

УДК 57.574/577:57.032

DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22699

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ SiO_2 , Zn и ZnO ПРИ ДЕЙСТВИИ УФ-СВЕТА*

Д.Б. Косян¹, Е.В. Яушева¹, Е.А. Русакова¹, О.Ю. Сипайлова^{1,2}

¹ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук», г. Оренбург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург, Россия

e-mail: kosyan.diana@mail.ru

Цель работы – получить информацию о влиянии облучения УФ-светом водных суспензий наночастиц SiO_2 , Zn, ZnO на морфофункциональные характеристики культивируемых клеток человека и животных.

Материалы и методы. Исследовано влияние различного времени экспозиции УФ-облучения (1, 2, 5 мин) на биологическую активность наночастиц (НЧ) SiO_2 , Zn, ZnO. В качестве объектов исследования использованы перевиваемые культуры Her-2 (клетки карциномы гортани человека) и RD (клетки рабдомиосаркомы человека), полученные из российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург, Россия). Цитотоксическое действие анализируемых веществ определено с помощью МТТ-теста. Произведен расчет индексов цитотоксичности и жизнеспособности.

Результаты. Исследование цитотоксического действия исследуемых нанопрепаратов показало различие данного свойства у наночастиц. Так, клетки рабдомиосаркомы человека более подвержены действию облученных наночастиц Zn и ZnO, чем клетки карциномы гортани человека. Разница в индексе токсичности небольшая и соотносится со всеми временными периодами экспозиции. В случае с НЧ SiO_2 наблюдается противоположный эффект: облученный УФ-светом препарат вызывает ярко выраженное негативное действие на клетку в сравнении с другими нановеществами. Расчет индекса жизнеспособности позволил выявить зависимость между токсичностью исследуемых веществ и временем облучения наночастиц: чем больше время облучения, тем больше гибель клеток.

Выводы. Дополнительные особенности наночастиц, обусловленные действием различных факторов среды, позволяют использовать токсичность субстанции как необходимое оружие в достижении избирательного действия в борьбе с опухолевыми клетками, а цитотоксичность оценивать с учетом избирательного биораспределения.

Ключевые слова: наночастицы, цитотоксичность, культуры клеток, фотоактивное действие.

Введение. Внедрение нанотехнологий в различные области науки обусловлено уникальными свойствами наночастиц в отношении биологических объектов. Однако использование нанотехнологий во многих сферах деятельности человека, в т.ч. в медицинской и биологической практике, формирует ряд новых проблем. Несмотря на огромное количество публикаций на тему исследований свойств наночастиц, вопрос о связи изменений их физико-химических параметров и

биологической активности освещен недостаточно [1].

Токсичность наночастиц для живых систем зависит от многих параметров [2, 3]. При этом дополнительное воздействие каким-либо фактором может повышать или понижать негативное действие. Особенно это относится к ряду фотоактивных нанометаллов, активация которых проходит благодаря различным типам излучения. Существуют данные, что негативное действие наночастиц TiO_2 увеличивается при облучении УФ-светом, при этом в нормальном состоянии данные наночастицы имеют очень низкий коэффициент токсичности.

* Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых ученых МК-3631.2017.11.

Среди различных способов оценки безопасности наночастиц существенную роль играют методы, основанные на использовании культур клеток. Существует ряд исследований по изучению влияния наночастиц металлов на микроорганизмы, растения, культивируемые клетки и их ДНК [4, 5].

Несмотря на большое количество работ, вопрос о воздействии наночастиц на культивируемые клетки изучен недостаточно, а полученные данные неоднозначны. Ряд исследований доказывает отсутствие цитотоксичности наночастиц *in vitro*, а также их взаимодействия с компонентами культуральной среды [6, 7]. Особый интерес связан с накоплением методического опыта тестирования наночастиц на различных видах клеток, что позволяет установить порог допустимых доз вводимых наночастиц в организм.

