

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра общей физики

Применение магнитных наночастиц в нанотераностике

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента 4 курса, 4022 группы,
направления подготовки 03.03.02 Физика
Института физики

Харченко Антона Андреевича

Научный руководитель
к.ф.-м.н., доцент

Б.А. Медведев

Заведующий кафедрой
общей физики
д.ф.-м.н., профессор

А.А. Игнатъев

Саратов 2021 г.

ВВЕДЕНИЕ

Тема и проблематика данной работы посвящена информационно-аналитическому обзору применения магнитных наночастиц (МНЧ) в нанотераностике с использованием переменных магнитных полей.

Объект исследования – Магнитные наночастицы, используемые для путей решения в терапии и ранней диагностики злокачественных опухолей (вопросы токсичности и адресной доставки капсулированных МНЧ) ,

Цель исследования – составление информационно-аналитического обзора по актуальным исследованиям по применению МНЧ в нанотераностике. В работе рассматривается теоретическая модель поведения МНЧ в переменных магнитных полях Головина Ю.И и сотр.[1,4,5,8,21,22]; представлены результаты экспериментов по применению МНЧ в нанотераностике в ведущих университетах и лабораториях России и мира.

Для выполнения поставленной цели сделано :

1. Осуществлен поиск и проанализированы актуальные работы за последние 5 лет .

2. Проведено обсуждение оптимальных параметров полей и магнитных наночастиц используемых в нанотераностике.

3. Составлен информационно-аналитический обзор.

Научная новизна данной работы заключается в представлении и обсуждении актуальной информации по применению магнитных наночастиц в нанотераностике.

Выпускная квалификационная работа состоит из трёх глав и приложения. В первой главе описываются эффекты магнитных полей и магнитных наночастиц, отмечаются оптимальные параметры, безопасные для применения в лабораторных условиях для собственных каналов воздействия МНЧ. Во второй главе рассматривается процесс функционализации , который направлен на устранение токсичности и расширение путей применения МНЧ. В третьей главе описываются результаты экспериментов известных центров по работе над МНЧ в области низкочастотных магнитных полей. В заключении обозначены результаты исследований. В приложении показаны ведущие центры нанобиотехнологий.

ГЛАВА 1 Собственное действие магнитных полей и магнитных наночастиц

1.1 Греющие и негреющие магнитные поля в биомедицине и окружающей среде

Реально ПМП лабораторной напряженности (10^4 – 10^6 А/м) и обычной продолжительности экспозиции 100–1000 с могут вызвать значимый разогрев тканей теплокровных при $f \gg 10$ кГц, а при наличии в тканях МНЧ — при $f \gg 1$ кГц). При этом они начинают оказывать системное, нелокализованное и неспецифичное действие на организм, которое добавляется к собственно электромагнитному влиянию и может его превосходить во многих случаях. Негреющими по отношению к организму теплокровного животного можно считать такие ПМП, которые вызывают пренебрежимо малое тепловыделение и изменение температуры по сравнению с метаболической теплогенерацией и теплопереносом за счет кровотока и теплопроводности тканей.

