧ MgO. К данному выводу пришли исследователи Канзасского университета, подкрепив результаты испытаний с помощью атомно-силового микроскопа и просвечивающего электронного микроскопа. НЧ MgO демонстрируют биоцидное действие в отношении некоторых вегетативных грамположительных и грамотрицательных бактерий и спор [31]. Бактериологические исследования показали высокую активность в отношении *Escherichia coli*, *Bacillus megaterium* и *Bacillus subtilis* [31]. Согласно результатам теста как *E. coli*, так и *B. megaterium* на 100% подвержены токсичности наночастиц в первые 20 мин эксперимента. *B. subtilis* показал следующую активность: без присутствия галогенов менее восприимчивы к действию НЧ MgO, она колебалась от 36% (20 мин) до 48% (60 мин), а в присутствии галогенов в порах НЧ значительно повышалась от 61% (20 мин) до 98% (60 мин) [31]. Обнаружено также, что НЧ MgO обладают сильными дезинфицирующими свойствами [32].

НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА МЕДИ

Благодаря уникальным химическим и физическим особенностям наночастицы оксида меди (**НЧ CuO**) находят применение в катализе, оптических, сенсорных и электронных устройствах [33–35]. Медь обладает бактерицидными и антимикробными свойствами, а также является биосовместимым элементом с живыми организмами, что позволяет использовать материалы на ее основе в медицине [36–38]. Наночастицы CuO называют перспективными кандидатами на роль новых антибиотиков [39].

На данный момент известно множество способов получения металлических частиц меди: лазерная абляция, пиролиз, радиолиз, анодное окисление в деионизованной среде и т.д. Одним из самых распространенных методов получения в связи со своей дешевой и простой является осаждение гидроксидов из их солей с последующим восстановлением до оксидов [39].

Наночастицы CuO продемонстрировали эффективность при уничтожении ряда бактериальных патогенов, имеющих место при внутрибольничных инфекциях. Обнаружено, что для достижения положительного бактерицидного эффекта важна не только высокая концентрация НЧ CuO, но и срок хранения [17, 39]. Свежеприготовленные НЧ CuO проявляют максимальный токсический эффект на бактерии по сравнению с суспензиями, выдержанными сутки.

В [40] при изучении действия НЧ CuO на десять полиантибиотикорезистентных штаммов *Ps. aeruginosa*, выделенных от больных с гнойными осложнениями, было установлено, что концентрация НЧ CuO 10 мг/мл подавляет рост бактерий на 91–97% (в течение 60–180 мин), при том что концентрация 1 мг/мл — от 54 до 61% и 0.1 мг/мл — от 30 до 63%. Более того, антибактериальный эффект наблюдается только у свежеприготовленных НЧ CuO. Было высказано предположение, что уменьшение количества отрицательно заряженных пептидогликанов делает грамотрицательные бактерии, такие как синегнойная палочка и *Proteus spp.*, менее восприимчивым к положительно заряженным противомикробным препаратам. Исследования *in vitro* показали, что НЧ CuO обладают высокой противомикробной активностью в отношении *B. subtilis*, что может быть связано с большим избытком амино- и карбоксильных групп на поверхности клеток бактерий и гидрофобностью НЧ по отношению к этим группам. Противомикробная активность НЧ CuO разного размера (от 6 до 100 нм) в отношении таких бактерий, как *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *P. aeruginosa* и *Yersinia pestis* продемонстрирована в [40]. Ионы меди могут взаимо-

действовать с молекулами ДНК и интеркалировать с цепями нуклеиновых кислот, а также нарушать биохимические процессы, находясь внутри бактериальных клеток [41]. Однако при большом количестве проведенных исследований точный механизм, вызывающий бактерицидное действие НЧ меди, до конца не изучен.

Уникальным свойством НЧ CuO является их ранозаживляющее действие. В связи с тем, что дефицит меди в клетке способствует ингибированию процесса регенерации тканей, использование мазей, в составе которых содержалась медь, способствовало процессу стимулирования синтеза коллагена фибробластами [42].

НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ

Наночастицы оксида алюминия (НЧ Al_2O_3) широко применяются в качестве катализаторов во многих реакциях органического синтеза, в роли антимикробных агентов, материалах медицинской направленности и т.д. Разработка новых и усовершенствование существующих НЧ Al_2O_3 являются актуальными задачами в области биоинженерии, так как данные НЧ обладают антибактериальными свойствами.