Одними из наиболее перспективных являются наночастицы SiO₂, Zn, ZnO, у которых наблюдается ряд свойств по отношению к опухолевым клеткам. В частности, наночастицы SiO₂ в малых концентрациях способны защищать здоровые клетки от канцерогенов. Кроме того, ввиду низкого значения токсичности они могут использоваться в адресной доставке лекарственных средств.

Цель исследования. Получить информацию о влиянии облучения ультрафиолетовым светом водных суспензий наночастиц SiO₂, Zn, ZnO на морфофункциональные характеристики культивируемых клеток человека и животных.

Материалы и методы. В качестве исследуемых наноматериалов были использованы наночастицы SiO₂, Zn, ZnO, описание которых представлено в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика используемых веществ

Наименование нанопорошка	Размер, нм	Химический и фазовый состав	Метод получения	Удельная поверхность S _{уд} , м ² /г
SiO ₂	40,9	SiO ₂ : 99,8 %; Cl ₂ : <0,2 %	Газофазный	55,4
Zn	90	Zn: 90 %, сорбированные газы, ZnO и H ₂ O	Электрического взрыва проводника в атмосфере аргона	5,34
ZnO	95	ZnO: 96 %; оксиды и другие металлы: менее 4 %	Плазмохимический	9

Вещества были синтезированы в центре коллективного пользования ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева-КАИ».

Материаловедческая экспертиза включала измерение дзета-потенциала и размеров комплексов наночастиц методом динамического рассеяния света с использованием анализатора наночастиц Photocor Compact («Фотокор», Россия).

Подготовку препарата наночастиц проводили в изотоническом растворе на ультразвуковом диспергаторе (f – 35 кГц, N – 300 Вт, A – 10 мкА) путем диспергирования в течение 30 мин. Размер наночастиц опреде-

ляли с использованием электронного микроскопа JSM-740 IF. Исследовали действие токсических веществ концентраций 0,1 М.

В качестве культур клеток использовали перевиваемые культуры Нер-2 (клетки карциномы гортани человека) и RD (клетки рабдомиосаркомы человека), полученные из российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург, Россия).

Клетки рассеивали в 96-луночные планшеты в дозе, необходимой для посева (2×10⁵ кл/мл) и культивировали в течение 24 ч в среде Игла DMEM с добавлением 1 % глутамина, 10 % эмбриональной телячьей сыворотки и гентамицина (50 мг/л) при 37 °С.

После этого в лунки добавляли наночастицы SiO₂, Zn, ZnO, предварительно подверженные УФ-облучению (1, 2, 5 мин). Для этого использовали систему УФ-дозирования Bio-Link (Viber) с длиной волны 254 нм. Клетки инкубировали с наночастицами в течение 24 ч, отмывали от среды с наночастицами, инкубировали в ростовой среде 72 ч, после чего проводили оценку жизнеспособности клеток с помощью метода МТТ.

Для этого предварительно среду, содержащую клеточную культуру, удаляли, а в лунки добавляли сначала 200 мкл ростовой среды без сыворотки, а потом 20 мкл готового раствора МТТ (исходная концентрация 5 мг/мл в фосфатном буфере). Далее инкубировали 4 ч при 37 °С. Выпавшие кристаллы формазана растворяли в 100 мкл диметилсульфоксида (ДМСО) в течение 20 мин при 37 °С. Оптическую плотность окрашенных растворов ДМСО измеряли на планшетном ридере PROF Infinite 200 (TECAN, Austria) при длине волны 540 нм.

Опыты проводили с отрицательным (среда), положительным (1 мМ раствор пероксида водорода в фосфатно-солевом буфере) контролями и контролем растворителя.

Оценку результатов метода МТТ осуществляли путем сопоставления оптической плотности в опытных и контрольных лунках. Для этого рассчитывали индекс цитотоксичности (IC) по формуле

$$IC=(K-O)\times 100\%,$$

где K – оптическая плотность в контрольных пробах; O – оптическая плотность в опытных пробах.