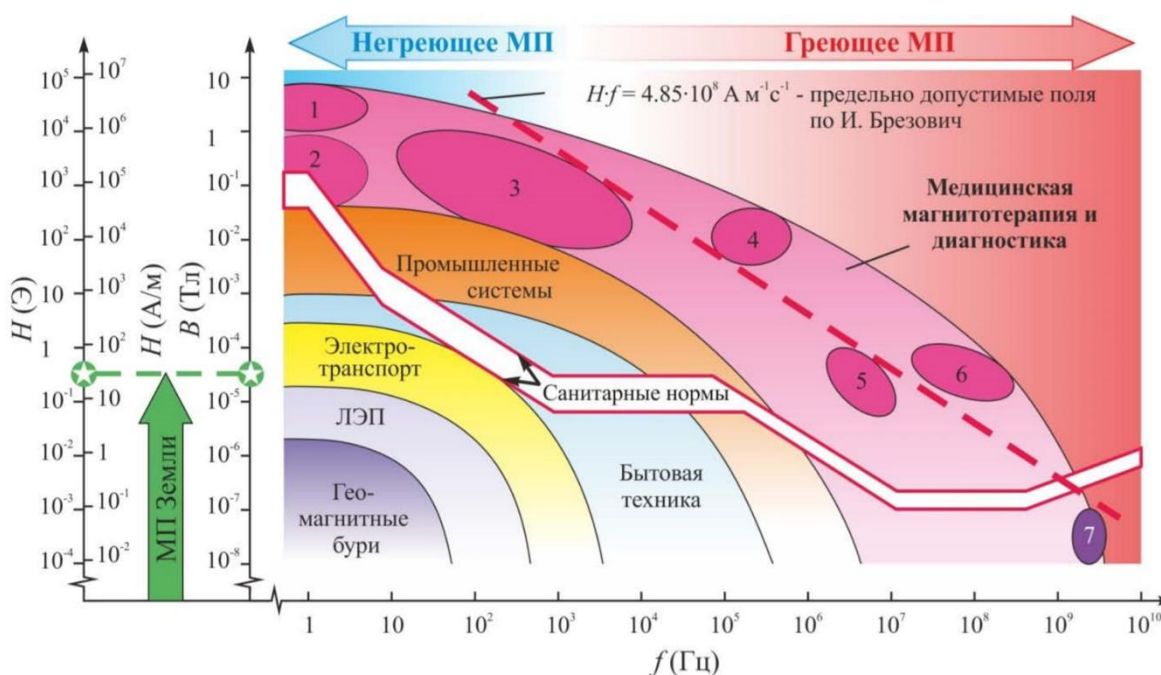


Рис.1. Карта природных и техногенных магнитных полей с границами допустимых напряженностей.

Ломаные красные линии на рис. 1 обозначают предельно допустимые поля в соответствии с рекомендациями Международной комиссии по защите от ионизирующих излучений (ICNIRP): верхняя линия — для производственных условий, нижняя — для жилых помещений. Пунктирная линия соответствует

условию $Hf = 4.85 \cdot 10^8$ А/м·Гц, ограничивающему применение ЭМП в медицинских целях. 1 — МРТ (постоянное МП); 2 — магнитостатическая терапия; 3 — импульсная магнитотерапия; 4 — радиочастотная магнитная гипертермия (РЧ МГТ); 5 — высокочастотный индукционный нагрев; 6 — МРТ (РЧ МП); 7 — поле сотовой связи в стандарте GSM.

1.2 Термическое воздействие магнитных наночастиц .

Термический канал воздействия ПМП на МНЧ и окружающие их ткани лежит в основе магнитной гипертермии (МГТ) для онкотерапии, предложенной в 1950-х годах и вышедший к настоящему моменту на стадию клинических испытаний . Эта технология основана на том, что малигнизированные клетки более чувствительны к нагреву до температур в области $\sim 43\text{--}46$ °С , чем здоровые. При таких температурах происходит преимущественный апоптоз первых и последующая абляция опухоли. Однако при всей привлекательности и кажущейся простоте осуществления МГТ имеет ряд серьезных недостатков, препятствующих ее широкому клиническому использованию. Так, нагрев является молекулярно неспецифическим и его невозможно локализовать в области существенно меньше ~ 1 см³ ввиду значительной теплопроводности окружающих тканей. В живых организмах тепловое поле дополнительно размывается кровотоком. Кроме того, температуру внутри живой ткани во внутренних органах достаточно сложно измерить, что усложняет контроль дозировки и увеличивает вероятность повреждения окружающих здоровых тканей и их некроза при нагреве выше ~ 47 °С с последующей интоксикацией организма. Возможности для оптимизации нагрева при МГТ весьма ограничены. Будучи зависимой от размеров, формы и материала МНЧ, величина SAR обычно лежит в диапазоне от 100 до 1000 Вт/г. Частота и напряженность допустимых ПМП ограничены санитарными нормами.

1.3 Магнитномеханическое воздействие магнитных наночастиц.

Магнитомеханический канал управления МНЧ рассматривается сейчас как фундаментальная основа инновационной концепции, чаще всего называемой магнитомеханической актуацией (ММА), в процессе которой низкочастотное негреющее ПМП возбуждает вращательно-колебательные или поступательно-колебательные движения МНЧ. Это вызывает деформацию или относительное смещение макромолекул в окружающих наноразмерных биохимических структурах (от единичных макромолекул до сложных макромолекулярных биологических систем), благодаря чему даже

неспецифическое воздействие при ММА, в отличие от МГТ, локализуется на наномасштабном уровне, сопоставимом с размерами МНЧ.

