

Наноразмерные вещества и наночастицы: биологические свойства и анализ потенциальных возможностей применения

Джаванаев Тимур Кемелбекович

*Кыргызский государственный педагогический институт им. И. Арабаева
соискатель*

Аннотация

Сейчас в связи с все более активным внедрением нанотехнологий в практическую деятельность многих отраслей хозяйства встала проблема определения безопасности наноматериалов для человека и окружающей среды. Через уникальные физико-химические и биологические свойства наноразмерных веществ возникла необходимость в разработке отдельного специального подхода к изучению их токсичности.

Ключевые слова: нанонаука, медьсодержащие наночастицы, наноматериалы, медь, лекарственные нанопрепараты, конъюгат наночастиц.

Nano-size and substances and nanoparticles: biological properties and analysis of potential application possibilities

Javanayev Timur Kemelbekovich

*Kyrgyz State Pedagogical Institute named after I. Arabayeva
applicant*

Abstract

Now, due to the increasingly active introduction of nanotechnology into the practical activities of many sectors of the economy, the problem of determining the safety of nanomaterials for humans and the environment has arisen. Through the unique physicochemical and biological properties of nanoscale substances, it became necessary to develop a separate special approach to the study of their toxicity.

Keywords: nanoscience, copper nanoparticles, nanomaterials, copper, medicinal nanodrugs, nanoparticle conjugate.

На сегодня стремительное развитие получили нанотехнологии - совокупность научных знаний, способов и средств направленного регулируемого синтеза из отдельных атомов и молекул различных веществ, материалов и изделий с линейным размером элементов структуры до 100 нм.

Не менее важное развитие получили исследования по нанотоксикологии. Данная новая отрасль нанонауки изучает токсикологические свойства наноматериалов и служит для определения, насколько составляют последние угрозу для окружающей среды и организма человека, и если да, то в какой степени.

При установлении безопасности наночастиц целесообразно проводить комплекс исследований *in vitro* и *in vivo*, которые бы учитывали специфические физико-химические и биологические свойства наноматериалов. В 2013 году в нашей стране внедрены методические рекомендации по оценке безопасности лекарственных нанопрепаратов, направленные на удовлетворение данных потребностей медицины.

Согласно современным подходам [4; 40 и др.] нанотоксикологии каждую субстанцию медьсодержащих наночастиц (МСНЧ) следует считать уникальной, исследовать с учетом собственного особого набора свойств. Нельзя рассматривать такие субстанции как взаимозаменяемые и свободно экстраполировать результаты экспериментов с одних наноматериалов на другие. Наночастицы меди, полученные с помощью различных методов синтеза и при разных условиях, имеют уникальные характеристики, которые отличаются по фармакологическим свойствам и профилям безопасности.

Материалы на наноуровне проявляют качественно новые характеристики, в частности, благодаря росту величины отношения площади свободной поверхности частиц к их объему, увеличению доли поверхностных атомов вещества, а, следовательно, повышению реакционной способности и биологической активности. Такие особенности наночастиц обусловили заинтересованность ученых в применении последних в медицине, так появилась новая отрасль - наномедицина.

На сегодняшний день научно подтверждены и успешно применяются нанотехнологии при лечении следующих заболеваний:

- опухолей доброкачественных и злокачественных [9; 36];
- желчного пузыря и желчевыводящей системы [10];
- протезировании суставов [17];
- стоматологии [20];
- ортопедической реконструкции отдельных органов и тканей [2; 14];
- пластической хирургии [11; 16];
- патологических заболеваний [2];
- кардиологии [26; 34] и т.д.

Одной из задач нанотехнологий в целом и наномедицины в частности на сегодня является разработка и внедрение в медицинскую практику новых лекарственных средств для лечения инфекций различной локализации и этиологии [12]. Перспективными представителями таких лекарств является наночастицы металлов [42]. При этом особый интерес вызывает медь, которая имеет ряд преимуществ, среди которых биосовместимость с организмом человека, выраженное противомикробное действие и представление в виде более дешевой альтернативы соединениям серебра, золота и титана, препараты с наночастицами которых находятся на стадии разработки.

