

# Перспективы практического использования наночастиц в дерматологии

А.А. Кубанова<sup>1</sup>, С.Р. Утц<sup>2</sup>, А.А. Кубанов<sup>1</sup>, М.А. Персати<sup>2</sup>, Ю.И. Свенская<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112

<sup>3</sup> ФГБОУ ВПО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»

410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

В обзоре представлены данные зарубежной литературы по проблеме применения наночастиц в тераностике кожных заболеваний. Рассмотрены свойства и принципы действия наиболее часто применяемых наноматериалов для инкапсуляции лекарственных препаратов и показаны преимущества использования таких систем для лечения различных дерматозов. Обсуждается необходимость дальнейшего исследования данной темы в связи с малой изученностью побочных явлений, индуцируемых наночастицами.

Ключевые слова: **наночастицы, адресная доставка лекарственных средств, инкапсуляция веществ.**

Контактная информация: s\_utz@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (2): 15—20.

# Prospects of the practical use of nanoparticles in dermatology

A.A. Kubanova<sup>1</sup>, S.R. Utz<sup>2</sup>, A.A. Kubanov<sup>1</sup>, M.A. Persati<sup>2</sup>, Yu.I. Svenskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup> State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

<sup>2</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Rasumovsky B. Kazachya str., 112, Saratov, 410012, Russia

<sup>3</sup> National Research Saratov State University named after N.G. Chernyshevsky Astrakhanskaya str., 83, Saratov, 410012, Russia

The review presents data from foreign literature sources on the problem of using nanoparticles for theranostics of skin diseases. The article examines properties and operating principles of nanomaterials used most frequently for drug encapsulation and emphasizes advantages of such systems for the treatment of different dermatoses. The need in further exploration of this subject due to underinvestigated adverse events caused by nanoparticles is discussed.

Key words: **nanoparticles, dedicated delivery of drugs, drug encapsulation.**

Corresponding author: s\_utz@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 2: 15—20.

■ Исследование объектов малых размеров является одним из приоритетных направлений развития современной медицинской науки. Это связано с тем, что величина функциональных единиц человеческого организма исчисляется микрометрами (например, кератиноциты), а регуляция их жизнедеятельности определяется наноразмерными структурами (ионы, молекулы белков, нуклеиновых кислот и т. д.). В наномасштабном состоянии многие вещества приобретают уникальные свойства, становятся биологически более активными, что открывает новые возможности их использования в области фармакологии и медицины.

Для большого спектра наночастиц продемонстрирована возможность проникновения через кожу и ее придатки (в особенности такие, как сальная железа и волосные фолликулы), что делает перспективным их применение как переносчиков лекарственного средства в дерматологии [1—4]. Такие транспортеры обеспечивают длительное высвобождение лекарственного препарата и защищают его от распада [5]. Поэтому на сегодняшний день представляет интерес возможность создания контейнеров, способных накапливаться в непосредственной близости тех клеток, на которые направлено действие инкапсулированного лекарственного вещества. Такие клетки называются мишенями терапевтического воздействия, способ доставки именуется «адресная доставка» [6, 7]. Существует два типа адресации:

- пассивная, условия которой зависят в основном от кинетических параметров движения частиц в организме;
- активная, при которой контейнеры модифицированы таким образом, что способны самостоятельно достигать мишеней и затем высвобождать инкапсулированное вещество (или же существует возможность управления движением контейнеров и высвобождением лекарства извне) [6].

Предполагается, что будущее за контролируемой в пространстве и времени доставкой лекарственных веществ. Высвобождение лекарственного препарата непосредственно в зоне терапевтического воздействия позволит минимизировать токсические явления, связанные с передозировкой и клиренсом, и увеличить лечебный эффект [1, 7]. Идея состоит в том, чтобы использовать наночастицы для адресной доставки лекарственного средства и высвобождения его в ответ на конкретный стимул только после распознавания цели и тем самым обеспечить высокую избирательность и терапевтическую точность [5, 7]. Подобная стратегия «таргетинга» позволяет снизить частоту приема назначенного медикамента и повысить комплаентность для пациента [7].