ГЛАВА 2 Функционализированные магнитные наночастицы

2.1. Определение функционализированных магнитных наночастиц

Магнитные наночастицы в чистом виде не могут быть применены даже в простейших биохимических или медицинских приложениях. Как правило, их функционализируют, покрывая одной или несколькими оболочками. Они предохраняют МНЧ от окисления и деградации, придают им гидрофильные свойства, предотвращают самоагрегирование, понижают цитотоксичность.

Помимо этого, МНЧ снабжают различными функциональными молекулами активного терапевтического агента или диагностикума, молекулами для селективного прикрепления к намеченным молекулярным мишеням и/или облегчающими проникновение ФМНЧ через клеточную мембрану. Функционализация МНЧ, адекватная поставленной задаче, способна обеспечить необходимую молекулярную локальность и селективность их действия. Для магнитной тераностики к настоящему времени разработаны и применяются главным образом ФМНЧ трех типов: единичные МНЧ, покрытые различными лигандами (обычно с гидродинамическим радиусом R_{HD} до 100 нм); нанокapsулы (например, липосомы, экзосомы) с $R_{HD} \approx 100\text{--}300$ нм, содержащие МНЧ; и высокопористые частицы-матрицы из различных биосовместимых материалов (полимерные дендримеры, наногели, мезопористые керамики) с $R_{HD} \approx 200\text{--}5000$ нм, также содержащие МНЧ.

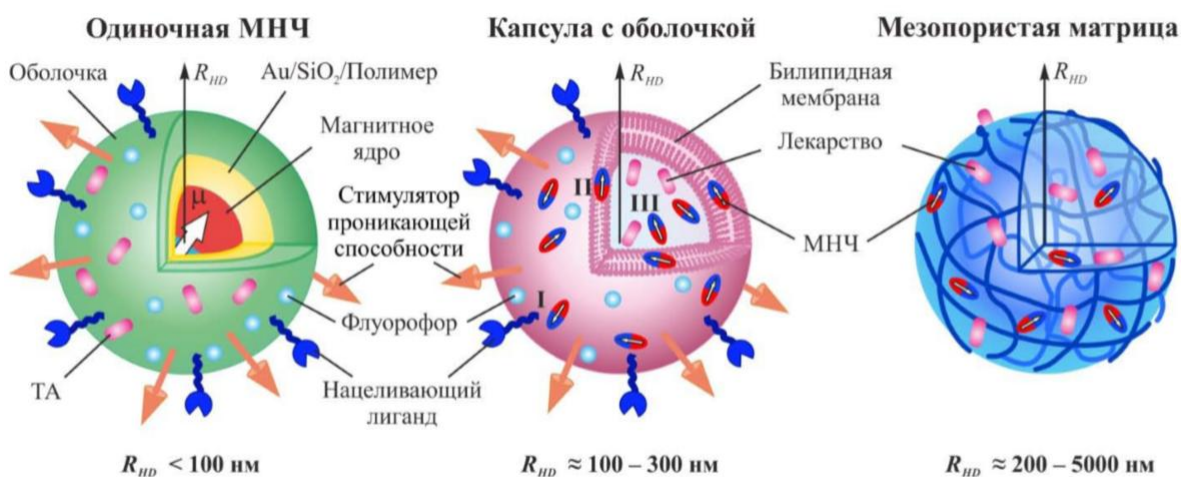


Рис.2. Типичные представители трех основных классов функционализированных магнитных частиц для различных биомедицинских приложений с указанием интервала типичных значений гидродинамического радиуса.

2.2 Динамика магнитных наночастиц в переменном магнитном поле.

В большинстве биомедицинских приложений в качестве материала магнитного ядра используют магнетит Fe_3O_4 ($J_s \approx 80 A \times m^2 / kg$), имеющий существенно меньшую токсичность, чем чистые магнитные металлы и многие магнитные сплавы. Уравнение вращательно-колебательного движения ФМНЧ под действием ПМП в плоскости, задаваемой векторами магнитного момента МНЧ μ и поля B

$$I \left(\frac{d^2 \varphi}{dt^2} \right) = -\mu B(t) \sin \varphi - 6\eta V_{HD} \frac{d\varphi}{dt} \quad (1)$$

