

УДК 546.87, 620.3

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ ВИСМУТА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ В БИОМЕДИЦИНЕ

© 2025 г. А. В. Рудый^{a, b, *}, А. А. Фроня^{a, b}, И. Н. Завестовская^{a, b}

^aНациональный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва, 115409 Россия

^bФизический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Москва, 119991 Россия

*E-mail: AVRudy@mephi.ru

Поступила в редакцию 30.05.2023 г.

После доработки 06.06.2023 г.

Принята к публикации 12.06.2023 г.

В работе представлен анализ современных направлений биомедицинского применения наночастиц висмута. Рассмотрены работы, демонстрирующие применение наночастиц висмута как контрастного агента для визуализации, агента для фототерапии, как основы антибактериальных препаратов. Делается акцент на тераностических применениях этого нового материала, которые крайне важны для задач ранней диагностики и малоинвазивного локализованного лечения онкологических заболеваний. Висмут рассматривается как радионуклид для ядерной медицины. Поднимаются такие важные вопросы, как биосовместимость, токсичность, выведение из организма.

Ключевые слова: висмут, наночастицы, тераностика, ядерная медицина

DOI: 10.56304/S2079562924050427

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается интенсивное развитие исследований с наноразмерными частицами и их применением в биомедицине: разрабатываются методы и технологии получения, методы контроля, диагностики, изучения и стабилизации их свойств. Уникальные свойства наночастиц зависят от исходного материала, методов получения и обработки, их результирующей формы и размеров.

Интерес к наночастицам в биомедицине обусловлен рядом факторов. Наночастицы обладают высокой проникающей способностью, так они способны проникать через биологические барьеры, в том числе мембраны клеток и ядер клетки. Зачастую наночастицы обладают сразу несколькими свойствами, которые можно использовать в диагностике и терапии. Возможность функционализации наночастиц и создания комплексных наноформуляций для таргетной доставки, например, в опухоль.

Висмут (Bi) — один из потенциальных кандидатов для биомедицинских приложений. Висмут и его соединения давно используются в медицине, и в настоящий момент существует большое количество лекарственных препаратов, обладающих анти-септическими, заживляющими, вяжущими, обволакивающими, антацидными, противосифилическими свойствами [1–5]. Однако свойства наноразмерного висмута и его соединений мало-

изучены. Требуется детальной проработки вопросы получения наночастиц висмута, изучения их размеров и свойств, обобщения полученных данных для внедрения в практическое применение.

В работе представлен анализ возможных биомедицинских применений наночастиц (НЧ) висмута (Bi), оценки эффективности и токсичности препаратов на его основе. Данный анализ крайне важен, поскольку препараты на основе наночастиц висмута на данный момент не получили достаточного уровня апробации.

СВОЙСТВА ВИСМУТА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ

Биологическая роль висмута изучена слабо, ученые предполагают, что этот элемент индуцирует синтез низкомолекулярных белков, принимает участие в процессах оксификации, образует внутриклеточные включения в эпителии почечных канальцев [6–8]. Современный уровень знаний не позволяет определенно говорить о какой-либо физиологической роли висмута в организме человека. Остается открытым вопрос, насколько сильно он влияет на человека.

Висмут относится к тяжелым металлам, но для человека он токсичен незначительно [2, 3]. Связано это с тем, что большинство солей висмута нерастворимы в воде, поэтому не усваиваются в организме. Растворимые соли висмута очень ядо-

виты, но их крайне мало. При изучении фармакокинетики препаратов на основе висмута [6, 9] установлено, что за транспортировку висмута к различным органам в организме ответственны лейкоциты, которые с током крови и лимфы разносят его по всему организму. В результате чего висмут может накапливаться в селезенке, органах выделения (почки, печень, кишечник, слюнные железы), центральной нервной системе. Следы этого элемента обнаруживаются в поте, слезах и грудном молоке. Из организма висмут выделяется с мочой (80–85%) и калом (15–20%). Выделение с мочой показывает уровень подвижности висмута в организме. Степень выделения висмута не должна спускаться ниже определенных цифр, так как тогда исчезает терапевтическое действие.

СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ НАНОФОРМУЛЯЦИЙ ВИСМУТА

Особое внимание уделяется методам синтеза наночастиц висмута, варьируя условия синтеза, можно получать наноструктуры с различными морфологиями и размерами. Например, гидротермальный метод синтеза [10] позволяет, не только получать различные наноструктуры, но предотвращать агломерацию частиц, добиваться высокой кристалличности и гомогенности продукта и уменьшать температуру синтеза до 100–200°C. Таким способом можно получать наносферы висмута со средним размером 85–140 нм (в присутствии бромида цетилтриметиламмония СТАВ), и наностержни висмута с диаметром в среднем 30 нм, длиной 100–1000 нм в отсутствие СТАВ.

Другой метод основан на химическом восстановлении металлов из различных сред. Так в работе [11] получали висмутовые наночастицы путем восстановления водного раствора пентагидрата нитрата висмута в присутствии боргидрида натрия. Наночастицы образовывали крупные микронные агломераты, а средний размер наночастиц висмута составлял 120–350 нм. В работе [12] исследован процесс для получения одномерных наноструктур Bi с гипофосфитом натрия ($\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) в качестве восстановителя при низкой температуре. Полученные одномерные наноструктуры имели характерные диаметры 30–50 нм и длину до 5 мкм.

При выборе метода синтеза для биомедицинских приложений важна воспроизводимость получаемых результатов, стабильность в размерах наночастиц, исключение любых изменений в химическом составе получаемых наночастиц. С точки зрения биомедицинских применений синтез наночастиц в виде коллоидных растворов методами лазерной абляции в жидкости с последующей фрагментацией отвечает всем заявленным требованиям. Так в работе [13], синтезировали коллоидные растворы НЧ Bi методом импульсной лазерной абляции в ацетоне. Показано, что подбор

параметров лазерного синтеза позволяет получать НЧ Bi с оптимальными для биомедицинских применений размерами порядка 40–50 нм. Размер всей выборки составлял 25–95 нм. Выявлено, что средний размер НЧ уменьшался по мере уменьшения энергии лазерного излучения. Полученные данные могут быть использованы в целях получения НЧ Bi с заданными свойствами для применения в биомедицинских приложениях.

Одним из примеров применения наночастиц висмута является использование его в качестве контрастного вещества для визуализации. Для улучшения разрешения, более точного определения размеров и других характеристик патологических очагов в компьютерной томографии (КТ) используются контрастные вещества. Наиболее часто в КТ используют контрастные вещества на основе йода или сульфата бария. Последние исследования показывают, что йодсодержащие контрастные вещества имеют побочные эффекты [14, 15]. В связи с этим срочно требуется поиск и разработка новых контрастных веществ для рентгеновской КТ. Как потенциальные контрастные вещества рассматриваются наночастицы, изготовленные из тяжелых металлов, таких как висмут [14, 16–20].

Например, в работе [18] в качестве материала для биовизуализации использовался висмут, приготовленный нагреванием Bi_2O_3 и пентетовой кислоты (DTPA) в деионизированной воде. Полученное вещество или йогексол (йодсодержащее неионное рентгеноконтрастное средство) вводили мышам путем внутривенной инъекции в дозе 250 мг/кг для проведения компьютерной томографии *in vivo*. Как показано на 2D и 3D КТ-изображениях, хелатирование висмута повысило контрастность КТ-изображения почки через 4 и 45 мин после инъекции, тогда как йогексол обеспечивает затемненное изображение почки в тех же экспериментальных условиях. По сравнению с йогексолом, висмутовый агент обеспечивал более сильный сигнал для обнаружения почек через 4, 45 и 90 мин после введения.

НЧ Bi рассматривается для использования в качестве контрастных веществ в различных методах визуализации: рентгеновский снимок, флуоресцентная и фотоакустическая визуализация [16, 19, 20]. В целом, наночастицы, используемые для медицинской визуализации, характеризуются увеличенным временем пребывания в крови, поскольку их утечка через капиллярные сосуды ограничена. Таким образом, эти наночастицы хорошо подходят для визуализации сосудов и их аномалий. Однако из-за длительного времени пребывания *in vivo* эти наночастицы требуют качественного исследования на токсичность.