Биосовместимость меди с организмом человека объясняется тем, что данный металл является составляющей многих жизненно важных ферментов [38]. Среди них церулоплазмин, который выполняет функции транспорта меди, высвобождение железа из клеток в кровь и играет роль сывороточного

антиоксиданта. Лизилоксидаза, в свою очередь, принимает участие в синтезе коллагена и эластина, что способствует образованию поперечных связей между цепями данных молекул. Медь входит в состав цитохрома-с-оксидазы - трансмембранного белкового комплекса, который является последним ферментом дыхательной цепи переноса электронов и играет важную роль в клеточном дыхании [37].

Еще одним купрумсодержащим ферментом является Cu / Zn-супероксиддисмутаза - мощный внутриклеточный антиоксидант, нейтрализует активные формы кислорода, необходимое соединение для поддержания жизнедеятельности всех клеток с кислородным метаболизмом. Медь также является составной частью тирозиназы, которая способствует превращению тирозина в диоксифенилаланин и в предшественник меланина - дофахинон; дофамин-β-гидроксилазы - фермент, который играет роль в процессе преобразования дофамина в норадреналин в надпочечниках; аминоксидаз - участник процесса окисления тирамина, гистидина и других соединений.

Стоимость субстанции наночастиц определяется, в частности, выходными составляющими и методом синтеза [41]. Соединения меди являются более дешевым сырьем по сравнению с серебром, золотом и титаном. По способам получения МСНЧ - сегодня известно много физических, физико-химических, биологических и химических методов синтеза. Первые представлены лазерной абляцией, радиолизом, пиролизом, электронно-лучевым испарением в вакууме, плазменной технологией испарения и конденсации [33]. Среди физико-химических методов - сонохимический, соноэлектрохимический и фотохимический синтез, золь-гель метод, анодное окисление в деионизированной воде [12]. Разработаны биологические методы, в которых МСНЧ образуются при участии ферментов и соединений-восстановителей из экстрактов растений или в условиях применения бактерий как «биореакторов» [31].

Наибольший интерес вызывают химические методы синтеза из-за простоты выполнения, возможность контроля и стандартизации процесса, минимальную потребность в оборудовании и невысокую стоимость оборудования и реагентов.

Общий принцип заключается в восстановлении солей меди (ацетат, карбонат основной, нитрат, сульфат, хлорид) с применением различных восстановителей (гидразин, этанол, этиленгликоль, натрия борогидрид, натрия гидроксид) и, в определенных случаях, стабилизаторов (желатин, лимонная кислота, линоленовая кислота, натрия цитрат, полианилин, поливинилпирролидон, твин-80, хитозан).

Л.К. Кривенко и соавт. [22] обобщили, что хром, как нуль-валентная, так и в виде оксидов и солей, обладает выраженной противомикробной активностью в отношении многих штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов и грибов.

Противомикробная активность НЧм разного размера (от 6 до 100 нм) в отношении таких бактерий, как *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus*

epidermidis, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и *Yersinia pestis*, продемонстрированная в работах С.Н. Козлова и соавт. [19].

А.И. Агапов и соавт. [1] показали, что НЧм размером 8 нм имеют выраженное противогрибковое действие в отношении *Alternaria alternata*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium solani* и *Penicillium chrysogenum*. Согласно результатам исследований О.В. Ершова и соавт. [13], НЧм в диапазоне размеров 35-80 нм способны подавлять размножение таких грибов, как *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* и *Candida albicans*.

Доказана [30] также антибактериальная активность МСНЧ клинических изолятов, выделенных от пациентов с инфекционными процессами различной локализации.

Ю.В. Назарочкиным и соавт. [27] установлена активность таких субстанций в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* и *Pantoea agglomerans* от больных хирургического профиля. Соответствующие возбудители характеризовались антибиотикорезистентностью.

Точный механизм противомикробного действия МСНЧ неизвестен, он может быть связан с увеличением проницаемости бактериальных мембран, формированием активных форм кислорода и / или высвобождением ионов металла с последующим окислительным повреждением клеточных структур, поступлением выявленных наночастицами ионов или же наночастиц в клетки и последующим нарушением продукции аденозинтрифосфата (АТФ) и репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

В эксперименте Е.Н. Князева и соавт. [18] оказалось, что НЧм вызвали деполяризацию клеточной мембраны *Escherichia coli* с последующей филаментацией клетки, а бактерицидное действие было обусловлено вызванным наночастицами меди образованием активных форм кислорода, что приводило к перекисному окислению липидов и окислению белков. В свою очередь, ионы Cu^{2+} , высвобожденные из наночастиц, играли основную роль в повреждении ДНК.

Таким образом, МСНЧ реализуют противомикробное действие одновременно по нескольким механизмам, что является их преимуществом, ведь появление резистентности микроорганизмов к таким субстанциям в данном случае маловероятно, поскольку для этого требуется одновременное возникновение многих мутаций в единой бактериальной или грибковой клетке.

Наночастицы меди также рассматриваются как потенциальные ранозаживляющие средства. Считается, что дефицит меди является одним из факторов ингибирования процесса регенерации тканей [15]. В опыте В.Б. Брига и соавт. [7] применение мазей различных размеров и химического состава способствовало быстрому заживлению экспериментальных ран, что авторы объясняли стимулированием образования коллагена фибробластами. Благодаря противомикробной активности наночастиц удалось предотвратить

развитие вторичной раневой инфекции. Раны заживали первичным натяжением.

Восстановительные свойства МСНЧ также были подтверждены на различных экспериментах на животных [25; 28; 29 и др.]. Лечение животных путем приложения смоченных водной дисперсией салфеток характеризовалось стремительным уменьшением площади раневой поверхности (полное заживление на 14 сутки) и отсутствием инфекционного агента (*Staphylococcus aureus*) при проведении бактериологического исследования выделений из раны уже на 5 сутки.

Перспективным направлением развития медицины является создание конъюгатов и композитов наночастиц металлов с антибиотиками [3]. Разработка таких субстанций позволит более эффективно преодолевать антибиотикорезистентность возбудителей инфекционных заболеваний благодаря расширению спектра активности, что важно при проведении начальной эмпирической терапии, одновременной реализации различных механизмов противомикробного действия, возможности достижения эффектов аддитивного или потенцированного синергизма.

Синтезированный конъюгат наночастиц золота с ванкомицином проявил противомикробную активность в отношении ванкомицин-резистентных энтерококков. Куракин Э.С. [23] показали эффективность подобной субстанции относительно *Escherichia coli* и ванкомицин-резистентного *Staphylococcus aureus*. В другом исследовании С.С. Байраковой и соавт. [5] продемонстрировано, что конъюгат наночастиц серебра с клиндамицином бактерицидно воздействует на метициллин-резистентные штаммы золотистого стафилококка и *Staphylococcus epidermidis*.

Представляется целесообразным изучение фармакологических свойств водных дисперсий конъюгатов наночастиц металлов с цефтриаксоном [39]. Данный антибиотик группы цефалоспоринов III поколения внесен в Примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ [32]. Среди преимуществ лекарственного средства - широкий спектр противомикробной активности, приемлемый профиль безопасности и фармакокинетики, эффективность и экономическая доступность при лечении инфекционных процессов различной локализации и этиологии, в частности, инфекций кровообращения, включая сепсис.

Синтезированные конъюгаты наночастиц серебра и золота с цефтриаксоном имели в 2-6 раз большую активность в отношении штамма *Escherichia coli* по сравнению с исходным антибиотиком [8]. Конъюгат наночастиц серебра с цефтриаксоном проявил противомикробное действие в отношении *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Salmonella typhi*, которое превышало таковое для исходных компонентов. В работе [24] продемонстрирован синергизм наночастиц Fe_3O_4 / C_{12} и цефтриаксона в отношении *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Данные по применению в медицине водных дисперсий конъюгатов НЧМЦ ограничены. Согласно проведенному исследованию Kamarli Z.P. и

соавт. [43] комплекса цефтриаксона с медью (исходное вещество - CuCl_2) характеризовался усиленным противомикробным действием в отношении *Staphylococcus aureus* и более широким спектром активности, чем исходный цефтриаксон, что подтверждалось гибелью *Candida spp.* и резистентного к антибиотикам штамма *Escherichia coli*.

