

УДК 573.6:57.017:546.59

**БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ІОННОГО І КОЛОЇДНОГО (НАНОРОЗМІРНОГО) АУРУМУ
ТА ЙОГО ПРЕПАРАТІВ. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ****Романько М.Є.***Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», м. Харків*

Аурум та його сполуки використовують у медицині практично спочатку існування людства. Chrestien J.A. у 1821 р., очевидно, першим відмітив, що в ряді випадків лікування аурумом трихлоридом призводило до підвищення імунітету («життєвих» сил) та інтелектуальних здатностей і стимуляції залоз внутрішньої секреції [1]. Potter S.O.L. [2] описував позитивні ефекти при використанні малих доз ауруму: «Солі золота збуджують апетит і травлення, стимулюють церебральні функції ...», але підкреслював виявлення токсичних ефектів застосування великих доз, подібних для ртуті.

У теперішній час знов спостерігається тенденція збільшення уваги щодо ауротерапії, насамперед у нетрадиційній та гомеопатичній медичній практиці. Досягнення новітніх напрямків досліджень, пов'язаних з використанням наночастинок елементарних металів, набувають розвитку в традиційній медицині при діагностиці та терапії захворювань.

Сучасне використання препаратів з вмістом у складі ауруму стосується в основному лікування ревматоїдного артриту, але враховуючи протизапальні властивості металу, в останні часи спостерігається тенденція щодо створення протиракових і антибактерійних препаратів ауруму [3].

З одного боку – у традиційній медицині аурум характеризується як метал з невеликою біологічною допустимістю, а препарати, що його утримують (в першу чергу – колоїдний аурум) широко рекламують та продають як БАД. З іншого боку, ряд авторів все ж таке стверджує про суттєву біологічну активність ауруму і його препаратів.

При оцінюванні тенденцій розвитку конструювання та застосування препаратів ауруму потрібно чітко розмежувати композиції, які містять іонний та металічний (колоїдний) аурум, оскільки незважаючи на загальні закономірності та близьку фармакологічну дію, перспективи розвитку конструювання та застосування цих препаратів різняться. Як правило, препарати іонного ауруму терапевтично більш ефективні в історичному аспекті, але мають спектр побічних ефектів і протипоказань, що свідчить про недостатність вивчення фармакогенезу та метаболізму даного металу. Очевидно, що механізми дії препаратів ауруму, різноманітних за фізико-хімічним походженням, відрізняються між собою.

Мета роботи. Аналіз та систематизація даних стосовно прояву біологічних ефектів як саме ауруму, так і його препаратів різного фізико-хімічного походження, у тому числі – у нанорозмірному стані.

Пояснення позитивних ефектів ауруму в лікуванні ревматоїдного артриту можна порівняти з дією антибіотиків у терапії туберкульозу. Наприкінці XIX ст. німецький мікробіолог Кох Р. довів, що тетраціаноаурат (III) калію стримує накопичення біомаси туберкульозних бактерій. У XX ст. препарати ауруму (н., тіосульфатний комплекс санокрізин) почали застосовувати для лікування туберкульозу, артриту, як протизапальні засоби, також описані випадки успішного застосування сполук ауруму при лікуванні алергічного діатезу [4].

Механізм лікувальної дії ауротерапії до теперішнього часу остаточно нез'ясований. Є підстави вважати, що в процесі взаємодії антиген-презентуючих клітин (макрофагів) і лімфоцитів сполуки ауруму гальмують функціональну здатність макрофагів, зупиняючи розвиток послідовних імунних реакцій. Такий механізм дії препаратів ауруму було підтверджено на експериментальних моделях і у клінічних умовах [5, 6]. В останні роки існує гіпотеза щодо взаємодії солей ауруму з антигенами гістосумісності класу 2 (HLA-DR) на поверхні макрофагів. Саме молекули DR взаємодіють з імуноактивними пептидами антигену, попередньо обробленого макрофагами, у подальшому «презентують» такі пептиди Т-лімфоцитам, забезпечуючи початок і прогрес імунного (аутоімунного) процесу. У результаті розвиток аутоімунної реакції у цілому гальмується. З іншого боку, внаслідок зв'язування препаратів ауруму з молекулами DR, складаються умови для того, щоб DR представили Т-лімфоцитам як антигенів саме препарати ауруму з розвитком до них алергічних реакцій. Препарати ауруму накопичуються в системі мононуклеарних фагоцитів і сінювальної оболонці. Існують дані щодо пригнічення ними активності комплементу, синтезу простагландинів, фагоцитарної активності макрофагів та їх взаємодії з лімфоцитами, а також вироблення аутоантитіл [7].