Расчет индекса жизнеспособности (CI) проводили по формуле

$$CI=\frac{O\times 100\%}{K}.$$

Все эксперименты выполняли не менее чем в 3 повторностях. Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и Statistica V10 (StatSoft Inc., США), численных и графических методов описательной статистики.

Результаты и обсуждение

Результаты материаловедческой экспертизы. Согласно результатам метода динамического светорассеяния используемые наночастицы различаются между собой по способности формировать агрегаты (табл. 2). Так, наночастицы Zn наиболее часто (66 %) образуют комплексы размером 146±121 нм, в 15 % случаев – 53,9±13,4 нм, в 19 % – более 1500 нм. Похожая картина наблюдается и для наночастиц SiO₂. Для наночастиц ZnO также характерно формирование крупных агрегатов, основную часть которых составляют образования размером более 1500 нм.

Таблица 2

Основные физические характеристики препаратов наночастиц

Препарат	Фракции, %	Размер, нм*	Дзета-потенциал, мВ
Zn	15	53,9±3,4	-16,12±0,33
	66	146±121	
	19	>1500	
SiO ₂	23	57±8,5	-25,13±0,33
	72	168±38	
	15	>1500	
ZnO	22	105±0,3	-19,40±0,27
	16	298±34	
	62	>1500	

Примечание. * – данные динамического светорассеяния.

Максимальные значения дзета-потенциала характерны для наночастиц SiO₂. Данный параметр у наночастиц Zn и ZnO различается незначительно.

Результаты оценки цитотоксического действия наночастиц SiO₂, Zn, ZnO. Исследование цитотоксического действия нанопрепаратов показало различие данного свойства у наночастиц. Поскольку тестирование было проведено по визуальным показателям роста монослоя эукариотических клеток, то разрушение или деструкция слоя клеток и изменение цвета среды явились первыми признаками негативного действия на клетку.

Так, на начальном этапе была проведена оценка воздействия наночастиц SiO₂, Zn, ZnO, не подверженных УФ-облучению. Установлено отсутствие цитотоксичности, поскольку не наблюдалось деструкции моно-

слоя и изменения цвета питательной среды. Дальнейшее облучение нанопрепаратов УФ-светом с различным временем экспозиции (1, 2, 5 мин) показало различие в полученных результатах. Так, облученные наночастицы Zn вызывали разрушение монослоя клеток RD, однако не оказывали явного действия на клетки Hep-2. Аналогичная картина наблюдалась и при действии облученных наночастиц ZnO. Противоположный эффект показал контакт наночастиц SiO₂ после УФ-облучения: зафиксирована сильная деструкция монослоя клеток Hep-2, однако клетки RD сохранили свою первоначальную целостность.

Подтверждением вышеизложенного являются данные расчета индексов цитотоксичности и жизнеспособности для каждого типа клеток (табл. 3).

Таблица 3

Расчет индексов цитотоксичности и жизнеспособности клеток, подвергшихся действию УФ-облученных наночастиц SiO₂, Zn, ZnO

Наименование наночастиц	Время облучения, мин					
	1		2		5	
	IC, %	CI, %	IC, %	CI, отн. ед.	IC, %	CI, отн. ед.
RD						
Zn	13,6±0,4	173,1±6,8	26,6±2,2	158,1±14,3	53,0±5,4	141,3±9,2
ZnO	9,8±2,8	173,7±5,9	18,4±4,3	168,4±14,3	42,1±9,3	152,4±6,5
SiO ₂	3,1±0,04	190±18,1	6,1±0,1	182,0±10,2	9,1±3,5	174,6±6,7
Hep-2						
Zn	1,2±0,08	196,1±8,2	3,6±0,9	189,2±11,8	6,8±1,5	181,5±13,6
ZnO	0,9±0,03	202,6±21,4	1,1±0,05	200,0±10,9	3,4±0,8	179,4±11,0
SiO ₂	17,7±1,6	261,6±9,7	35,4±4,1	184,5±12,1	70,8±2,5	98,6±8,5

Результаты показывают, что клетки рабдомиосаркомы человека более подвержены действию облученных наночастиц Zn и ZnO, чем клетки карциномы гортани человека. Разница в индексе токсичности небольшая и соотносится со всеми временными периодами экспозиции. В случае с наночастицами SiO₂ наблюдается противоположный эффект, когда облученный УФ-светом препарат вызывает ярко выраженное негативное действие

на клетку в сравнении с другими нановеществами. При этом расчет индекса жизнеспособности позволил установить зависимость между токсичностью исследуемых веществ и временем облучения наночастиц: чем больше время облучения, тем больше гибель клеток.

Действие исследуемых наночастиц можно объяснить наличием фотоактивных свойств, которые обусловлены действием УФ-света. В ряде исследований, проведенных

на модели микроорганизмов, продемонстрировано усиление антибактериального эффекта при дополнительном действии физического фактора. Однако действие на культуру клеток остается невыясненным. Существующие гипотезы возникновения данного эффекта дифференцированности воздействия наночастиц не являются общепринятыми. Вероятно, увеличение цитотоксического действия связано с гиперпродукцией активных форм кислорода при действии УФ-лучей [8–10]. При этом контакт с компонентами питательной среды приводит к сдвигу рН в более щелочную сторону, что является некомфортным для роста опухолевых клеток. При различных уровнях кислотности среды ионы металлов могут принимать различные степени окисления, в результате чего, возможно, увеличивается генерация активных форм кислорода, которые и вызывают гибель клеток.

Следует отметить, что культуры опухолевых клеток имеют различие в биологических свойствах. Так, опухолевые клетки способны терять чувствительность не только к физиологическим регулирующим воздействиям, но и к тормозящим рост факторам, с которыми нормальные предшественники опухолевых клеток не сталкивались. Примером является приобретение клетками соединительной ткани нечувствительности к угнетающему рост действию канцерогенных полициклических углеводородов. Это может служить дополнительным звеном для объяс-

нения природы дифференциальной активности наночастиц и чувствительности клеток к токсикантам.

Лекарственные препараты на основе наночастиц активно вводятся в практику лечения ряда опухолевых заболеваний. В частности, для точечной доставки противоопухолевых препаратов используются углеродные нанотрубки благодаря их способности проходить через биологические мембраны и проникать через гематоэнцефалический барьер [11–18]. В настоящее время особую популярность получила методика лечения онкологических заболеваний, основанная на использовании наночастиц, нагретых излучением ИК-лазера, в частности наночастиц драгоценных металлов. Так, в работе R. Namid представлено использование радиочастотного излучения (РЧ) совместно с наночастицами золота, а также золото-золото-сульфидными (ЗЗС) наноболочками и показано, что уменьшение роста злокачественных опухолей значительно в случае использования высокочастотного излучения с ЗЗС по сравнению только с РЧ [19].

Заключение. Таким образом, изучение дополнительных особенностей наночастиц, обусловленных действием различных факторов среды, позволит использовать токсичность субстанции как необходимое оружие в достижении избирательного действия в борьбе с опухолевыми клетками, а цитотоксичность оценивать с учетом избирательного биораспределения.