Несмотря на определенный объем представления в литературе, на сегодня сведений о фармакологических свойствах МСНЧ недостаточно, в большинстве случаев информация предоставляется без учета данных по безопасности исследуемых наноматериалов. Целесообразным представляется проведение исследований по установлению фармакологических свойств и, в частности, противомикробной активности водных дисперсий НЧм и конъюгата НЧМЦ.

Библиографический список

1. Агапов А.И., Катунина Е.Е. Парамагнитные свойства и структура пелоидопрепаратов гуминовой природы // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010. Т. 12. № 1-8. С. 2007-2010.
2. Акаева Т.В., Кудяева Л.М., Миненко И.А., Мхитарян К.Н. Валидизация метода "вегетативный резонансный тест" при определении элементного обмена у пациентов с хронической патологией // Вестник восстановительной медицины. 2010. № 2 (36). С. 35-36.
3. Аминова А.Л., Зямилев И.Г., Ситдииков И.Х., Шарипов А.Б. Новые биорегуляторы в биотехнике размножения крупного рогатого скота // Ветеринария. 2006. № 1. С. 39-42.
4. Андрианова И.В., Ионова В.Г., Демина Е.Г., Шабалина А.А., Карабасова Я.А., Лютова Л.И., Поворинская Т.Э., Орехов А.Н. Использование алликора для нормализации систем фибринолиза и гемостаза у больных с хронической цереброваскулярной патологией // Клиническая медицина. 2001. Т. 79. № 11. С. 55-58.
5. Байракова С.С., Воропаева Е.А., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Караулов А.В., Кафарская Л.И., Несвижский Ю.В., Ефимов Б.А., Шкопоров А.Н., Гречишников О.Г., Леваков С.А., Метельская В.А., Афанасьев М.С., Егорова Е.А., Слободенюк В.В., Фандеев Е.В. Уровни экспрессии TLR-2 и TLR-4 как прогностический критерий излеченности при хламидиозе // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. № 4. С. 35-42.
6. Бокерия Л.А., Болдырев А.А., Мовсесян Р.Р., Алиханов С.А., Арзуманян Е.С., Нисневич Э.Д., Артюхина Т.В., Серов Р.А. Кардиопротекторный эффект гистидинсодержащих дипептидов при фармакохолодовой кардиоплегии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т. 145. № 3. С. 291-295.
7. Брин В.Б., Митциев А.К., Митциев К.Г. Способ коррекции гепатотоксического действия кадмия в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18. № 4. С. 209-210.
8. Воронцова З.А., Черкасова Ю.Б., Титова Л.А. Динамика