В биомедицинских целях наиболее часто применяются переносчиками лекарственных субстанций являются липосомы, полимерные мицеллы, наноэмульсии, наносуспензии, конъюгаты с полимерными

молекулами или наночастицами (биodeградируемые носители), дендримеры, микрокапсулы, фуллерены и нанотрубки, а также различные неорганические нано- и микрочастицы [8—14]. Например, заключенный в липосомы миноксидил абсорбируется больше, таким образом достигается повышение его биодоступности в корне волосного фолликула [5, 15]. Липосомы, содержащие раствор антиоксидантных витаминов, предотвращают окисление на воздухе, способствуя проникновению вещества в дерму в неизменном виде [5]. Антиандрогенные препараты и ретиноиды также могут быть инкапсулированы для снижения побочных эффектов в связи с системным применением данных фармакологических групп [15]. Другая перспективная форма лекарственного средства для дерматологии — наноэмульсии, позволяющие применять антиоксиданты, нестероидные противовоспалительные, фотосенсибилизирующие агенты для фотодинамической терапии, антимикробные и солнцезащитные средства. Физические солнцезащитные факторы, содержащие диоксид титана и оксид железа, уже коммерчески реализованы и доступны в качестве топических средств [16]. При применении наноэмульсии скорость проникновения препаратов в несколько раз выше, чем при использовании привычных эмульсий, мицеллярных растворов, гелей, суспензий и других форм [17, 18].

Множество исследований показало, что наночастицы, попадая в организм, могут длительное время циркулировать в кровеносном русле и способны самостоятельно накапливаться в области патологического процесса (эффект повышенной проницаемости и удержания, ППУ) [6]. Это объясняется тем, что в капиллярах пораженных тканей диаметр пор между клетками эндотелия значительно больше, чем в норме, соответственно, и проницаемость сосудистой стенки для наночастиц выше. Кроме того, поток лимфы в такие ткани увеличен, что также способствует выходу наночастиц из капилляров [6]. Эффект ППУ в опухолевых тканях зависит от их структуры. Очевидно, что чем «рыхлее» эндотелий сосудов опухолей, тем большего размера частицы способны через него проникать [19].

Для накопления наночастиц в области патологического процесса необходимо обеспечить их длительную циркуляцию в кровеносном русле [20]. Однако макрофаги ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) препятствуют этому, распознавая и удаляя инородные тела. Для предотвращения захвата макрофагами частицы покрывают веществами, уменьшающими поверхностный заряд, поскольку было показано, что менее заряженные частицы опсонизируются в меньшей степени [20]. Часто с такой целью используются полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, поликапролактон, полимолочная кислота, сывороточный альбумин, полисахариды [21]. Покрытые полиэлектролитной оболочкой нанообъекты способны циркулировать в крови

в течение нескольких часов [20, 21]. Увеличить время нахождения частиц в кровотоке можно путем химической модификации используемого полимера или изменения заряда и размера покрываемых частиц.

При достижении пораженных клеток контейнерами необходимо инициировать выход инкапсулированного вещества либо на поверхности клеток, либо внутри них. Для этого наночастицы должны быть чувствительными к каким-либо внешним стимулам, например:

- к изменению температуры или кислотности среды;
- к световому воздействию (в том числе лазерному);
- к ультразвуковому излучению.

Величина pH жидкостей различных тканей организма человека в норме различна, неоднородной также является и кислотность внутриклеточного пространства. Известно, что рядом с очагами патологических процессов, в частности во внутреннем пространстве солидных опухолей, наблюдается снижение pH до 6,5—7,2, что связано с большей скоростью метаболизма опухолевых клеток и, следовательно, с накоплением молочной кислоты в этих областях [6, 21]. При эндоцитозе частиц в клетку и транспортировке в эндосомальный компартмент значение pH снижается до 5,0—6,5, а в лизосомах оно достигает даже 4,5—5 [6]. Такая неоднородность кислотности среды открывает перспективы для реализации идеи управляемого высвобождения инкапсулированного вещества из наноконтейнеров при применении для их создания pH-чувствительных материалов. Так, наночастицы могут циркулировать в русле крови, затем через проницаемые стенки сосудов проникать в тело опухоли, где величина pH снижена. Такой механизм используется для реализации контролируемого высвобождения препарата из pH-чувствительных липосом, мицелл и полиэлектролитных микрокапсул [22].