Здесь φ — угол текущего направления магнитного момента МНЧ относительно направления вектора напряженности внешнего ПМП в первом полупериоде его действия, I — момент инерции ФМНЧ. Для оценки сверху момента инерции ФМНЧ примем $I = (2/5)(4/3)\pi R_{Au}^5 \cdot \rho_{Au}$,

а ее магнитный момент $\mu = J_s \cdot \rho_m \cdot V_m$,

здесь ρ_m и ρ_{Au} — плотности соответственно магнитного ядра и золотой оболочки, V_m и V_{HD} — объемы соответствующих частей МНЧ,

$R_{Au} = R_m + \delta$ — наружный радиус золотой оболочки частицы,

$R_{HD} = R_m + \delta + l_L$ — ее гидродинамический радиус с учетом длины лигандов l_L . Положим, что МП меняется по гармоническому закону

$B(t) = B_a \sin(\omega t)$,

где B_a — амплитудное значение, $\omega = 2\pi f$ — циклическая частота ПМП.

2.3 Имобилизованные магнитных наночастицы.

Под иммобилизованными будем понимать МНЧ, соединенные молекулярными связями с другими подобными частицами, везикулами, клеточными мембранами, органеллами и иными объектами, размеры и масса которых сопоставимы или превышают таковые у рассматриваемой ФМНЧ. Анализ динамики иммобилизованной ФМНЧ позволяет понять на качественном уровне закономерности, справедливые и для агрегатов, содержащих две и более связанные магнитные частицы.

Система уравнений, описывающих движение ФМНЧ под действием внешнего ПМП, имеет следующий вид:

$$M \frac{d^2 r}{dt^2} = F_e - 6\pi\eta R_{HD} \frac{dr}{dt}, \quad (2)$$

$$I_{ij} \frac{d^2 \varphi}{dt^2} = \mu \times B(t) - (F_{MM}) \times (R_{Au}) - 8\pi\eta (V_{HD}) \varphi. \quad (3)$$

Здесь r — радиус-вектор центра частицы, φ — текущий угол ее поворота относительно первоначального положения,

$M \approx V_m \rho_m + (V_{Au} - V_m) \rho_{Au}$ — масса МНЧ,

I_{ij} — тензор момента инерции МНЧ.

Абсолютное значение силы реакции связи $F_{MM} = c \Delta l$,

R_{Au} — радиус-вектор из центра МНЧ к точке приложения F_{MM} ,

c — эффективная жесткость связи.

ГЛАВА 3 Экспериментальные результаты и выводы исследований последних лет

В ряде работ содержатся сведения о результатах магнитомеханического активирования ФМНЧ в НЧ МП при эмпирически выбранных параметрах эксперимента [9, 10]. Так, в [9] описано применение ММА в регенеративной медицине и тканевой инженерии, в [11, 12] — контролируемый выпуск из нанокапсул ДНК и других биоактивных веществ. Изменение активности фермента под действием НЧ МП наблюдали в [13], а индуцирование гибели раковых клеток — в [14–17]. Выявленные в этих экспериментах частотные и полевые зависимости имели сложный, немонотонный характер, что диктует необходимость систематического подробного изучения откликов на ММА различных биохимических систем. С учетом этих обстоятельств и описанных выше моделей были проведены более тщательные и физически обоснованные эксперименты [14, 17, 21, 22, 23]. В них определены условия наиболее эффективного применения ММА в биомедицинских системах, которые в целом согласуются с разработанной теорией Головина [23–30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор состояния исследований путей и механизмов применения магнитных наночастиц, дистанционно управляемых переменными магнитными полями, показывает многообразие и значимость параметров поля, определяющих конкретный канал воздействия на систему, а также эффективность каждого из них.

Далее перейдем к выводу о оптимальных физических параметрах для МНЧ в магнитных полях.

Напряженность поля и индукцию необходимо оценивать в рамках критерия Брезовича до $Hf = 4.85 \cdot 10^8$ А/м·Гц. Оптимальная величина индукции

поля в экспериментах оценивалась как 100 мТл. Частотные же характеристики и размеры магнитных наночастиц будут отличаться. Для магнитной гипертермии частоты лежат в пределах 200 кГц–700 кГц и радиус магнитных наночастиц оптимален в районе 15 нм (где 7–10 нм радиус магнетита). Для адресной доставки можно использовать капсулы с оболочкой и мезопористые матрицы радиусом в пределах до 500 нм и поля частотой 100–400 Гц. Для магнитномеханической актуации используются поля частотой до 1 кГц и частицы радиуса до 100 нм.

К настоящему моменту ясно, что МГТ имеет ряд недостатков, ограничивающих ее обособленное применение. Однако МГТ с успехом может применяться в качестве сенситизатора биохимических систем к другим видам воздействия — радио- и химиотерапии, а также магнитомеханической актуации. Исходя из выше сказанного о МГТ и ММА, нужно перейти к технологии лишенной изъянов и имеющей большую универсальность, поэтому перспективным направлением в нанотерапии является применение функционализированных МНЧ, использование оболочек и сложных цепных связей позволяет снизить токсичность для биологического организма использовать их не только в МГТ но и в адресной доставке лекарственных препаратов.

Результаты работы будут включены в лекционный курс для магистратуры (направление подготовки 03. 04. 02. «Физика»): «Магнитоуправляемые наночастицы для медицинских исследований» и представлены докладом на 25 – ой Международной молодежной научной школе Saratov Fall Meeting 2021.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Ю.И. Головин, Н.Л. Клячко, А.Г. Мажуга, С.Л. Грибановский, Д.Ю. Головин, А.О. Жигачев, А.В. Шуклинов, М.В. Ефремова, М.М. Веселов, К.Ю. Власова, А.Д. Усвалиев, И.М. Ле-Дейген, А.В. Кабанов. Новые подходы к нанотерапии: полифункциональные магнитные наночастицы, активируемые негреющим низкочастотным магнитным полем, управляют биохимической системой с молекулярной локальностью и селективностью. // Нанобиология. Том 13, № 5 (2018). С.3–25.
2. Chang L., Liu X.L., Fan D.D., Miao Y.Q., Zhang H., Ma H.P., Liu Q.Y., Ma P., Xue W.M., Luo Y.E., Fan H.M. The efficiency of magnetic hyperthermia and in vivo histocompatibility for human-like collagen protein-coated magnetic nanoparticles // Int. J. Nanomedicine. 2016. V. 11. P. 1175–1185
3. Brezovich I.A. Low frequency hyperthermia: capacitive and ferromagnetic thermoseed methods. In: biological, physical and clinical aspects of hyperthermia (Eds B. R. Paliwal, F. W. Hetzel, and M. W. Dewhirst) // Med. Phys. Monogr. 1988. V. 16. P. 82–111.

4. Ю.И. Головин, Н.Л. Клячко, А.Г. Мажуга, С.Л. Грибановский, Д.Ю. Головин, А.О. Жигачев, А.В. Шуклинов, М.В. Ефремова, М.М. Веселов, К.Ю. Власова, А.Д. Усвалиев, И.М. Ле-Дейген, А.В. Кабанов. Пути и методы управления биомолекулярными структурами с помощью магнитных наночастиц, активируемых переменным магнитным полем // *Нанобиология*. Том 13, № 6 (2018). С.82-90.
5. Головин Ю.И., Клячко Н.Л., Грибановский С.Л., Головин Д.Ю., Мажуга А.Г. Модель контролируемого высвобождения лекарств из функционализированных магнитных наночастиц негреющим переменным магнитным полем // *Письма в ЖТФ*. 2016. Т. 42. № 5. С. 89–95.
6. Castillo M., Ebersperger R., Wirtz D., Walczak M., Hurtado D.E., Celedon A. Local mechanical response of cells to the controlled rotation of magnetic nanorods // *J. Biomed. Mat. Res. B*. 2014. V. 102. № 8. P. 1779–1785
7. Park R.L. *Voodoo science: the road from foolishness to fraud*. Oxford: Oxford University Press. 2001. 240 p.
8. Головин Ю.И., Клячко Н.Л., Сокольски-Папков М., Кабанов А.В. Однодоменные магнитные наночастицы как генераторы силы для наномеханического управления биохимическими реакциями низкочастотным магнитным полем // *Известия РАН. Серия физическая*. 2013. Т. 77. № 11. С. 1621–1630.
9. Santos L.J., Reis R.L., Gomes M.E. Harnessing magnetic mechano-actuation in regenerative medicine and tissue engineering // *Review Trends in Biotechnology*. 2015. V. 33. № 8. P. 471–479.
10. Kim D.H., Rozhkova E.A., Ulasov I.V., Bader S.D., Rajh T., Lesniak M.S., Novosad V. Biofunctionalized magnetic-vortex microdiscs for targeted cancer-cell destruction // *Nat. Mater*. 2010. V. 9. P. 165–171.
11. Banchelli M., Nappini S., Montis C., Bonini M., Canton P., Bertia D., Baglioni P. Magnetic nanoparticle clusters as actuators of ssDNA release // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2014. V. 16. P. 1023–1031.
12. Nappini S., Bombelli F.B., Bonini M., Norden B., Baglioni P. Magnetoliposomes for controlled drug release in the presence of low-frequency magnetic field // *Soft Matter*. 2010. V. 6. P. 154–162 .
13. Klyachko N.L., Sokolsky- Papkov M., Pothayee N., Efremova M.V., Gulin D.A., Pothayee N., Kuznetsov A.A., Majouga A.G., Riffle J.S., Golovin Y.I., Kabanov A.V. Changing the enzyme reaction rate in magnetic nanosuspensions by a non- heating magnetic field // *Angewandte Chemie. Int. Edition*. 2012. V. 51. P. 12016–12019.
14. Leulmi S., Chauchet X., Morcrette M., Ortiz G., Joisten H., Sabon P., Livache T., Hou Y., Carrière M., Lequiena S., Dieny B. Triggering the apoptosis of targeted human renal cancer cells by the vibration of anisotropic magnetic particles attached to the cell membrane // *Nanoscale*. 2015. V. 7. P. 15904–15914.
15. Wang B., Bienvenu C., Mendez-Garza J., Madeira P.A., Vierling P., Di Giorgio C. Necrosis of HepG2 cancer cells induced by the vibration of magnetic particles // *J. Magnetism and Magnetic Mater*. 2013. V. 344. P. 193–201.