Наночастицы Al_2O_3 получают методом термического разложения гидроксида. Гидроксид алюминия синтезируют химическим осаждением из раствора солей – нитратов, сульфатов. В качестве осадителя используют гидроксид натрия [43].

При исследовании *in vitro* показано, что НЧ Al_2O_3 ингибируют рост *E. coli* [44]. Данный эффект достигался в широком диапазоне концентраций НЧ: от 10 до 1000 мкг/мл. При помощи фурье-спектроскопии были выявлены различия в структуре между обработанными и необработанными наночастицами клетками. Наночастицы Al_2O_3 демонстрировали умеренное рост-ингибирующее действие только при очень высоких концентрациях. Это связано с взаимодействием поверхностных зарядов между частицами и клетками.

Наночастицы оксида алюминия имеют положительный заряд на поверхности при почти нейтральном pH. Электростатическое взаимодействие между отрицательно заряженными клетками *E. coli* и частицами приводит к адгезии НЧ на поверхности бактерий. Адгезия увеличивается с увеличением концентрации частиц в суспензии. Электростатическое взаимодействие между бактериями и поверхностью частицы наряду с гидрофобным взаимодействием может способствовать адгезии бактерий на частицах [45].

Антимикробное действие оксидов металлов сводится к образованию активных форм кислорода, которые вызывают разрушение клеточной стенки и последующую гибель клеток [41]. Но НЧ

Al_2O_3 могут выступать в качестве ловушки для свободных радикалов. Эти НЧ могут спасти клетки от гибели, обусловленной оксидативным стрессом, что, как представляется, зависит от структуры частицы, но не зависит от его размера в диапазоне 6–1000 нм [46].

НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА ЦИНКА

Наночастицы оксида цинка (НЧ ZnO) представляют большой интерес для использования в различных областях науки, техники, медицины. Доказано, что НЧ ZnO являются противогрибковыми и антибактериальными агентами [47–49].

В настоящее время компания “Sigma-Aldrich” (США) осуществляет продажу НЧ ZnO (CAS Number: 1314-13-2), что делает их доступными для использования в научно-исследовательских работах. В лаборатории частицы можно получить осаждением из раствора солей с последующим прокаливанием, центрифугированием, промыванием и сушкой. Формирование НЧ ZnO возможно с помощью электрического разряда в воде.

Антибактериальная активность НЧ ZnO была изучена в отношении бактерий *B. subtilis*, *E. coli* и *Pseudomonas fluorescens* [48]. Установлено, что наночастицы ZnO (размером около 70 нм) концентрацией от 3 до 12 ммоль/л⁻¹ вызывали 100%-ную смертность исследуемых бактерий (при 20 мг/л), при этом при увеличении концентрации повышалось ингибирующее действие на рост *E. coli* [49]. Существуют исследования, подтверждающие высокую антимикробную активность НЧ ZnO в отношении таких микроорганизмов, как *Salmonella typhimurium* и *S. aureus* [50]. Поэтому НЧ ZnO потенциально могут быть использованы в качестве эффективного бактерицидного средства.

В [50] сравнивали токсичность в отношении бактерий *E. coli* M-17 наночастиц оксидов цинка и меди. Было установлено, что наибольшей антибактериальной способностью обладают НЧ ZnO, при этом для водных растворов наибольшую степень активности показали частицы размером 20 нм, а для физиологических растворов – 100 нм. Также было установлено, что противомикробные свойства обратно пропорционально зависят от размера наночастиц – они увеличиваются с уменьшением размера поверхности частиц.

Предложено несколько механизмов для объяснения антибактериальной активности НЧ ZnO. Образование пероксида водорода с поверхности ZnO рассматривается как возможная причина подавления роста бактерий [51]. Отмечено, что с уменьшением размера частиц число молекул оксида цинка на единицу объема суспензии увеличивается, что приводит к увеличению площади поверхности и, следовательно, к увеличению ко-