Литература

1. Abbas F., Jan T., Iqbal J., Haider Naqvi M.S. Fe doping induced enhancement in room temperature ferromagnetism and selective cytotoxicity of CeO₂ nanoparticles. *Current Applied Physics*. 2015; 15 (11): 1428–1434.
2. De Stefano D., Carnuccio R., Maiuri M.C. Nanomaterials toxicity and cell death modalities. *Journal of drug delivery*. 2012; 167896: 1–10.
3. Суетина И.А., Мезенцева М.В., Гущина Е.А., Лисицин Ф.А., Руссу Л.И., Лопатина О.А., Фирсова Е.Л., Тайсон Д.Ф., Джонсон М.Е., Хинг В., Остроумов С.А. Влияние наночастиц металлов на жизнеспособность и морфофункциональные характеристики культивируемых клеток человека и животных. *Клеточные культуры*. 2016; 32: 43–53.
4. Wei K., Xu X., Pu X., Hou Z., Zhang Q. Cytotoxic effects and the mechanism of three types of magnetic nanoparticles on human hepatoma BEL-7402 cells. *Nanoscale Res. Lett.* 2011; 6: 1–10.
5. Selivanov N.Y., Selivanova O.G., Sokolov O.I., Sokolova M.K., Sokolov A.O., Bogatyrev V.A., Dykman L.A. Effect of gold and silver nanoparticles on the growth of the Arabidopsis thaliana cell suspension culture. *Nanotechnologies in Russia*. 2017; 12 (1–2): 116–124.
6. Monopoli M.P., Aberg C., Salvati A., Dawson K.A. Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials. *Nat. Nanotechnol.* 2012; 7: 779–786.

7. Casals E., Pfaller T., Duschl A., Oostingh G.J., Puntès V. Hardening of the nanoparticleprotein corona in metal (Au, Ag) and oxide (Fe₃O₄, CoO, and CeO₂) nanoparticles. *Small*. 2011; 7 (24): 3479–3486.
8. Wang J., Sun P., Bao Y., Liu J., An L. Cytotoxicity of single-walled carbon nanotubes on PC12 cells. *Toxicol in Vitro*. 2011; 25: 242–250.
9. Щербаков А.Б. Наноматериалы на основе диоксида церия: свойства и перспективы использования в биологии и медицине. *Биотехнология*. 2011; 4 (1): 9–28.
10. Сидоренко Ю.С., Златник Е.Ю., Передреева Л.В., Бородулин В.Б. Противоопухолевое действие наночастиц металлов (экспериментальное исследование). *Известия Самарского научного центра РАН*. 2009; 5 (2): 482–486.
11. Zhou M., Liu S., Jiang Y., Ma H., Shi M., Wang Q., Zhong W., Liao W., Xing, M.M.Q. Doxorubicin-Loaded Single Wall Nanotube Thermo-Sensitive Hydrogel for Gastric Cancer Chemo-Photothermal Therapy. *Adv. Funct. Mater.* 2015; 25: 4730–4739.
12. Schipper M.L., Nakayama-Ratchford N., Davis C.R., Kam N.W., Chu P., Liu Z., Sun X., Dai H., Gambhir S.S. Pilot toxicology study of singlewalled carbon nanotubes in a small sample of mice. *Nat. Nanotechnol.* 2008; 3: 216–221.
13. Liu Z., Sun X., Nakayama N., Dai H. Supramolecular Chemistry on Water-Soluble Carbon Nanotubes for Drug Loading and Delivery. *ACS Nano*. 2007; 1: 50–56.
14. Al Faraj A., Shaik A.S., Ratemi E., Halwani R. Combination of drugconjugated SWCNT nanocarriers for efficient therapy of cancer stem cells in a breast cancer animal model. *Journal of Controlled Release*. 2016; 225: 240–251.
15. Khaydukov E.V., Mironova K.E., Semchishen V.A., Generalova A.N., Nechaev A.V., Khochenkov D.A., Stepanova E.V., Lebedev O.I., Zvyagin A.V., Deyev S.M., Panchenko V.Ya. Riboflavin photoactivation by upconversion nanoparticles for cancer treatment. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35103–35110.
16. Kam N.W.S., O'Connell M., Wisdom J.A., Dai H. Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2005; 102: 11600–11605.
17. Cherukuri P., Gannon C.J., Leeuw T.K., Schmidt H.K., Smalley R.E., Curley S.A., Weisman R.B. Mammalian pharmacokinetics of carbon nanotubes using intrinsic near-infrared fluorescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103: 18882–18886.
18. Brown S.D., Nativo P., Smith J.A., Stirling D., Edwards P.R., Venugopal B., Flint D.J., Plumb J.A., Graham D., Wheate N.J. Gold nanoparticles for the improved anticancer drug delivery of the active component of oxaliplatin. *Journal of the American Chemical Society*. 2010; 132 (13): 4678–4684.
19. Hamid R., Bahreyni-Toosi S., Meybodi N.T., Esmaily H. Gold-gold sulphidenanoshells as a novel intensifier for antitumor effects of radiofrequency field. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014; 17: 516–521.