Термочувствительные системы являются одним из наиболее широко разрабатываемых средств доставки лекарственных веществ. Достигнут прогресс в создании термочувствительных полимеров, используемых в том числе для создания наночастиц, липосом, мицелл и полиэлектролитных микрокапсул [23]. Варьирование температуры приводит к реорганизации структуры вследствие изменения числа ионных контактов в полимерном комплексе, что позволяет управлять проницаемостью контейнера. В случае использования липосом термочувствительность обусловлена также структурными перестройками липидов, входящих в состав мембран, вызывающими дестабилизацию билипидного слоя.

Принцип действия термочувствительных полимеров основан на балансе гидрофильных и гидрофобных сил. При достижении критической температуры этот баланс нарушается, в результате чего полимерная цепь сжимается или расширяется. Сжатие происходит в случае увеличения гидрофобности составных частей. Эти изменения обратимы, и растворимость

полимера увеличивается при возврате температуры к исходному значению [6].

Создание светочувствительных материалов открыло большие перспективы для создания контейнеров, способных активироваться под действием освещения. Известны полимеры, способные изменять форму молекул под действием света [6]. Такие молекулярные устройства нашли особо широкое применение при создании светочувствительных липосом и мицелл [6]. В состав подобных контейнеров, как правило, входят хромофоры (азобензол, пирен, натробензол и др.), способные менять величину гидрофобности под действием света, что приводит к изменениям конформации молекул или к их отщеплению от макромолекулы полимера и вызывает в результате обратимые или необратимые изменения стабильности контейнеров. Освещение способно также инициировать отрыв молекул хромофора, вызывая необратимую диссоциацию мицелл [6]. Подобные полимеры способны образовывать и липосомы. Под действием света происходит диссоциация бислойных везикул в результате изомеризации хромофора, процесс является обратимым, и в темноте структура липосом восстанавливается [6, 24].

Кроме того, обеспечить световую чувствительность контейнерам возможно путем их модификации при помощи красителей, поглощающих излучение в определенном диапазоне длин волн [24, 25]. Фототермическими свойствами обладают и плазмонно-резонансные наночастицы. Под воздействием видимого и инфракрасного спектров такие переносчики способны генерировать локализованный поверхностный плазмонный резонанс, что приводит к повышенному поглощению ими подводимого излучения. Энергия падающего излучения трансформируется в тепловую и вызывает гибель опухолевых клеток [5]. Таким образом, плазмонно-резонансные наночастицы позволяют снизить дозу лазерного излучения, необходимую для инициации необратимого повреждения.

Более того, с помощью соответствующих покрытий (антитела) для таких контейнеров можно выбрать конкретную молекулярную мишень и осуществить селективное термическое разрушение клеток опухоли или кровеносных сосудов, питающих злокачественное новообразование [26, 27].

В экспериментах на мышах использовались золотые наночастицы с плазмонным резонансом, конъюгированные с анти-EGFR антителами, для лечения плоскоклеточного рака кожи [5, 26, 27]. Чтобы уничтожить раковые клетки, потребовалась лишь половина дозы излучения, используемой для деструкции доброкачественного новообразования [5]. В равной степени успешно проведена лазерная абляция меланомы у мышей с применением наночастиц золота, связанных с пептидом — агонистом меланокортиновых рецепторов первого типа [26, 27].

Считается, что лазерная гипертермия подходит и для лечения телеангиэктазий и сосудистых мальформаций кожи, поскольку металлические наночастицы могут накапливаться в эндотелии сосудов [5].

Способность поглощать излучение в инфракрасной области спектра и генерировать тепло присуще также углеродным нанотрубкам, которые представляют собой молекулы из семейства фуллеренов, состоящие из свернутых в трубку графитовых слоев [28, 29].

Применение ультразвука (УЗ) для высвобождения инкапсулированного лекарственного вещества из носителей привлекает большое исследовательское внимание, поскольку УЗ-излучение способно не только нарушать целостность контейнеров и способствовать распределению препарата в среде, но и увеличивать проницаемость клеточных мембран и тем самым обеспечивать проникновение используемого препарата внутрь клеток [30, 31].