- гормонообразования периферических эндокринных желез после фракционированного У-облучения в диапазоне малых доз // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18. № 2. С. 45-46.
9. Ващенко Л.Н., Дашкова И.Р., Кечеджиева Э.Э., Бабиева С.М. Возможности комбинированной аутодермопластики в лечении больных злокачественными новообразованиями кожи конечностей (клиническое наблюдение) // Современная онкология. 2015. Т. 17. № 4. С. 45-50.
 10. Волевач Л., Турьянов А. Эффективность дюспаталина при заболеваниях желчного пузыря и желчевыводящей системы // Врач. 2005. № 4. С. 70-71.
 11. Ганьшин И.Б. Липоэлектромоделирование с помощью аппарата вакуумной липоаспирации // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2006. № 5. С. 14-18.
 12. Дедов А.В. Клинико-патогенетическое значение антигенов hla и бета-2-микроглобулина при хронических диффузных заболеваниях печени вирусной этиологии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Астрахань, 1995.
 13. Ершов О.В., Липин К.В., Еремкин А.В., Насакин О.Е., Шевердов В.П., Федоров П.И., Тафеенко В.А. Трехкомпонентный домино-синтез 6-гидрокси-2-хлор-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3,4,4-трикарбонитрилов // Журнал органической химии. 2017. Т. 53. № 2. С. 223-228.
 14. Завадовская В.Д., Попов В.П., Григорьев Е.Г., Карлов А.В., Хлусов И.А. Ультразвуковое исследование в оценке результатов лечения переломов при использовании на костного металлоостеосинтеза конструкциями с биоактивным покрытием // Гений ортопедии. 2011. № 1. С. 79-85.
 15. Ипполитов Ю.А., Борисова Э.Г., Панкова С.Н., Шелковникова С.Г., Моисеева Н.С. Роль светоиндуцированной флюоресценции и электрометрии в оценочной характеристике и реминерализирующей терапии твердых тканей зуба // Фундаментальные исследования. 2011. № 9-3. С. 408-410.
 16. Ишмурзин П.В. Изменение эстетических параметров лица у пациентов с трансверзальными аномалиями окклюзии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Пермь, 2005
 17. Карякин Н.Н., Малышев Е.Е., Горбатов Р.О., Ротич Д.К. Эндопротезирование коленного сустава с применением индивидуальных направителей, созданных с помощью технологий 3Дпечати // Травматология и ортопедия России. 2017. Т. 23. № 3. С. 110-118.
 18. Князев Е.Н., Петров В.А., Газизов И.Н., Герасименко Т.Н., Цыпина И.М., Тоневицкий А.Г., Сухих Г.Т. Воздействие оксихинолина изменяет экспрессию генов клаудинов, что снижает барьерную функцию монослоя клеток BEWO V30 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 166. № 9. С. 342-346.
 19. Козлов С.Н., Николаев В.Б., Марков Е.Ю., Урбанович Л.Я., Миронова Л.В. Мембраносвязанные протеазы ОМРТ+ И ОМРТ - штаммов холерного вибриона // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. № 2. С. 3-12.
 20. Козлова М.В., Панин А.М., Мкртумян А.М. Ремоделирование при

- атрофии альвеолярной части челюстей у пациентов с остеопеническим синдромом // Клиническая геронтология. 2008. Т. 14. № 2. С. 30-33.
21. Костюк И.П., Шестаев А.Ю., Крестьянинов С.С., Васильев Л.А., Карандашов В.К., Зайцев А.Е. Подвздошно-кишечный J-резервуар в ортотопической реконструкции мочевого пузыря // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. № 3 (39). С. 46-51.
22. Кривенко Л.Е., Полушин О.Г., Вуд Т.Г., Шерстнева У.П. Морфологические изменения в лёгких при хронической интоксикации хромом // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. С. 62.
23. Куракин Э.С. Определение бактерицидной активности озонозооной смеси на поверхностях в обрабатываемых помещениях // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16. № 1. С. 213-215.
24. Лужнова С.А., Габитова Н.М., Воронков А.В., Кодониди И.П., Ловягина С.А., Сочнев В.С. Оценка антимикробактериальной активности некоторых новых производных диазинона // Фундаментальные исследования. 2015. № 2-11. С. 2377-2380.
25. Малофеев Ю.М., Ткаченко Л.В., Тарасевич В.Н., Коновалов В.К., Тютюнников С.В. Способ целостной фиксации комплекса органов у мелких животных с сохранением топографии и последующими комплексными морфологическими исследованиями // Аграрный вестник Урала. 2009. № 7 (61). С. 79-81.
26. Мамчур С.Е., Оферкин А.И., Петш А.И., Мелихова М.В., Васильев Р.В., Чистюхин О.М., Хоменко Е.А., Курилин М.Ю. Отдаленные результаты радиочастотной аблации желудочковых аритмий у пациентов без структурной патологии сердца // Вестник аритмологии. 2010. № 61. С. 11-16.
27. Назарочкин Ю.В., Проскурин А.И., Фернандо Д.Р., Юлдашев Д.С., Григорьева А.А. Способ лечения паратонзиллярного абсцесса, осложненного шейным лимфаденитом // патент на изобретение RUS 2372076 23.11.2007
28. Новикова Т.В., Грачева Л.И., Гончаров Д.Б., Николаева Т.Н. Результаты выявления антител к *Toxoplasma gondii* у домашних животных в г. Вологда // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2005. № 3. С. 26-28.
29. Осмаев И.А., Юров К.П., Неустроев М.П. Иммуномодулирующие свойства эндогенного интерферона у телят // Ветеринария. 2007. № 1. С. 11-12.
30. Пак С.Г., Грачев С.В., Белая О.Ф., Малов В.А., Асташкин Е.И. Патогенетические аспекты синдрома интоксикации в клинике инфекционных болезней // Вестник Российской академии медицинских наук. 2008. № 11. С. 33-41.
31. Парамонова О.В. Клинико-диагностическое значение определения антител к тиреоидным гормонам у больных ревматоидным артритом в сочетании с поражением щитовидной железы при помощи магнитоуправляемых иммуносорбентов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук.

- Волгоград, 2008.
32. Ришук С.В., Гриценко В.А., Важбин Л.Б., Ахунова Н.Р., Кахиани Е.И., Душенкова Т.А., Базылева А.В. Презентация методических рекомендаций воз по урогенитальной микоплазменной инфекции с комментариями авторов // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. № 1. С. 6.
33. Рогов И.А., Токаев Э.С., Леонова Е.Н., Цацаниди К.Н., Манукян Г.В., Горшков А.И., Текеев А.А. Продукт для энтерального питания больных с высоким метаболическим стрессом "Энергопластэн" // патент на изобретение RUS 2045911
34. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Кузьмина Ю.В., Силина Е.В. Рациональная фармакокоррекция поражений мозга при острой и хронической ишемии // Consilium Medicum. 2010. Т. 12. № 9. С. 35-38.
35. Севрюков Ф.А. Complex evaluation of quality of life in patients with benign hyperplasia of prostate // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2012. № 3-4. С. 54-55.
36. Сычов М.Д., Киселев И.Л., Дронов С.П., Хвостовой В.В., Фролова О.Г., Суковатых Б.С., Шаталов Г.В., Кузнецов В.А., Звягин И.Н. Обоснование применения иммобилизованных форм цитостатиков в лечении опухолей с канцероматозом брюшины // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2015. Т. 8. № 1 (26). С. 82-86.
37. Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Бурденко М.В., Нариманова М.Р., Козлова О.В. Железодефицитные состояния при гинекологических заболеваниях и способы их коррекции // Лечащий врач. 2014. № 3. С. 43.
38. Хозяинова Н.Ю., Царева В.М., Безалтынних М.С., Брук Т.В. Плеiotропные эффекты модулятора костного обмена - стронция ранелата в лечении женщин с постменопаузальным остеопорозом и артериальной гипертонией // Остеопороз и остеопатии. 2010. № 1. С. 3-5.
39. Хохлова Ю.А. Клиническое значение использования ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла у больных инфарктом миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. - Москва, 2005.
40. Черешнев В.А., Щекотов В.В., Туев А.В., Черкасов В.А., Малютин Н.Н., Родионов С.Ю. Альфа-фетопротеин в комплексном лечении бронхиальной астмы // Астма. 2003. Т. 4. № 1. С. 13.
41. Шаймарданова Э.Х., Нургалиева А.Х., Валова Я.В., Гизатуллина А.А., Надыршина Д.Д., Габбасова Л.В., Курамшина О.А., Крюкова А.Я., Хидиятова И.М., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфных вариантов RS1799750 и RS484915 ГЕНА MMP1 в развитии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в Республике Башкортостан // Генетика человека и патология. Проблемы эволюционной медицины Сборник научных трудов. Под редакцией В.А. Степанова. 2014. С. 187.
42. Cunha Ba., Gouzhva O., Nausheen S. Severe cytomegalovirus (CMV) community-acquired pneumonia (CAP) precipitating a systemic lupus erythematosus (SLE) flare // Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical

Care. 2009. Т. 38. № 3. С. 249-252.

43. Kamarli Z.P., Bogdanov A.V., Ankudinova L.A., Makimbetov E.K. Use of immunoglobulin e and pregnancy-specific β -1-glycoprotein in differential diagnosis of bone malignancies // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50. № 3. С. 316-319.