В работе [20] рассмотрены наночастицы Bi с покрытиями, содержащими природные биомолеку-

лы, такие как желатиновый гель (Bi@GEL). Такие наночастицы Bi продемонстрировали возможности КТ/инфракрасной тепловизионной визуализации (ИКТ), а также противоопухолевые эффекты при химио-фототермической терапии *in vitro* и *in vivo*. В работе [17] синтезировали по ступенчатому протоколу реакции стабильные НЧ Bi, покрытые мезопористым кремнеземом с последующей загрузкой доксорубицином (Bi@mSiO₂@MnO₂/DOX). Это еще один пример мультимодального тераностического эффекта использования НЧ как контрастного вещества для КТ и фототермической терапии.

Как показано в этих работах [16, 17] НЧ Bi, обладают и терапевтическими свойствами. Активно развивается направление фототермической терапии (ФТТ) в ближнем инфракрасном диапазоне излучения (NIR). В ФТТ используется фототермический агент для генерации тепла, вызывающий необратимое повреждение опухолевой ткани при облучении инфракрасным лазером. Излучение с длиной волны в области NIR минимально поглощается кровью и мягкими тканями в организме человека, что обеспечивает достаточно глубокое проникновение лазерного излучения. По сравнению с традиционными терапевтическими методами ФТТ демонстрирует уникальные преимущества в терапии рака, включая высокую специфичность, минимальную инвазивность и точную пространственно-временную селективность. Терапевтическая эффективность ФТТ в значительной степени зависит от преобразования света фототермическими агентами для получения достаточного количества тепла.

Рассмотрим поэтапно эксперимент по сочетанию нескольких свойств НЧ Bi. В работе [16] первоначально изучалась суспензия с НЧ Bi. После 15-минутного облучения лазером с длиной волны 808 нм (1.3 Вт/см²) наблюдалось сильное повышение температуры до 78.6°C для суспензии Bi@GEL с концентрацией 500 мкг/мл, что свидетельствовало о возможностях значительной гипертермии, вызванной НЧ Bi. После пяти циклов включения/выключения облучения, BGP продемонстрировали отличную фотостабильность. Эффект фототермической терапии оценивали *in vitro* после 5-минутного облучения клеток HepG-2 и HeLa с разными концентрациями Bi@GEL. Жизнеспособность клеток снизилась ниже 10% при 500 мкг/мл Bi@GEL после облучения, в то время как без облучения она оставалась почти неизменной (90%).

На мышах с опухолями выполняли КТ и ИКТ-визуализацию после внутривенной инъекции Bi@GEL (20 мг/кг) и воздействия NIR-лазера (808 нм, 1.3 Вт/см²) в течение 5 минут. КТ-визуализация показала, что Bi@GEL НЧ были превосходными контрастными агентами, в то время как ИКТ-визуализация показала быстрое повышение

температуры до 58°C, демонстрируя благоприятную фототермическую эффективность Bi@GEL на опухолевых клетках HepG-2. *In vivo*, через 24 ч внутривенного введения смеси Bi@GEL и доксорубицина и под воздействием NIR-лазера наблюдалось значительное ингибирование роста опухолевых клеток HepG-2.

В работе [17] стабильные наночастицы Bi, покрытые мезопористым кремнеземом (Bi@mSiO₂@MnO₂/DOX) синтезировали по ступенчатому протоколу реакции с последующей загрузкой доксорубицином (DOX). *In vitro* после лазерного облучения (808 нм, плотность мощности 1 Вт/см²) Bi@mSiO₂@MnO₂ достигал стабильного фототермического эффекта с высокой эффективностью фототермического преобразования 50%. Также *in vitro* было продемонстрировано, что MnO₂, включенный в покрытие этих НЧ Bi, способен катализировать разложение H₂O₂ в O₂. Такие наночастицы Bi также являются эффективными контрастными агентами для рентгеновской КТ-визуализации опухолей с высоким значением КТ (6.865 мМ⁻¹). Авторы предлагают последовательный и синергетический механизм разрушения опухолевых клеток. Во-первых, после внутривенного введения Bi@mSiO₂@MnO₂/DOX накапливаются в очаге опухоли. Ближнее инфракрасное облучение наночастиц Bi вызывает гипертермию и эффект фототермической терапии (ФТТ). Генерируемое тепло вызывает высвобождение DOX и вызывает химиотерапевтический эффект. Затем химиотерапевтический эффект усиливается за счет образования O₂ при разложении эндогенного H₂O₂ под действием MnO₂. Это производство O₂ потребляет глутатион для производства Mn²⁺, который обеспечивает сигнал магнитно-резонансной томографии. Кроме того, присутствие H₂O₂ и Mn²⁺ в очаге опухоли также продуцирует токсичные гидроксильные радикалы, вызывая эффект химиодинамической терапии. Предложенный дизайн тераностического нановисмута продемонстрировал хороший результат в экспериментах на мышах. Группа мышей, которым вводили Bi@mSiO₂@MnO₂/DOX, получавших лазерное облучение в течение 10 мин, показала полную элиминацию опухоли через 16 д без каких-либо рецидивов.