Было продемонстрировано высвобождение инкапсулированного вещества при помощи терапевтического УЗ из мицелл, а также из липосом, при этом было показано, что причиной является не нагрев под влиянием УЗ-излучения, а механическое воздействие акустических волн на нановезикулы липосом [30].

Большое количество исследований по УЗ-разрушению контейнеров с целью высвобождения инкапсулированного вещества было проведено на примере полиэлектролитных микрокапсул [31]. Показано, что УЗ-обработка нарушает целостность полиэлектролитных оболочек и что при их допировании неорганическими наночастицами магнетита или оксида цинка существенно повышается их чувствительность к УЗ [30]. Также установлено, что основное влияние на полиэлектролитные микрокапсулы УЗ оказывает за счет явления кавитации — образования и схлопывания газовых пузырьков в жидкости, происходящего с локальным выделением энергии большой мощности [30, 31].

Следующее решение, предложенное наномедициной, — адресация фотосенсибилизаторов (ФС) к клеткам-мишеням. Инкапсуляция ФС в микро- или наноконтейнеры способна уменьшить побочные эффекты от его применения, связанные с сенсибилизацией здоровых тканей, а также увеличить эффективность его накопления в области патологического процесса благодаря эффекту ППУ. Такой подход позволит доставить ФС непосредственно в область, где необходимо его действие.

Идеальная система доставки лекарственного вещества должна обладать следующими свойствами:

- быть нетоксичной и не оказывать побочного действия на организм;
- обеспечивать селективное накопление в области патологии;
- обладать агрегативной устойчивостью;
- быть биodeградируемой;

- иметь малые размеры, но при этом обладать большой инкапсуляционной емкостью;
- обладать минимальной иммуногенностью;
- обеспечивать длительную циркуляцию в русле крови [32].

Описаны различные способы модификации ФС с целью создания систем их локализации и адресации к клеткам-мишеням. Реализована инкапсуляция фотодинамических красителей с помощью липосом, мицелл, наночастиц фосфата кальция и диоксида кремния, а также композитов на основе частиц диоксида кремния с помощью конъюгатов с полимерными наночастицами и с наночастицами золота [33]. Для обеспечения активной адресации предлагалось формирование конъюгатов ФС или контейнеров, содержащих ФС, с моноклональными антителами и белками [32].

Липосомы позволяют инкапсулировать как гидрофобные, так и гидрофильные препараты (уменьшая агрегацию их молекул) и обеспечивают селективность их накопления в опухолевой ткани [6]. Примерами липосомальных ФС являются Фослип (Foslip) и Висудин (Visudyne).

Мицеллы делают препарат невидимым для макрофагов РЭС и тем самым увеличивают время его циркуляции в кровяном русле, а следовательно, и эффективность накопления препарата в клетках-мишенях. Они также позволяют инкапсулировать гидрофобные вещества и обеспечивают биосовместимость [32]. Так, имеются свидетельства о повышении эффективности протопорфирина IX и фталоцианина цинка (ZnPc) при создании их мицеллярных форм [33—36]. Исследования в этой области продолжаются.

Биodeградируемые и небиodeградируемые наночастицы обладают длительным временем циркуляции благодаря незаметности для макрофагов РЭС в силу малости своего размера и, кроме того, обладают совместимостью с биосистемами. Поверхность наночастиц легко модифицируется различными лигандами, повышающими их адресность [37]. Успешным примером применения наночастиц для инкапсуляции ФС является включение фталоцианина кремния (Pc4) в пористые наночастицы диоксида кремния (Pc4SNP) [37]. Также была показана эффективность бенгальского розового (Rose Bengal), конъюгированного с наночастицами диоксида кремния, для фотодинамического повреждения грамположительных бактерий [37]. Метиленовый синий (Methylene Blue) и m-THPP (тетрагидроксифенил-порфириин) были инкапсулированы в различные полимерные наночастицы [37].

Кроме того, как говорилось ранее, ведутся работы по инкапсуляции фотодинамических красителей с помощью наночастиц фосфата кальция, композитов на основе частиц диоксида кремния, с помощью конъюгатов с полимерными наночастицами, а также с наночастицами золота [36, 37].