16. Kim D.H., Rozhkova E.A., Ulasov I.V., Bader S.D., Rajh T., Lesniak M.S., Novosad V. Biofunctionalized magnetic-vortex microdiscs for targeted cancer-cell destruction // *Nat. Mater.* 2010. V. 9. P. 165–171.
17. Master A.M., Williams P.M., Pothayee Nik., Pothayee Nip., Zhang R., Vishwasrao H.M., Golovin Y.I., Riffle J.S., Sokolsky M., Kabanov A.V. Remote actuation of magnetic nanoparticles for cancer cell selective treatment through cytoskeletal disruption // *Scientific Rep.* 2016. V. 6. P. 33560.
18. Vlasova K.Y., Abakumov M.A., Deygen I.M., Golovin Y.I., Majouga A.G., Kabanov A.V., Klyachko N.L. New approach in remote control of drug release from container by means of magnetic nanoparticles and low frequency magnetic field // *Proc. of 7th Baikal International Conference “Magnetic materials. New technologies” (BICMM-2016).* Listvyanka village. Irkutsk region. RF. 22–26 August. 2016. P. 110–111.
19. Kutsenok E.D., Deygen I.M., Rudakovskaya P.G., Majouga A.G., Golovin Y.I., Kudryashova E.V., Kabanov A.V., Klyachko N.L. The study of the influence of low-frequency alternative magnetic field on the complexes of liposomes with magnetic nanoparticles by fluorescent methods // *Proc. 7th International Conference “Biomaterials and Nanobiomaterials: Recent Advances Safety-Toxicology and Ecology Issues” (Bionanotox 2016).* Heraklion. Crete. Greece. May 8–13. 2016. P. 31.
20. Le-Deygen I.M., Kutsenok E.O., Efremova M.V., Rudakovskaya P.G., Majouga A.G., Golovin Yu I., Gribanovsky S.L., Ghigachev A.O., Boldyrev I.A., Vodovozova E.L., Kudryashova E.V., Kabanov A.V., Klyachko N.L. Extremely low magnetic field as a perspective alternative for membrane microviscosity regulation // *Proc. 8th International conference “Biomaterials and nanobiomaterials: Recent Advances Safety-Toxicology and Ecology Issues”.* Heraklion. Crete. Greece. May 7–14. 2017. P. 11–11.
21. Golovin Y.I., Gribanovsky S.L., Golovin D.Y., Klyachko N.L., Majouga A.G., Master A.M., Sokolsky M., Kabanov A.V. Towards nanomedicines of the future: Remote magneto-mechanical actuation of nanomedicines by alternating magnetic fields // *J. Control. Release.* 2015. V. 219. P. 43–60.
22. Golovin Y.I., Klyachko N.L., Majouga A.G., Sokolsky M., Kabanov A.V. Theranostic multimodal potential of magnetic nanoparticles actuated by non-heating low frequency magnetic field in the new generation nanomedicine // *J. Nanopart. Res.* 2017. V. 19. P. 63 (48 pp.)
23. Головин Ю.И., Клячко Н.Л., Головин Д.Ю., Ефремова М.В., Самодуров А.А., Сокольски-Папков М., Кабанов А.В. Новый подход к управлению биохимическими реакциями в магнитной наносuspension с помощью низкочастотного магнитного поля // *Письма в ЖТФ.* 2013. Т. 39. № 5. С. 24–32.
24. Головин Ю.И., Клячко Н.Л., Сокольски-Папков М., Кабанов А.В. Однодоменные магнитные наночастицы как генераторы силы для наномеханического управления биохимическими реакциями низкочастотным магнитным полем // *Известия РАН. Серия физическая.* 2013. Т. 77. № 11. С. 1621–1630.

25. Головин Ю.И., Грибановский С.Л., Клячко Н.Л., Кабанов А.В. Наномеханическое управление активностью ферментов, иммобилизованных на однодоменных магнитных наночастицах // Журн. технической физики. 2014. Т. 84. № 6. С. 147–150.
26. Головин Ю.И., Грибановский С.Л., Головин Д.Ю., Клячко Н.Л., Кабанов А.В. Однодоменные магнитные наночастицы в переменном магнитном поле как медиаторы локальной деформации окружающих макромолекул // Физика твердого тела. 2014. Т. 56. № 7. С. 1292–1300 .
27. Головин Ю.И., Клячко Н.Л., Грибановский С.Л., Головин Д.Ю., Мажуга А.Г. Магнитомеханическое управление высвобождением лекарств из функционализированных магнитных наночастиц // Письма в ЖТФ. 2015. Т. 41. № 14. С. 22–26.
28. Golovin Y.I., Gribanovsky S.L., Golovin D.Y., Zhigachev A.O., Klyachko N.L., Majouga A.G., Sokolsky M., Kabanov A.V. The dynamics of magnetic nanoparticles exposed to non-heating alternating magnetic field in biochemical applications: theoretical study // J. Nanopart. Res. 2017. V. 19. P. 59 (14 p.).
29. Головин Ю.И., Клячко Н.Л., Грибановский С.Л., Головин Д.Ю., Мажуга А.Г. Модель контролируемого высвобождения лекарств из функционализированных магнитных наночастиц негреющим переменным магнитным полем // Письма в ЖТФ. 2016. Т. 42. № 5. С. 89–95.
30. Golovin Y., Golovin D., Klyachko N., Majouga A., Kabanov A. Modeling drug release from functionalized magnetic nanoparticles actuated by non-heating low frequency magnetic field // J. Nanopart. Res. 2017. V. 19. P. 64 (10 p.).
31. Pathak R.A., Hemal A.K. Intraoperative ICG-fluorescence imaging for robotic-assisted urologic surgery: current status and review of literature. *Int Urol Nephrol.* 2019, March 22. DOI: 10.1007/s11255-019-02126-0
32. Stanga P.E., Lim J.I., Hamilton P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: an evidencebased update. *Ophthalmology.* 2003;110(1):15–21. PMID: 12511340
33. Halle B.M., Poulsen T.D., Pedersen H.P. Indocyanine green plasma disappearance rate as dynamic liver function test in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(10):1214–9. DOI: 10.1111/aas.12406
34. Takagi Y., Kikuta K., Nozaki K., Sawamura K., Hashimoto N. Detection of a residual nidus by surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in a child with a cerebral arteriovenous malformation. *J Neurosurg.* 2007;107(5):416–8. DOI: 10.3171/PED-07/11/416
35. И.Ф. Гареев , О.А. Бейлерли , В.Н. Павлов , Shiguang Zhao , Xin Chen , Zhixing Zheng , Chen Shen , Jinxian Sun. Наночастицы: новый подход в диагностике и терапии глиальных опухолей головного мозга. // Креативная онкология и хирургия. 2019. Т.9 № 5. С 66-74.