ESTIMATION OF TOXICITY OF SiO₂, Zn, and ZnO NANOPARTICLES UNDER UV LIGHT

D.B. Kosyan¹, E.V. Yausheva¹, E.A. Rusakova¹, O.Yu. Sipaylova^{1,2}

¹Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia;

²Orenburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

e-mail: kosyan.diana@mail.ru

The aim of the paper is to obtain information on the effect of UV irradiation of aqueous suspensions of SiO₂, Zn, ZnO nanoparticles on the morphofunctional characteristics of cultured human and animal cells.

Materials and Methods. The authors examined the effect of UV irradiation exposure time (1, 2, 5 min) on the biological activity of SiO₂, Zn, ZnO nanoparticles (NPs). The test objects were transplantable Hep-2 cultures (human laryngeal carcinoma cells) and RD (human rhabdomyosarcoma cells) obtained from the Russian collection of cell cultures, the Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia). MTT-test was used to determine the cytotoxic effect of the analyzed substances. The cytotoxicity and viability indices were also calculated.

Results. The study of the cytotoxic effect of the above-mentioned nanomedicines demonstrated different characteristics in different nanoparticles. Thus, human rhabdomyosarcoma cells are more susceptible to irradiated Zn and ZnO nanoparticles than human laryngeal carcinoma cells. The difference in the toxicity index is small and it correlates with all time periods of exposure. In case of SiO₂ nanoparticles, the opposite effect is observed: medicine irradiated with UV light causes a pronounced negative effect on the cell in comparison with other nanosubstances. The calculation of the viability index made it possible to identify the correlation between the toxicity of the studied substances and the duration of nanoparticle irradiation: the longer the irradiation time, the more cells die.

Conclusion. Additional characteristics of nanoparticles, due to various environmental factors, make it possible to use the substance toxicity as a necessary weapon while fighting against tumor cells, and to evaluate cytotoxicity according to selective biodistribution.

Keywords: nanoparticles, cytotoxicity, cell cultures, photoactive action.