Дендримеры могут быть также использованы для модификации ФС. Преимуществом таких носителей является возможность управления их размером и липофильностью для повышения эффективности захвата клетками. Кроме того, они обладают высокой нагрузочной способностью. Были исследованы дендримеры с фталоцианиновым или порфириновым ядром, окруженным полимерными «ветками», предотвращающими агрегацию молекул ядра [36]. В результате было показано, что дендримерные формы ФС обладают высоким выходом активных форм кислорода [36, 37].

Кроме вышеперечисленного, выдвигались идеи инкапсуляции ФС в углеродные нанотрубки, фуллерены и наноалмазы [37, 38]. Однако эта область является слабоисследованной.

Также активно разрабатывается модифицированная форма ФС на основе квантовых точек [32—34]. Квантовые точки — кристаллы размером в несколько нанометров в диаметре, изготовленные из полупроводниковых материалов, таких как селенид кадмия (CdSe), теллурид кадмия (CdTe), фосфид индия (InP), арсенид индия (InAs) [37, 39]. Они применяются в качестве флуоресцентных маркеров молекул в клетках и тканях, обеспечивающих визуализацию патологического процесса. Рядом авторов в результате проведенных экспериментов по введению квантовых точек в опухоли мышей для идентификации сторожевых лимфоузлов дана положительная оценка этому методу [38, 39]. Он может быть полезным дополнением

операции Мохса и способом ранней диагностики парапластического процесса [5]. Использование квантовых точек при фотодинамической терапии возможно и без применения ФС, поскольку они самостоятельно способны продуцировать свободные кислородные радикалы [5, 37]. Однако данные наноматериалы производятся из тяжелых металлов, что ограничивает их применение из-за токсичности [5].

Наночастицы — не что иное, как раздражители и аллергены, способные сохраняться в клетках на протяжении многих недель и месяцев [40—42]. Пути их метаболизма и элиминации остаются до конца не ясными [41]. Не исключено, что некоторые небиodeградируемые частицы могут вызывать постоянную гиперактивацию иммунитета и провоцировать запуск аутоиммунных процессов [5, 42]. Новые методы лечения влекут за собой возникновение малоизученных побочных эффектов, поэтому для определения профиля безопасности наночастиц необходимо учитывать следующие факторы: пути поступления в организм, размер (чем меньше наночастица, тем более токсична), биосовместимость и биodeградируемость [42, 43].

Безусловно, требуются более исчерпывающие исследования, чтобы доказать безвредность нанотехнологий, однако тенденции, вытекающие из данных современной литературы, свидетельствуют о том, что преимущества использования наночастиц для терапии заболеваний кожи преобладают над потенциальными проблемами их токсичности. ■