В експериментах на щурах виявлено, що солі ауруму сприяють подоланню запального процесу та уповільненню фагоцитозу, а також ефектам щодо периферійного моноциту крові та інвазію макрофагу до запальної ділянки, що підтверджується їх здатністю інгібувати міграцію макрофагу у відповідь на відомі хемотаксичні фактори [8].

Препарати ауруму інгібують різні ферменти, серед яких найбільшої уваги представляють лізосомальні ензими. Відомо, що аурум накопичується в лізосомах, і солі ауруму модулюють деякі макрофагальні функції імунної системи [9].

У теперішній час потребує наукового розв'язання питання щодо ролі ауруму як необхідного мікроелемента. Біологічна активність даного металу залежить від його концентрації: від корисних фізіологічних ефектів як мікроелементу, або фармакологічних ефектів у терапевтичних дозах до токсичних ефектів у великих дозах [10].

У роботі Alexiou D. et al. (1977) визначали мікроелементи, включаючи аурум, у плаценті людей та печінці новонароджених [11]. У репродуктивній системі чоловіків визначена велика кількість ауруму в спермі [12].

Аурум у вигляді розчиненої солі відносять до потенційно токсичних елементів. Однак, негативні ефекти препаратів, що утримують солі ауруму, можна перетворити на терапевтичний ефект за умов зменшення дозування. У той же час, токсичність ауруму знижується у ряду $Au^{+3} > Au^{+1} > Au^0$, елементарний аурум є нетоксичним. Однак треба враховувати, що одновалентний аурум в організмі може перетворюватись у трьохвалентний, який в основному приводить до токсичних ефектів. Так, у роботі G.R. Burmester, H.R. Barthel (1996) доведено, що аурум оказує терапевтичну дію за рахунок різного впливу на імунну систему: змінює утворення антигенів та зменшує виділення цитокину макрофагів, а також зменшує адгезію молекул, синтез антитіл та інгібує протеолітичні ферменти [13]. При цьому макрофаги окиснюють аурум (I) до ауруму (III), який завдяки зростанню протеїнової реактивності відповідає у більшості випадків за побічні ефекти металу.

Вказані побічні ефекти післядії аурум-терапії супроводжуються значною еозинофілією та збільшенням імуноглобуліну Е в крові, але не викликає значних змін у секреції пептидних гормонів. Різні ефекти можуть бути обумовлені застосуванням пев-

Розділ 2. Загальні питання та новітні методи в біотехнології

них сполук ауруму, дозуванням, способом введення (оральний, парентеральний) тощо. Токсичність є критерієм терапевтичного застосування металу у більш низьких дозах.

Багаточисельними дослідженнями доведено, що металічний (колоїдний) аурум розміром від 0,5 нм до 100 нм є нетоксичним, оскільки він є інертним матеріалом у біологічних системах [14, 15]. У більшості випадків препаративна форма колоїдного ауруму – золь (суспензія або дисперсія у рідкій фазі). Завдяки інертності, колоїдний аурум застосовують, наприклад, у електронній мікроскопії. Перевага дослідників віддається ультра колоїдним системам, де аурум дисперговано у вигляді наночастинок розміром до 30 нм (вільна питома поверхня не менш десяти квадратних метрів на грам металу).