References

1. Abbas F., Jan T., Iqbal J., Haider Naqvi M.S. Fe doping induced enhancement in room temperature ferromagnetism and selective cytotoxicity of CeO₂ nanoparticles. *Current Applied Physics*. 2015; 15 (11): 1428–1434.
2. De Stefano D., Carnuccio R., Maiuri M.C. Nanomaterials toxicity and cell death modalities. *Journal of drug delivery*. 2012; 167896: 1–10.
3. Suetina I.A., Mezentseva M.V., Gushchina E.A., Lisitsin F.A., Russu L.I., Lopatina O.A., Firsova E.L., Tayson D.F., Dzhonson M.E., Khing V. Ostroumov S.A. Vliyanie nanochastits metallov na zhiznesposobnost' i morfofunktsional'nye kharakteristiki kul'tiviruemykh kletok cheloveka i zhivotnykh [Effect of metal nanoparticles on viability and morphofunctional characteristics of cultured human and animal cells]. *Kletochnye kul'tury*. 2016; 32: 43–53 (in Russian).
4. Wei K., Xu X., Pu X., Hou Z., Zhang Q. Cytotoxic effects and the mechanism of three types of magnetic nanoparticles on human hepatoma BEL-7402 cells. *Nanoscale Res. Lett.* 2011; 6: 1–10.
5. Selivanov N.Y., Selivanova O.G., Sokolov O.I., Sokolova M.K., Sokolov A.O., Bogatyrev V.A., Dykman L.A. Effect of gold and silver nanoparticles on the growth of the Arabidopsis thaliana cell suspension culture. *Nanotechnologies in Russia*. 2017; 12 (1–2): 116–124.
6. Monopoli M.P., Aberg C., Salvati A., Dawson K.A. Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials. *Nat. Nanotechnol.* 2012; 7: 779–786.
7. Casals E., Pfaller T., Duschl A., Oostingh G.J., Puentes V. Hardening of the nanoparticleprotein corona in metal (Au, Ag) and oxide (Fe₃O₄, CoO, and CeO₂) nanoparticles. *Small*. 2011; 7 (24): 3479–3486.
8. Wang J., Sun P., Bao Y., Liu J., An L. Cytotoxicity of single-walled carbon nanotubes on PC12 cells. *Toxicol in Vitro*. 2011; 25: 242–250.
9. Shcherbakov A.B. Nanomaterialy na osnove dioksida tseriya: svoystva i perspektivy ispol'zovaniya v biologii i meditsine [Cerium dioxide nanomaterials: Properties and prospects in biology and medicine]. *Biotehnologiya*. 2011; 4 (1): 9–28 (in Russian).
10. Sidorenko Yu.S., Zlatnik E.Yu., Peredreeva L.V., Borodulin V.B. Protivopukholevoe deystvie nanochastits metallov (eksperimental'noe issledovanie) [Antitumor effect of metal nanoparticles (experimental study)]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN*. 2009; 5 (2): 482–486 (in Russian).
11. Zhou M., Liu S., Jiang Y., Ma H., Shi M., Wang Q., Zhong W., Liao W., Xing, M.M.Q. Doxorubicin-Loaded Single Wall Nanotube Thermo-Sensitive Hydrogel for Gastric Cancer Chemo-Photothermal Therapy. *Adv. Funct. Mater.* 2015; 25: 4730–4739.
12. Schipper M.L., Nakayama-Ratchford N., Davis C.R., Kam N.W., Chu P., Liu Z., Sun X., Dai H., Gambhir S.S. Pilot toxicology study of singlewalled carbon nanotubes in a small sample of mice. *Nat. Nanotechnol.* 2008; 3: 216–221.
13. Liu Z., Sun X., Nakayama N., Dai H. Supramolecular Chemistry on Water-Soluble Carbon Nanotubes for Drug Loading and Delivery. *ACS Nano*. 2007; 1: 50–56.
14. Al Faraj A., Shaik A.S., Ratemi E., Halwani R. Combination of drugconjugated SWCNT nanocarriers for efficient therapy of cancer stem cells in a breast cancer animal model. *Journal of Controlled Release*. 2016; 225: 240–251.
15. Khaydukov E.V., Mironova K.E., Semchishen V.A., Generalova A.N., Nechaev A.V., Khochenkov D.A., Stepanova E.V., Lebedev O.I., Zvyagin A.V., Deyev S.M., Panchenko V.Ya. Riboflavin photoactivation by upconversion nanoparticles for cancer treatment. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35103–35110.

16. Kam N.W.S., O'Connell M., Wisdom J.A., Dai H. Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102: 11600–11605.
17. Cherukuri P., Gannon C.J., Leeuw T.K., Schmidt H.K., Smalley R.E., Curley S.A., Weisman R.B. Mammalian pharmacokinetics of carbon nanotubes using intrinsic near-infrared fluorescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103: 18882–18886.
18. Brown S.D., Nativo P., Smith J.A., Stirling D., Edwards P.R., Venugopal B., Flint D.J., Plumb J.A., Graham D., Wheate N.J. Gold nanoparticles for the improved anticancer drug delivery of the active component of oxaliplatin. *Journal of the American Chemical Society*. 2010; 132 (13): 4678–4684.
19. Hamid R., Bahreyni-Toosi S., Meybodi N.T., Esmaily H. Gold-gold sulphideneanoshells as a novel intensifier for antitumor effects of radiofrequency field. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014; 17: 516–521.