личества пероксида водорода. Другой возможный механизм антибактериальной активности ZnO подразумевает высвобождение ионов Zn_2^+ , которые могут повреждать клеточную мембрану и взаимодействовать с внутренним содержимым клетки [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день расширяются спектр материалов и методов создания наночастиц, область и возможность их применения в различных сферах науки и медицины. Анализируя литературу о наночастицах, можно сделать вывод о перспективности использования их в профилактических целях в качестве противомикробных агентов, в лечении онкологических заболеваний, для создания материалов биологической и медицинской направленности и др.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gajjar P., Pettee B., Britt D.W. et al. // J. Biol. Eng. 2009. V. 3. P. 9. <https://doi.org/10.1186/1754-1611-3-9>
2. Parak W.J., Gerion D., Pellegrino T. et al. // Nanotechnology. 2003. V. 14. № 7. P. 15. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/14/7/201>
3. Ващенко Л.Н., Дашкова И.Р., Кечеджиева Э.Э., Бабиева С.М. // Современная онкология. 2015. Т. 17. № 4. С. 45.
4. Сычов М.Д., Киселев И.Л., Дронов С.П. и др. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2015. Т. 8. № 1. С. 82.
5. Волевач Л., Турьянов А. // Врач. 2005. № 4. С. 70.
6. Карякин Н.Н., Малышев Е.Е., Горбатов Р.О., Ротич Д.К. // Травматология и ортопедия России. 2017. Т. 23. № 3. С. 110. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2017-23-3-110-118>
7. Козлова М.В., Панин А.М., Мкртумян А.М. // Клиническая геронтология. 2008. Т. 14. № 2. С. 30.
8. Акаева Т.В., Кудаева Л.М., Миненко И.А., Мхитарян К.Н. // Вестник восстановительной медицины. 2010. Т. 36. № 2. С. 35.
9. Завадовская В.Д., Попов В.П., Григорьев Е.Г. и др. // Гений ортопедии. 2011. № 1. С. 79.
10. Ганьшин И.Б. // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2006. № 5. С. 14.
11. Ишмурзин П.В. Дис. “Изменение эстетических параметров лица у пациентов с трансверзальными аномалиями окклюзии” ... канд. мед. наук. Пермь. 2005.
12. Мамчур С.Е., Оферкин А.И., Петш А.И. и др. // Вестник аритмологии. 2010. № 61. С. 11.
13. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Кузьмина Ю.В., Силина Е.В. // Consilium medicum. 2010. Т. 12. № 9. С. 35.
14. Kolar M., Urbanek K., Latal T. // Int. J. Antimicrob. Agents. 2001. V. 17. № 5. P. 357. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(01\)00317-x](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(01)00317-x)
15. Новиков Л.С., Воронина Е.Н. Перспективы применения наноматериалов в космической технике. М.: Университетская книга, 2008. 188.
16. Дмитриевская А.А. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017. Т. 7. № 6. С. 876.
17. Бабушкина И.В., Коршунов Г.В., Пучиньян Д.М., Бородулин В.Б. // Вестник РУДН. Сер. Медицина. 2008. № 7. С. 87.
18. Samia A.C., Dayal S., Burda C. // Photochem. Photobiol. 2006. V. 82. № 3. P. 617. <https://doi.org/10.1562/2005-05-11-IR-525>
19. Мосин О.В. <http://www.nanonewsnet.ru/blog/nikst/fiziologicheskoe-vozddeistvie-nanochastits-zolota-na-organizm-cheloveka>. 2008.
20. Daniel M.C., Astruc D. // Chem. Rev. 2004. V. 104. № 1. P. 293. <https://doi.org/10.1021/cr030698+>
21. http://lifebio.wiki/наночастицы_золота. 2015.
22. Burygin G.L., Khlebtsov B.N., Shantrokha A.N. et al. // Nanoscale Res. Lett. 2009. V. 4. № 8. P. 794. <https://doi.org/10.1007/s11671-009-9316-8>
23. Gu H., Ho P.L., Tong E. et al. // Nano Lett. 2003. V. 3. № 9. P. 1261. <https://doi.org/10.1021/nl034396z>
24. Grace N.A., Pandian K. // Eng. Asp. 2007. V. 297. № 1–3. P. 63. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2006.10.024>
25. Saha B., Bhattacharya J., Mukherjee A. et al. // Nanoscale Res. Lett. 2007. V. 2. № 12. P. 614. <https://doi.org/10.1007/s11671-007-9104-2>
26. Kuo W.S., Chang C.N., Chang Y.T., Yeh C.S. // Chem. Commun. (Camb). 2009. V. 32. P. 4853. <https://doi.org/10.1039/b907274h>
27. Pissuwan D., Cortie C.H., Valenzuela S.M., Cortie M.B. // Trends Biotechnol. 2009. V. 28. № 4. P. 207. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2009.12.004>
28. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Степанков М.С., Игнатова А.М. // Экология человека. 2019. № 2. С. 39. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-2-39-44>
29. Klabunde K.J., Stark J., Koper O. et al. // J. Phys. Chem. 1996. V. 100. № 30. P. 12142. DOI: 12142-12153. <https://doi.org/10.1021/jp960224x>
30. Huang L., Li D.-Q., Lin Y.-J. et al. // J. Inorg. Biochem. 2005. V. 99. № 5. P. 986. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.12.022>
31. Richards R., Li W., Decker S. et al. // J. Am. Chem. Soc. 2000. V. 122. № 20. P. 4921. <https://doi.org/10.1021/ja994383g>
32. Chattopadhyay D.P., Patel B.H. // Int. J. Pure Appl. Sci. Technol. 2012. V. 9. № 1. P. 1.
33. Yang G., Zhang Z., Zhang S. et al. // Mater. Res. Bull. 2013. V. 48. № 4. P. 1716. <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2013.01.025>
34. Zhu H., Zhang C., Yin, Y. // Nanotechnol. 2005. V. 16. № 12. P. 3079. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/16/12/059>
35. Wang Y., Chen P., Liu M. // Nanotechnol. 2006. V. 17. № 24. P. 6000. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/17/24/016>

36. *Studer A.M., Limbach L.K., Van Duc L. et al.* // *Toxicol. Lett.* 2010. V. 197. № 3. P. 169.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.05.012>
37. *Chatterjee A.K., Sarkar R.K., Chattopadhyay A.P. et al.* // *Nanotechnology.* 2012. V. 23. P. 1.
<https://doi.org/10.1088/0957-4484/23/8/085103>
38. *Ramyadevi J., Jeyasubramanian K., Marikani A. et al.* // *Mater. Lett.* 2012. V. 71. P. 114.
<https://doi.org/10.1016/j.matlet.2011.12.055>
39. *Захарова О.В., Гусев А.А., Алтабаева Ю.В., Перова С.Ю.* // *Российские нанотехнологии.* 2018. Т. 13. № 3–4. С. 69.
40. *Козлов С.Н., Николаев В.Б., Марков Е.Ю. и др.* // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2013. № 2. С. 3.
41. *Ruparelia J.P., Chatterjee A.K., Duttagupta S.P., Mukherji S.* // *Acta Biomater.* 2008. V. 4. № 3. P. 707.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2007.11.006>
42. *Ипполитов Ю.А., Борисова Э.Г., Панкова С.Н. и др.* // *Фундаментальные исследования.* 2011. № 9. С. 408.
43. *Кузма-Кичта Ю.А., Иванов Н.С., Киселев Д.С., Лавриков А.В.* Способ получения наночастиц оксида алюминия // *Свидетельство о государственной регистрации ПрЭВМ, рег. № 2017140229 от 20.11.2017.* М.: Роспатент, 2017.
44. *Sadiq M., Chowdhury B., Chandrasekaran N., Mukherjee A.* // *Nanomedicine.* 2009. V. 5. № 3. P. 282.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.01.002>
45. *Li B., Logan B.E.* // *Colloids Surf. B.* 2004. V. 36. № 2. P. 81.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2004.05.006>
46. *Mohammad G., Mishra V.K., Pandey H.P.* // *Digest J. Nanomater. Biostruct.* 2008. V. 3. № 4. P. 159.
47. *Jiang W., Mashayekhi H., Xing B.* // *Environ. Pollut.* 2009. V. 157. № 5. P. 1619.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2008.12.025>
48. *Zhang L.L., Jiang Y.H., Ding Y.L. et al.* // *J. Nanopart. Res.* 2007. V. 9. P. 479.
<https://doi.org/10.1007/s11051-006-9150-1>
49. *Liu Y., He L., Mustapha A. et al.* // *J. Appl. Microbiol.* 2009. V. 107. № 4. P. 1193.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04303.x>
50. *Дмитриевская А.А.* // *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2017. № 7. С. 876.
51. *Yamatoto O.* // *Int. J. Inorg. Mater.* 2001. V. 3. № 7. P. 643.
[https://doi.org/10.1016/S1466-6049\(01\)00197-0](https://doi.org/10.1016/S1466-6049(01)00197-0)
52. *Brayner R., Ferrari-Iliou R., Brivois N. et al.* // *Nano Lett.* 2006. V. 6. № 4. P. 866.
<https://doi.org/10.1021/nl052326h>