Існують дані щодо розміро-залежного розподілу наночастинок золота у багатьох органах та тканинах тіла, таких як печінка, селезінка, нирки, серце, легені, тимус, статеві органи, м'які тканини та навіть мозок і скелет після внутрішньовенного, інтратрахеального або перорального введення [16]. Тому, визначення рівня біобезпеки наночастинок, особливо у зв'язку із розширенням сфери їх застосування, є актуальним та необхідним напрямком досліджень.

Опосередкований токсичний вплив наночастинок обумовлений їх здатністю викликати запалення та оксидативний стрес на клітинному рівні [17-19], тому дослідження цих процесів є необхідною умовою біохімічного аналізу біосумісності наноматеріалів [18-22].

Так, доведена залежність цитотоксичних, імунотоксичних, генотоксичних, мутагенних та інших негативних ефектів наночастинок ауруму від форми, концентрації та розміру часток. Крім того, виявлена кореляція між встановленим характером вищезазначених ефектів та біологічною сумісністю, зниженням утворення токсичних мембран-альтеруючих продуктів окиснювання ліпідів і протеїнів у біомембранах прокаріотичних клітин (продукти ПОЛ та нітрит-похідні ОМБ), відсутністю інгібіції протизапальних цитокінів TNF- α і IL-1- β , що переконливо вказує на можливість використання нанорозмірного колоїдного ауруму як субстанції для створення терапевтичних та імунобіологічних препаратів [23-28].

Окремі наночастинок ауруму або у вигляді кон'югатів з органічними молекулами мають величезний потенціал застосування в наноімунології і нанобіотехнології [29, 30], у тому числі онкологічної нанобіотехнології і наномедицині самостійно [31].

Для досліджень, особливо з використанням електронної мікроскопії, є важливим той факт, що аурум як метал має високу електронну щільність, що дозволяє візуалізувати саме кон'югати та у біологічних середовищах (зразках тканин, клітинах, їх органелах тощо) [32]. Властивості наночастинок ауруму дозволяють використовувати їх як рентгенконтрастуючу та флуоресціюючу речовину [33] (рис. 1).

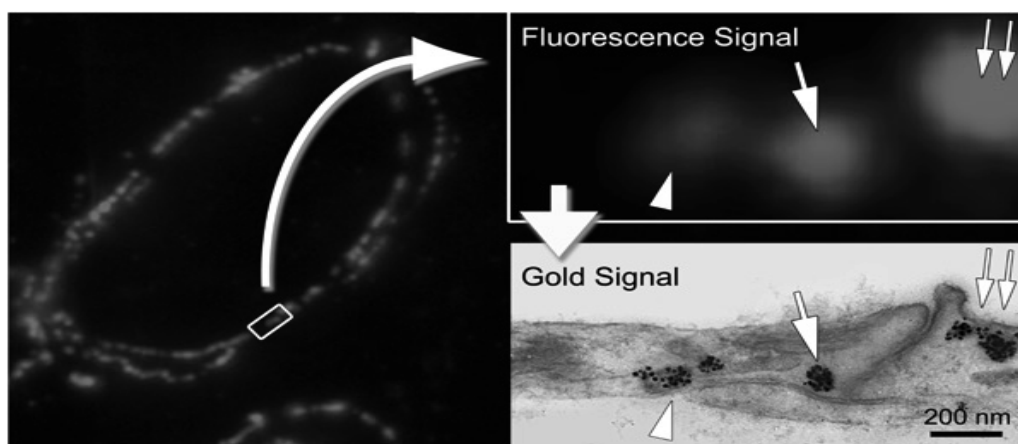


Рис. 1 Візуалізація контрастуючих і флуоресціюючих властивостей наночастинок ауруму

Наночастинок ауруму є унікальними структурами для функціоналізації (модифікації) поверхні макромолекул, що обумовлено їх хімічними властивостями: здатністю легко зв'язуватися з різноманітними лігандами-модифікаторами у м'яких умовах. При цьому сила зв'язування залежить як від активності донорно-акцепторної взаємодії в молекулі ліганда (карбоксильні кислоти, аміни, фосфіни, тіоли тощо), так і від кількості електронно-донорних ділянок в молекулі ліганда, що зв'язується з поверхнею частинки [34].

Функціоналізація (модифікація) характеристик наночастинок, наприклад їх розміру та поверхні, може значно змінювати характер їх впливу на біохімічні процеси біологічних систем, особливості їх взаємодії як на клітинному рівні, так і на рівні макроорганізму *in vivo*.

Вивчення властивостей як сполук-модифікаторів, так і модифікованих (функціоналізованих) з їх використанням наночастинок ауруму є досить актуальним напрямком досліджень. Особливої уваги набуває виявлення токсичної дії наночастинок металу на клітини, зовнішньоклітинні, мембранозв'язані та внутрішньоклітинні біохімічні процеси, а також дослідження стосовно системного впливу на організм в цілому (відповідь імунної системи, стан біохімічних показників крові і внутрішніх органів тощо) [35, 36].

Кон'югати ауруму з макромолекулами, типу антитіл, можна транспортувати до місць, де ці макромолекули проявляють свою активність [37] (рис. 2).

De Roe, C. et al. (1987) вивчали вплив розміру органічних молекул на властивість наночастинок ауруму кон'югувати та довели, що лімітуючою стадією процесу є закріплення білка на поверхні (адсорбція) – процес насичення [38]. На прикладі протеїну А встановлено, що імунореактивність подібних кон'югатів максимальна при певному співвідношенні білок:наночастинок та визначається розміром часток ауруму. Так, колоїдний аурум (частинки розміром 20 нм) використовували в імунологічних дослідженнях (н., *Neisseria Gonorrhoeae*, теофіліну, стрептококових антитіл групи А тощо) для маркування специфічних антигенних детермінант або рецепторів ліганда [39].

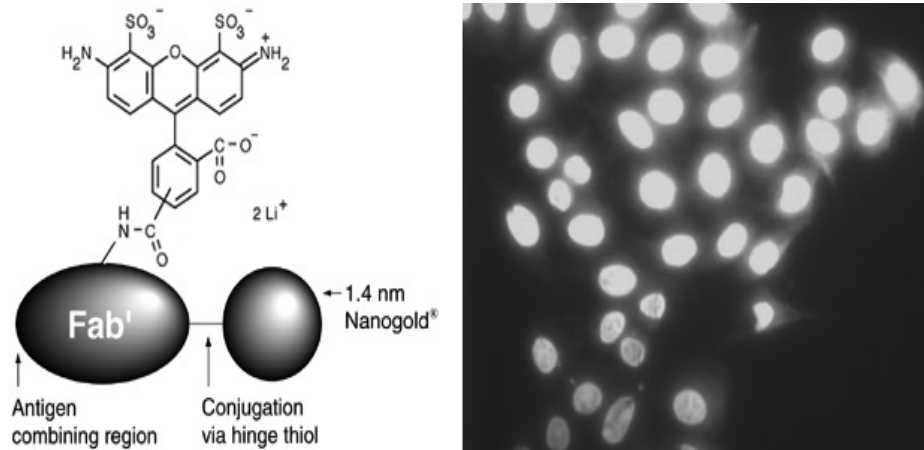


Рис. 2 Механізм кон'югації наночастинок ауруму з макромолекулою антигену. Візуалізація завдяки контрастним властивостям ауруму

Опосередкована поліетиленіміном (ПЕІ) та додецил-ПЕІ2 кон'югація плазмідної ДНК з наночастинками ауруму значно підвищує ефективність трансфекції, тобто може бути застосована як вектори цільової доставки генів. Це відкриває широкі можливості та є актуальним для генної терапії [40].

Інший напрямок застосування колоїдного ауруму, що на цей час активно розвивається, це створення вакцинних препаратів нового покоління. Наночастинки колоїдного ауруму сприяють посиленню синтезу антитіл щодо чужорідних речовин, або антигенів різної природи, тобто фактично виконують функцію ад'юванту. Існує велика група антигенів (антибіотики, гормони, вітаміни, пестициди тощо), на які імунна система утворює невелику кількість антитіл, але щоб до них викликати певну імунну відповідь, потрібна за багато велика доза цих речовин. Сучасні дослідники пропонують приєднувати антигени до колоїдних часток ауруму та у такому вигляді вводити їх в організм. Колоїдний аурум не викликає алергічних реакцій та не є токсичним; крім того, він саме не є антигеном. Зберігаючи склад прикріплених до нього молекул антигену, аурум може презентувати імунним клітинам макромолекулу в нативному вигляді. Ферментативна активність вільних ензимів (на прикладі аспарагінової протеази *Aspergillus Saitoi*) та кон'югованих наночастинками практично не відрізняється [41].

У роботі Дыкман Л.А., Богатырев В.А. (2007) згадується успішний досвід вчених Хабаровського НДІ епідеміології та мікробіології у застосуванні наночастинок ауруму в складі антивірусної вакцини як носіїв білкового антигену капсиду вірусу кліщового енцефаліту. Незважаючи на відсутність у складі вакцини ад'ювантів, запропонована вакцина має більш високі протективні властивості порівняно з комерційними аналогами [42].

Крім того, запропоновано застосування кон'югатів колоїдного ауруму та ДНК-вакцини з метою генетичної імунізації [43].

Препарати ауруму дуже перспективні як протипухлинні агенти. *In vivo* наночастинки ауруму середнього розміру 30 нм успішно застосовуються для доставки TNF- α (фактору некрозу пухлин) до карциноми товстої кишки (MC38 colon carcinoma). При цьому виявляється значне зниження рівня загального токсичного впливу комплексу TNF- α , кон'югованого з наночастинками ауруму, вкритими ПЕГ, на організм тварин, порівняно з вільним препаратом TNF- α [44].

Встановлено, що серед протизапальних препаратів аурутіомалат та ауранофін проявляють антибактеріальну та антимікробіотичну дію [45]. Раніше було визначено значну бактерицидну дію препаратів ауруму (у тому числі колоїдного) щодо *Helicobacter Pylori* та *Candida Utilis* [46].

На прикладі комплексу з хітозаном доведено, що наночастинки ауруму проявляють антиоксидантні властивості, сприяють посиленню протективних ефектів антиокислювачів у дезактивації вільних радикалів, та активації переносу електронів у окиснювально-відновлювальних реакціях [47]. За методом ЕПР встановлено, що наночастинки ауруму розміром 15 нм інактивують нітроксильні вільні радикали шляхом окиснювання до карбоксильних похідних [48]. Поряд з цим, нами було виявлено, що наночастинки ауруму розміром 20 нм і 30 нм у вигляді колоїдних дисперсій у певному діапазоні концентрацій впливає відновлюючим і стабілізуючим чином на інтенсивність окиснювальних (ліпопероксидація, окиснювальна модифікація білків) і енергетичних процесів у ізольованих мембранах *Escherichia Coli* і *Pasteurella Multocyda* виробничих штамів [26, 49]. Ці дані вказують на мембранотропні ефекти наночастинок ауруму, а використання їх надає можливість запропонувати новий засіб управління біологічними властивостями ентеробактерій при їх підтриманні в депозитаріях, а також й за умов промислового виробництва імунобіологічних препаратів.

Таким чином, препарати ауруму мають велике історичне минуле, а створення препаратів ауруму з використанням нанорозмірного ауруму є не менш перспективним майбутнім.

Висновки та перспективи подальших досліджень. За аналізом існуючої літератури та власних досліджень слід зазначити, що виникає необхідність у подальшому напрацюванні та накопиченні експериментального і клінічного матеріалу щодо механізмів біологічного впливу, перш за все, колоїдного ауруму, що з одного боку, надасть змогу систематизувати розрізненість та неоднозначність трактування механізмів біологічної активності цього металу, а з іншого – використовувати ці знання при створенні безпечних біопрепаратів спрямованої дії з використанням нанобіотехнологічних регламентів.

Результати вивчення механізмів біологічних ефектів ауруму та його препаратів необхідно враховувати при конструюванні нових засобів боротьби і захисту тварин, що містять у складі такий метал, а також при підтриманні у депозитаріях промислово значимих штамів мікроорганізмів.

1. Niel, J.G. Recherches et observation sur les effets des preparations d'or du dr. Chrestien dans le traitement de plusieurs maladies, et notamment dans celui des maladies syphilitiques. [Текст] / J.G. Niel, J.A. Chrestien // Paris, Gabon: J.A. Chrestien. – 1821. 2. Potter, S.O. L. A compend of iucagon medica, peutics, and prescription writing, with especial reference to the physiological actions of drugs. [Текст] Sixth Edition 1902. / S.O.L. Potter // Philadelphia: P. Blakiston's Sons&Co. 1894. 3. Fricker, S.P. 4-th International conference on gold and silver in medicine. [Текст] / S.P. Fricker // Gold Bulletin. – V. 31. – 1998. – P. 103-104. 4. Davies, P. [Текст] / P. Davies, C. Johnston, CL. Miller // Arthr. Rheum., 1983. – V. 26. – P. 82-86. 5. Farahat, M. [Текст] / M.Farahat // EULAR Congress Reports. – 1992. – V. 1. – P. 8-9. 6. Насонов, Е.Л. Лечение ревматоидного артрита препаратами золота [Текст] / Е.Л. Насонов, Р.М. Балабанова // Медпрактика. – М., 2002. – С. 24. 7. Jessop, J.D. Effects of gold salts and prednisolone on inflammatory cells. I. Phagocytic activity of macrophages and polymorphs in inflammatory exudates studied by a "skin-window" technique in rheumatoid and control patients [Текст] / J.D. Jessop, B. Vernon-Roberts, J. Harris // Ann Rheum Dis. – 1973. – V. 32, № 4. – P. 294-300. 8. Vischer, T.L. Mechanism of action of gold compounds [Текст] / T.L. Vischer // Wien Klin Wochenschr Suppl. – 1984. – V. 156. – P. 17-18. 9. Mertz, W. Review of the scientific basis for establishing the essentiality of trace elements [Текст] / W. Mertz // Biological Trace Element Research, 1998. – V. 66. – P. 185-191. 10. Alexiou, D. Trace elements (zinc, cobalt, selenium, rubidium, bromide, gold) in human placenta and newborn liver at birth [Текст] / D. Alexiou, A.P. Grimanis, M. Grimanis [et al.] // Pediatric Research, 1977. – V. 11. – P. 646-648. 11. Skandhan, K.P. Presence of several elements in normal and pathological human semen samples and its origin [Текст] / K.P. Skandhan, K.C. Abraham // Andrologia, 1984. – V. 16. – P. 587-588. 12. Burmester, G.R. Mechanism of action of gold in treatment of rheumatoid arthritis [Текст] / G.R. Burmester, H.R. Barthel // Z. Rheumatol., 1996, Sep.-Oct. – V. 55, № 5. – P. 299-306. 13. Abraham, G.E. Management of rheumatoid arthritis: rationale for the use of colloidal metallic gold [Текст] / G.E. Abraham, P.B. Himmel // J. of Nutritional and Environmental Medicine, 1997. – V. 7. – P. 295-305. 14. Abraham, G.E. Effect of colloidal gold on cognitive functions: a pilot study [Текст] / G.E. Abraham, S.A. McReynolds, J.S. Dill // Frontier Perspectives, 1998. – V. 7. – P. 39-41. 15. Hussain, N. Recent advances in the understanding of uptake of microparticulates across the gastrointestinal lymphatics [Текст] / N. Hussain, V. Jaitly, A.T. Florence // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2001. – Vol. 50, No. 1-2. – P. 107-142. 16. Kipen, H.M. Smaller is not always better: nanotechnology yields nanotoxicology [Текст] / H.M. Kipen, D.L. Laskin // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2005. – №. 289. – P. 696-697. 17. Decker, T. A quick and simple methods for quantitation of lactate dehydrogenase release in measurement of cellular cytotoxicity and tumor necrosis factor (TNF) activity [Текст] / T. Decker, M.L. Lohmann-Matther // J. Immunol. Methods. – 1998. – No. 15. – P. 61-67. 18. Cook, J.A. Viability measurements in mammalian cell systems [Текст] / J.A. Cook, J.B. Mitchell // Anal. Biochem. – № 179. – P. 1-7. 19. Jurisic, V. In vitro assays for cell death determination [Текст] / V. Jurisic // Arch. Oncol. – 2008. – Vol. 16, No. 3-4. – P. 49-54. 20. Crouch, S. Biocompatibility testing ATP bioluminescence [Текст] / S. Crouch // Med. Device Technol. – № 11. – P. 12-15. 21. Weyermann, J. A practical note on the use of cytotoxicity assays [Текст] / J. Weyermann, D. Lochmann, A. Zimmer // Int. J. Pharm. – 2005. – № 288. – P. 369-376. 22. Shukla, R. Biocompatibility of gold nanoparticles and their endocytotic fate inside cellular compartment: a microscopic overview [Текст] / R. Shukla, V. Bansal, M. Chaudhary [et al.] // Langmuir. – 2005, Nov 8. – V. 21, № 23. – P. 10644-10654. 23. Дибкова, С.М. Оцінка стану мікрофлори шлунково-кишкового тракту людини при дії наночастинок золота і срібла [Текст] / С.М. Дибкова // Вісник проблем біології та медицини. – 2010. – № 3. – С. 223-227. 24. Дибкова, С.М. Визначення ушкоджень ДНК наночастинами металів, перспективних для біотехнології [Текст] / С.М. Дибкова, М.Є. Романько, Т.Г. Грузина [та ін.] // Біотехнологія. – 2009. – Т.2, № 3. – С. 80-85. 25. Романько, М.Є. Мембранотропний вплив наночастинок аурому та аргентуму на інтенсивність окиснювальних процесів у клітинах *Escherichia* за умов їх ліофілізації/регідратації [Текст] / М.Є. Романько // Біологія тварин. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 460-473. 26. Ушкалов, В.О. Біобезпечні та біосумісні наночастинки металів у ветеринарній медицині [Текст] / В.О. Ушкалов, М.Є. Романько, Т.Г. Грузина, С.М. Дибкова, Л.С. Резніченко // Вет. медицина України. – 2010. – № 6. – С. 30-34. 27. Романько, М.Є. Мембрана клітин *Escherichia* як системний біомаркер оцінювання біосумісності та безпеки наноматеріалів [Текст] / М.Є. Романько, В.С. Бойко, Л.В. Матюша, В.О. Ушкалов // Вет. медицина: Міжвід. темат. наук. зб. – Харків, 2010. – Вип. 94. – С. 140-146. 28. Jain, K.K. The role of nanobiotechnology in drug discovery [Текст] / K.K. Jain // Drug Discov. Today, 2005 Nov 1. – V. 10, № 21. – P. 1435-1442. 29. Jain, K.K. Nanotechnology in clinical laboratory diagnostics [Текст] / K.K. Jain // Clin. Chim. Acta, 2005 Aug. – V. 358, № 1-2. – P. 37-54. 30. Penn, S.G. Nanoparticles for bioanalysis [Текст] / S.G. Penn, He L, M.J. Natan // Curr. Opin. Chem. Biol., 2003 Oct. – V. 7, № 5. – P. 609-615. 31. Goodman, S.L. Colloidal gold markers and probes for routine application in microscopy [Текст] / S.L. Goodman, G.M. Hodges, L.K. Trejdosiwicz, D.C. Livingston // J. Microsc., 1981 Aug. – V. 123, Pt 2. – P. 201-213. 32. Hainfeld, J.F. Gold nanoparticles: a new X-ray contrast agent [Текст] / J.F. Hainfeld, D.N. Slatkin, T.M. Focella, H.M. Smilowitz // Br. J. Radiol., 2006 Mar. – V. 79, № 939. – P. 248-253. 33. Jahnen-Dechent, W. Function follows form: shape complementarity and nanoparticle toxicity [Текст] / W. Jahnen-Dechent, U. Simon // Nanomedicine. – 2008. – Vol. 3, № 5. – P. 601-603. 34. Characterization of nanoparticles for therapeutics [Текст] / J.B. Hall, M.A. Dobrovolskaia, A.K. Patri [et al.] // Nanomedicine. – 2007. – Vol. 2, No. 6. – P. 789-803. 35. Preclinical studies to understand nanoparticle interaction with the immune system and its potential effects on nanoparticle biodistribution [Текст] / M.A. Dobrovolskaia, P. Aggarwal, J.B. Hall [et al.] // Mol. Pharm. – 2008. – Vol. 5, № 4. – P. 487-495. 36. Polak, G.M. Immunolabelling for electron microscopy [Текст] / G.M. Polak, I.M. Varndell // New York: Elsevier, 1984. 37. De Roe, C. A model of protein-colloidal gold interactions [Текст] / C. De Roe, P.J. Courtoy, P. Baudhuin // J. Histochem. Cytochem., 1987 Nov. – V. 35, № 11. – P. 1191-1198. 38. United States Patent 4, 853, 335 Olsen, et al. August 1, 1989. Colloidal gold particle concentration immunoassay. 39. Thomas, M. Conjugation to gold nanoparticles enhances polyethylenimine's transfer of plasmid DNA into mammalian cells [Текст] / M. Thomas, M. Klibanov // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2003. – Vol. 100, № 16. – P. 9138-9143. 40. Gole, A. On the preparation, characterization and enzymatic activity of fundal protease-gold colloid bioconjugates [Текст] / A. Gole, C. Dach, C. Coman [et al.] // Bioconjug. Chem., 2001 Sep.-Oct. – V. 12, № 5. – P. 684-690. 41. Дыкман, Л.А. Наночастицы золота: получение, функционализация, использование в биохимии и иммунохимии [Текст] / Л.А. Дыкман, В.А. Богатырев // Успехи химии. – 2007. – Т. 76, № 2. – С. 199-213. 42. United States Patent 6, 294, 378 Houghton, et al. September 25, 2001. Method and reagents for genetic immunization. 43. Colloidal gold: novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery [Текст] / G.F. Paciotti, L. Myer, D. Weinreich [et al.] // Drug Deliv. – 2004. – Vol. 11, № 3. – P. 169-183. 44. Endo, T. [Текст] / T. Endo // Rheumatol. Europe, 1995. – V. 3, № 24. – P. 228. 45. Коробушкина, Е.Д. Влияние золота на рост и морфологические свойства *Candida Utilis* [Текст] / Е.Д. Коробушкина, И.И. Позмогова, Г.И. Оботнова, И.Л. Оботнова // Микробиология. – 1987. – Т. 56. – Вип. 1. – С. 44-51. 46. Esumi, K. Antioxidant-potentiality of gold-chitosan nanocomposites [Текст] / K. Esumi, N. Takei, T. Yoshimura // Colloids and Surfaces B.: Biointerfaces, V. 32, N 2, Oct. 2003. – P. 117-123(7). 47. Zhang, Z. On the interactions of free radicals with gold nanoparticles [Текст] / Z. Zhang, A. Berg, H. Levanon [et al.] // J. Am. Chem. Soc., 2003 Jul. 2. – V. 125, № 26. – P. 7959-7963. 48. Романько, М.Є. Вплив наночастинок золота та срібла на АТФ-азну активність нативних і регідратованих клітин виробничих штамів *Escherichia coli* [Текст] / М.Є. Романько, Л.С. Резніченко, Т.Г. Грузина [та ін.] // Укр. біохім. журнал. – 2009. – № 6. – С. 70-76.

BIOLOGICAL EFFECTS OF IONIC AND COLLOID (NANO- SIZE) AURUM ANT ITS PREPARATIONS. PROSPECTS OF ITS APPLICATION**Roman'ko M.Ye.***National Scientific Center "Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine", Kharkiv*

Results of analysis, systematization and generalization of literature data and of own researches concerning mechanisms of biological effects of ionic and colloid aurum and its preparations are presented in the paper. Prospects and directions of new generation aurum preparations development are described.