## Литература

- Papakostas D., Rancan F., Sterry W., Blume-Peytavi U., Vogt A. Nanoparticles in dermatology. *Archives of Dermatological Research* 2011; 303: 533—550.
- Silva E.L., Carneiro G., De Araújo L.A., et al. Solid Lipid Nanoparticles Loaded with Retinoic Acid and Lauric Acid as an Alternative for Topical Treatment of Acne Vulgaris. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 2015; 15 (1): 792—799.
- Fang C.L., Aljuffali I.A., Li Y.C., Fang J.Y. Delivery and targeting of nanoparticles into hair follicles. *Therapeutic delivery* 2014; 5 (9): 991—1006.
- Patzelt A., Lademann J. Drug delivery to hair follicles. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2013; 10 (6): 787—797.
- Boixeda P., Feltes F., Santiago J., Paoli J. Future Prospects in Dermatologic Applications of Lasers, Nanotechnology, and Other New Technologies. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2015; 106 (3): 168—179.
- Tarahovskij Yu. S. *Интеллектуальные липидные наноконтейнеры в адресной доставке лекарственных веществ*. М: ЛКИ; 2011. [Тараховский Ю.С. Интеллектуальные липидные наноконтейнеры в адресной доставке лекарственных веществ. М: ЛКИ; 2011.]
- Prow T.W., Grice J.E., Lin L.L., Faye R., Butler M., Becker W., Wurm E.M., Yoong C., Robertson T.A., Soyer H.P., Roberts M.S. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2011; 63 (6): 470—491.
- Gupta M., Agrawal U., Vyas S.P. Nanocarrier-based topical drug delivery for the treatment of skin diseases. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2012; 9: 783—804.
- Pinto M.F., Moura C.C., Nunes C., Segundo M.A., Lima S.A., Reis S. New topical formulation for psoriasis: Development of methotrexate-loaded nanostructured lipid carriers. *International Journal of Pharmaceutics* 2014; 477 (1—2): 519—526.
- Panyam J., Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2012; 64: 61—71.
- Ghanbarzadeh S., Hariri R., Kouhsoltani M., Shokri J., Javadzadeh Y., Hamishehkar H. Enhanced stability and dermal delivery of hydroquinone using solid lipid nanoparticles. *Colloids and Surfaces B Biointerfaces* 2015; 136: 1004—1010.
- Radhakrishnan K., Raichur A.M. Biologically triggered exploding protein based microcapsules for drug delivery. *Chemical communications* 2012; 48 (17): 2307—2309.
- DeLouise L.A. Applications of nanotechnology in dermatology. *Journal of Investigative Dermatology* 2012; 132 (3): 964—975.
- Labouta H.I., Schneider M. Interaction of inorganic nanoparticles with the skin barrier: current status and critical review. *Nanomedicine* 2013; 9 (1): 39—54.
- Sheikh S., Ateeq A., Shoukath M.A., Moghis U.A., Mahesh P., Saptarshi D., Kale P., Maheshwari K., Barkate H.V., Pathak H.L., Mushtaq M., Ahmad I.A. New Topical Formulation of Minoxidil and Finasteride Improves Hair Growth in Men with Androgenetic Alopecia. *Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research* 2015; 6 (1): 253.
- Arif T., Nisa N., Amin S.S., Shoib S., Mushtaq R., et al. Therapeutic and Diagnostic Applications of Nanotechnology in Dermatology and Cosmetics. *Journal of Nanomedicine & Biotherapeutic Discovery* 2015; 5: 134.