Для повышения чувствительности опухолей к радиации предлагается использовать НЧ, состоящие из элементов с высоким зарядовым числом Z, которые выступают в качестве сенситизаторов. Так в работе [21] продемонстрирован эффект радиосенсибилизации наночастицами оксида висмута высокорадioresистентных раковых клеток (глиосаркома 9L) рентгеновским излучением. На раковые клетки воздействовали *in vitro* наночастицами в концентрации 50 мкг/мл, затем их подвергали облучению при 125 кВ и 10 мВ. Коэффици-

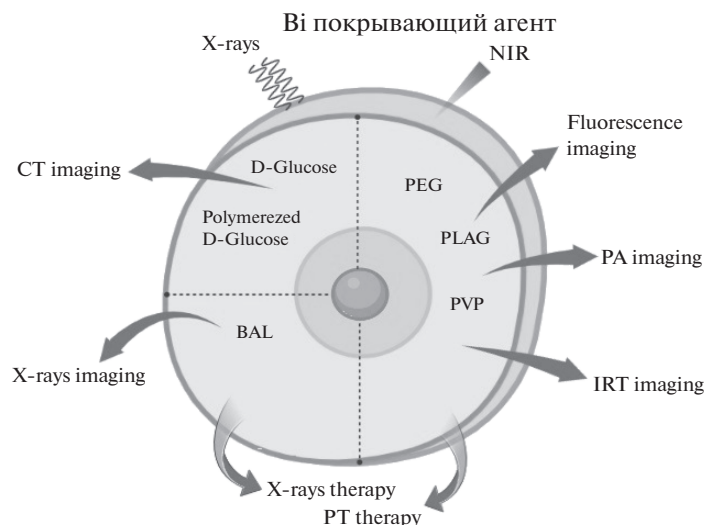


Рис. 1. Медицинские тераностические приложения, описанные с различными Bi НЧ.

циенты усиления сенсibilизации были соответственно 1.48 и 1.25, соответственно.

Приведенные примеры демонстрируют значительный потенциал НЧ Bi для создания универсальных многофункциональных тераностических нанолекарств. Можно сконструировать наночастицы, которые будут видны нескольким дополнительным технологиям визуализации с точки зрения пространственного и временного разрешения и контрастности. Особенно важно развитие таких препаратов для диагностики и лечения онкологических заболеваний. Повышение чувствительности опухолевых клеток к фототерапии остается основной клинической задачей при лечении радиационно-устойчивых опухолей и для ограничения доз, получаемых здоровыми органами, расположенными вблизи опухолей. На рис. 1 схематично представлены тераностические свойства НЧ Bi.

Отдельно необходимо упомянуть о бактерицидных свойствах Bi. Отсутствие новых альтернатив для эффективного лечения патогенных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью стало настоящей клинической проблемой. Как упоминалось ранее, висмут уже давно используется в составе антисептических дезинфицирующих препаратов. Предполагается, что использование наноформуляций Bi позволит повысить эффективность таких препаратов и в то же время понизить количество Bi, попадающего в организм. Бактерицидные, фунгицидные, противопаразитарные и антибиопленочные свойства НЧ Bi, покрытых оболочкой с липофильными НЧ димеркаптопропанола (НЧ BisBAL), подробно изучались в нескольких работах [22, 23].

В стоматологии бактерия *Enterococcus faecalis* демонстрирует высокую стойкость к различным

препаратам. Эта бактерия ответственна за стойкие поражения верхушки зуба после лечения корневых каналов. В настоящее время широко используется хлоргексидин, мощный антисептик против микробного налета, способный уничтожать *Enterococcus faecalis*, однако его длительное применение увеличивает риск развития рака ротоглотки [22]. Предлагаются альтернативные препараты для борьбы с данной бактерией. В [22] наночастицы Bi покрытые липофильными димеркаптопропаноловыми НЧ (BisBAL) показали в восемь раз большую активность, чем хлоргексидин. После 24 ч инкубации при 37°C минимальная ингибирующая концентрация (MIC) была зарегистрирована при 5 мкг мл⁻¹, а минимальная бактерицидная концентрация (MBC) — при 10 мкг мл⁻¹ для BisBAL НЧ против 40 и 80 мкг мл⁻¹, соответственно, для хлоргексидина. Аналогичная стратегия использовалась для уничтожения *Streptococcus salivarius* [23]. Наночастицы BisBAL более эффективно уменьшали биопленку, образованную этой бактерией. Был сделан вывод, что НЧ BisBAL проявляют высокую антибактериальную активность, что предлагает интересную альтернативу для борьбы с такими бактериями, как *Enterococcus faecalis* и *Streptococcus salivarius*.

ПРИМЕНЕНИЕ ВИСМУТА В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

Важным направлением применения висмута является ядерная тераностика. Ядерная медицина, использующая радионуклиды для диагностических и терапевтических целей, в настоящее время развивается чрезвычайно интенсивно. Терапевтическое воздействие радионуклидов обусловлено деструктивным по отношению к раковым клеткам

ионизирующим излучением. Альфа-эмиттеры, будучи доставленными к клеткам опухоли с использованием векторов адресной доставки обеспечивают их разрушение при минимальном поражении окружающих органов. Их воздействие связано со свойствами альфа-излучения, которое по сравнению с бета-излучением имеет более высокую линейную передачу энергии и короткий пробег в биологических тканях. Это позволяет адресно уничтожать опухоли в начальной стадии развития, микрометастазы после хирургически удаленных раковых образований, опухоли в виде тонких слоев и мелкоклеточные новообразования. Среди ряда потенциально применимых альфа-эмиттеров, Bi является одним из наиболее перспективных [24, 25].

Радионуклиды ^{212}Bi , ^{213}Bi обладают оптимальными характеристиками для использования в ядерной медицине: удобный период полураспада (60.6 и 45.6 мин соответственно), приемлемая энергия альфа-частиц [24]. Локализации значительного количества атомов радионуклида в непосредственной близости от опухолевой клетки обеспечивает избирательное уничтожение опухоли при минимальном повреждении окружающих тканей. Поскольку представленные изотопы ^{212}Bi , ^{213}Bi одновременно с заряженными частицами испускают и гамма-кванты, эти радионуклиды подходят как для диагностики и локализации, так и для терапии злокачественных новообразований. Таким образом, их можно использовать в тераностике — одновременное использование для диагностики и терапии, без использования дополнительных методов, а также позволяет изучать фармакокинетику.

Однако существует ряд проблем, связанных с получением изотопов висмута. Из-за короткого периода полураспада висмут необходимо использовать непосредственно в месте его производства, что затрудняет его широкое применение [26, 27]. Таким образом требования к обращению с радиоактивными материалами, невозможность дальнейшей транспортировки, приводит к тому, что ^{212}Bi , ^{213}Bi используется лишь вблизи производственного объекта или в специализированных исследовательских или медицинских учреждениях, оборудованных для безопасного обращения с ним. Встает вопрос создания мобильных источников по наработке радионуклидов ^{212}Bi , ^{213}Bi вблизи медицинских учреждений.

ТОКСИЧНОСТЬ НАНОЧАСТИЦ ВИСМУТА

Обратимся к вопросу безопасности использования НЧ Bi . Большинство исследований описывают результаты только *in vitro*, и в немногих публикациях упоминается оценка токсичности *in vivo*. В работе [28] сделан обзор фармакокинетики и токсичности различных наноматериалов на осно-

ве висмута. Исследования показывают, что каждый тип наноматериала необходимо изучать на токсичность индивидуально с учетом его состава, размера, формы, структуры, и других факторов.

Bi является биогенным элементом и считается достаточно безопасным металлом по сравнению с другими тяжелыми металлами. Bi НЧ в экспериментах демонстрируют биосовместимость, которая важна для биомедицинских применений.

Показано, что растворенные ионы Bi (III) из Bi НЧ выводятся через металлотионин (богатый цистеином белок в почках) с мочой. Нанотормуляции на основе Bi продемонстрировали превосходную совместимость с кровью (уровень гемолиза не превышал 2% даже при высокой концентрации Bi 800 мкг · мл⁻¹). Приведены данные по оптимальным нетоксичным дозам разных соединений (Bi_2S_3 , BiOCl , $\text{Bi}_2\text{O}_3\text{:Yb}_3\text{+}/\text{Er}_3\text{+}$, Cu_3BiS_3 , Bi_2Se_3 , BiFe , $\text{Bi}_2\text{S}_3/\text{Au}$, GdBi , GBi , Bi_2WO_6 , BiOBr , AgBiS_2 и др.). Кроме того, сообщалось о превосходной физической и поведенческой совместимости Bi НЧ *in vivo*. В дополнение к физическим признакам, гистологические оценки подтвердили, что Bi НЧ с различной формой, покрытием и соединениями не вызывали каких-либо значительных повреждений тканей, а все основные органы (сердце, печень, селезенка, легкие и почки) сохраняли нормальные физиологические свойства. Несмотря на то, что были проведены различные исследования для оценки жизненного цикла Bi НЧ в организме человека, детали формирования белковой короны до сих пор игнорировались. Формирование белковой короны, ее состояние и динамика являются критическими параметрами, определяющими движение НЧ в организме и эффективность предполагаемого медицинского применения [28]. Процесс метаболизма и элиминации нанотормуляций висмута требует подробного качественного и количественного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Висмутосодержащие наночастицы в последнее время привлекают большое внимание. В области диагностики наночастицы висмута продемонстрировали возможность рентгеновской, фотоакустической и флуоресцентной визуализации. В терапевтической области исследования показывают их потенциал в качестве рентгеновских радиосенсибилизаторов при рентгеновском облучении, фототермических агентов для инфракрасной фототермической терапии, а также в качестве бактерицидных, фунгицидных, противопаразитарных средств. Многофункциональные наночастицы висмута, использованные в представленных экспериментах, последовательно продемонстрировали себя как прототип перспективных материалов для тераностических медицинских наносистем. Оценка био-

совместимости и, особенно, оценка токсичности наночастиц висмута остается малоизученной, и требует проведения дальнейших исследований. Разрабатываемые методы синтеза и функционализации наноразмерных форм висмута нацелены на получение стабильных суспензий наночастиц с размерами оптимальными для биомедицинского применения.

Приведенный анализ экспериментальных данных позволяет авторам публикации целенаправленно продолжить исследования по синтезу, функционализации, использованию наноструктур висмута и биомедицинских исследованиях.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках Соглашения № 075-15-2021-1347.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Yukhin Yu.M., Koledova E.S., Logutenko O.A. Vismut i ego soyedineniya v meditsine. 2022. Moscow: RAS (in Russian).
2. Okovity S.V., Ivkin D.Yu. // Lechashch. Vrach. 2015. No. 10. P. 67.
3. Gorshkova A.S., Rumyantseva V.D., Mironov A.F. // Tonk. Khim. Tekhnol. 2018. V. 13 (2). P. 5
4. Ilchishina T.A. Ross. Zh. Gastroenterol., Gepatol., Koloproktol. 2021. No. 31. P. 51.
5. Minushkin O.N., Topchiy T.B., Chebotareva A.M. // Med. Sovet. 2017. No. 15. P. 18.
6. Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. // Lechashch. Vrach. 2016. No. 2. P. 60.
7. Jerry O.A., Damian C.O. // Molecules. 2020. V. 25 (2). P. 305.
8. Donal M.K., Darren M.G. // Molecules. 2014. V. 19 (9). P. 15258.
9. Hong Y., Lai A., Chan G.C.F., Sun H. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015. V. 112. P. 3211.
10. Petsoma K., Kopwithayab A., Horphathumc M., Kaewkhaoa J., Sangwanateee N., Kim H. // Mater. Today. 2018. V. 5 (7). P. 14960–14964.
11. Borovikova L.N., Polyakova I.V., Korotkikh E.M., Lavrentiev V.K., Kipper A.I., Pisarev O.A. // J. Phys. Chem. 2018. V. 92 (11). P. 1760–1764.
12. Ma D., Zhao J., Zhao Y., Hao X.L., Lu Y. // Chem. Eng. J. 2012. V. 209. P. 273–279.
13. Tikhonowski G.V., Popov A.A., Kurinnaya A.A., Garmash A.A., Gromushkina E.V., Zavestovskaya I.N., Klimentov S.M., Kabashin A.V. Bull. Lebedev Phys. Inst. 2022. V. 49 (6). P. 180–184.
14. Ji-jun Fu, Jun-jie Guo, Ai-ping Qin, et al. // J. Nanobiotechnol. 2020. V. 18 (1). P. 110.
15. Baryshov V.I. // Med. Alfavit. 2017. V. 3 (33). P. 37.
16. Liu C., Zhang L., Chen X., Li S., Han Q., Li L., Wang C. // Chem. Eng. J. 2020. V. 382. P. 122720.
17. Zhao H., Wang, J., Li X., et al. // J. Colloid Interface Sci. 2021. V. 604. P. 80–90.
18. Xuan Y., Yang X.-Q., Song Z.-Y., et al. // Adv. Funct. Mater. 2019. V. 29 (18). P. e1801.
19. Yu H., Guo H., Wang Y., Wang Y., Zhang L. // WIREs Nanomed. Nanobiotechnol. 2022. V. 14 (6). P. e1801.
20. Shahbazi M.-A., Faghfour L., Ferreira M.P.A., et al. // Chem. Soc. Rev. 2020. V. 49 (4). P. 1253.
21. Stewart C., Konstantinov K., McKinnon S., Guatelli S., Lerch M., Rosenfeld A., Tehei M., Corde S. // Phys. Med. 2016. V. 32 (11). P. 1444–1452.
22. Azad A., Rostamifar S., Modaresi F., Bazrafkan A., Rezaie Z. // BioMed Res. Int. 2020. V. 2020. P. 5465439.
23. Rostamifar S., Azad A., Bazrafkan A., Modaresi F., Atashpour S., Jahromi Z.K. // BioMed Res. Int. 2021. V. 2021. P. 6695692.
24. Zyryanov S.K., Zatolochina K.E. // Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2018. No. 2. P. 51–57.
25. Boldyrev P.P., Kochetkova N.Yu., Proshin M.A., Nurtdinov R.F., Semenov A.N. // Meditsinskaya fizika. 2015. No. 1. P. 64–70.
26. Ahenkorah S., Deroose Ch.M., Cardinaels Th., Cas-sells I. // Pharmaceutics. 2021. V. 13 (5). P. 599.
27. Franchi S., Tosato M., di Marco V.B. // Nucl. Med. Biol. 2022. V. 114–115. P. 168–188.
28. Badrigilan S., Heydarpanahi F., Choupani J., et al. // Int. J. Nanomed. 2020. V. 15. P. 7079–7096.

Prospects for the use of Bismuth Nanoparticles and its Compounds in Biomedicine

A. V. Rudy^{1, 2, *}, A. A. Fronya^{1, 2}, and I. N. Zavestovskaya^{1, 2}

¹National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, 115409 Russia

²Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: AVRudy@mephi.ru

Received May 30, 2023; revised June 6, 2023; accepted June 12, 2023

Abstract—The paper presents an analysis of modern trends in the biomedical application of bismuth nanoparticles. Works demonstrating the use of bismuth nanoparticles as a contrast agent for visualization, an agent for phototherapy, and as the basis of antibacterial drugs are considered. Emphasis is placed on therapeutic applications of this new material, which are extremely important for the tasks of early diagnosis and

minimally invasive localized treatment of oncological diseases. Bismuth is considered as a radionuclide for nuclear medicine. Such important issues as biocompatibility, toxicity, excretion from the body are raised.

Keywords: bismuth, nanoparticles, theranostics, nuclear medicine