17. Koroleva M.Yu., Yurtov E.V. Nanoemulsions: the properties, methods of preparation and promising applications. *Russian Chemical Reviews* 2012; 81 (1): 21—43. [Королева М.Ю., Юртов Е.В. Наноэмульсии: свойства, методы получения и перспективные области применения. *Успехи химии* 2012; 81 (1): 21—43.]
18. Wu Y., Li Y.H., Gao X.H., Chen H.D. The application of nanoemulsion in dermatology: An overview. *Journal of Drug Targeting* 2013; 21: 321—327.
19. Alnasif N., Zoschke C., Fleige E., Brodwolf R., Boreham A., Rühl E., Eckl K.M., Merk H.F., Hennies H.C., Alexiev U., Haag R., Küchler S., Schäfer-Korting M. Penetration of normal, damaged and diseased skin — an in vitro study on dendritic core-multishell nanotransporters. *Journal of Controlled Release* 2014; 185: 45—50.
20. Collins A., Nasir A. Nanotechnology and dermatology: Benefits and pitfalls. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2011; 146: 115—126.
21. Zhang Y., Chan H.F., Leong K.W. Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future. *Advanced drug delivery reviews* 2013; 65 (1): 104—120.
22. Dexter R., Benoff B. PH-sensitive microcapsules. EP Patent 0,823,993. 2002.
23. Poh S., Lin J.B., Panitch A. Release of Anti-inflammatory Peptides from Thermosensitive Nanoparticles with Degradable Cross-Links Suppresses Pro-inflammatory Cytokine Production. *Biomacromolecules* 2015; 16 (4): 1191—1200.
24. Anandhakumar S. et al. Silver nanoparticle synthesis: novel route for laser triggering of polyelectrolyte capsules. *ACS applied materials & interfaces* 2011; 3 (9): 3419—3424.
25. Arora S., Tyagi N., Bhardwaj A., Rusu L., Palanki R., Vig K., Singh S.R., Singh A.P., Palanki S., Miller M.E., Carter J.E., Singh S. Silver nanoparticles protect human keratinocytes against UVB radiation-induced DNA damage and apoptosis: potential for prevention of skin carcinogenesis. *Nanomedicine* 2015; 11 (5): 1265—1275.
26. Li J., Wang Y., Liang R., An X., Wang K., Shen G., Tu Y., Zhu J., Tao J. Recent advances in targeted nanoparticles drug delivery to melanoma. *Nanomedicine* 2015; 11 (3): 769—794.
27. Wicki A., Witzigmann D., Balasubramanian V., Huwyler J. Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. *Journal of Controlled Release* 2015; 200: 138—157.
28. Rastogi V., Yadav P., Bhattacharya S.S., Mishra A.K., Verma N., Verma A. et al. Carbon nanotubes: An emerging drug carrier for targeting cancer cells. *Journal of Drug Delivery* 2014; 670815.
29. Mundra R.V., Wu X., Sauer J., Dordick J.S., Kane R.S. Nanotubes in biological applications. *Current Opinion in Biotechnology* 2013; 28C: 25—32.
30. Liu T.-Y. et al. A novel ultrasound-triggered drug vehicle with multimodal imaging functionality. *Acta biomaterialia* 2013; 9 (3): 5453—5463.
31. Giustetto P. et al. Release of a paramagnetic magnetic resonance imaging agent from liposomes triggered by low intensity non-focused ultrasound. *Journal of Medical Imaging and Health Informatics* 2013; 3 (3): 356—366.
32. Paszko E. et al. Nanodrug applications in photodynamic therapy. *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 2011; 8 (1): 14—29.
33. Qian J. et al. Photosensitizer encapsulated organically modified silica nanoparticles for direct two-photon photodynamic therapy and in vivo functional imaging. *Biomaterials* 2012; 33 (19): 4851—4860.
34. Eshghi H. et al. Protoporphyrin IX-gold nanoparticle conjugates as an efficient photosensitizer in cervical cancer therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2013; 10 (3): 304—312.
35. Khlebtsov B. et al. Nanocomposites containing silica-coated gold-silver nanocages and Yb-2,4-dimethoxyhematoporphyrin: multifunctional capability of IR-luminescence detection, photosensitization, and photothermolysis. *ACS nano* 2011; 5 (9): 7077—7089.
36. Nyokong T., Antunes E. Influence of nanoparticle materials on the photophysical behavior of phthalocyanines. *Coordination Chemistry Reviews* 2013; 257 (15—16): 2401—2418.
37. Colombeau L., Acherar S., Baros F., Arnoux P., Gazzali A.M., Zaghdoudi K., Toussaint M., Vanderesse R., Frochot C. Inorganic Nanoparticles for Photodynamic Therapy. *Topics in Current Chemistry* 2016; 370: 113—134.
38. Li J., Zhuang Z., Jiang B., Zhao P., Lin C. Advances and perspectives in nanoprobe for non-invasive lymph node mapping. *Nanomedicine* 2015; 10 (6): 1019—1036.
39. Si C., Zhang Y., Lv X., Yang W., Ran Z., Sun P. In vivo lymph node mapping by Cadmium Tellurium quantum dots in rats. *Journal of Surgical Research* 2014; 192 (2): 305—311.
40. Vogt A., Rancan F., Ahlberg S., Nazemi B., Choe C.S., Darvin M.E., Hadam S., Blume-Peytavi U., Loza K., Diendorf J., Epple M., Graf C., Rühl E., Meinke M.C., Lademann J. Interaction of dermatologically relevant nanoparticles with skin cells and skin. *Beilstein Journal of Nanotechnology* 2014; 5: 2363—2373.
41. Couvreur P. Nanoparticles in drug delivery: past, present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2013; 65 (1): 21—23.
42. Keck C., Müller R. Nanotoxicological classification system (NCS)-A guide for the risk-benefit assessment of nanoparticulate drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2013; 84: 445—448.
43. Larese Filon F., Mauro M., Adami G., Bovenzi M., Crosera M. Nanoparticles skin absorption: New aspects for a safety profile evaluation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2015; 72 (2): 310—322.

#### об авторах:

А.А. Кубанова — профессор, академик РАН, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Минздрава России, Президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Москва

С.Р. Утц — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

М.А. Персати — ординатор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Ю.И. Свенская — к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории «Дистанционно управляемые системы для тераностики» ФГБОУ ВПО «Саратовский НИГУ им. Н.Г. Чернышевского»

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье