

УДК 615.076.9

## Цитотоксические и иммуномодулирующие свойства нанокompозитов серебра и платины

Е. С. МОРОЗКИН<sup>1</sup>, И. А. ЗАПОРОЖЧЕНКО<sup>1</sup>, М. В. ХАРЬКОВА<sup>1</sup>, А. В. ЧЕРЕПАНОВА<sup>1</sup>, П. П. ЛАКТИОНОВ<sup>1</sup>, В. В. ВЛАСОВ<sup>1</sup>, Б. Г. СУХОВ<sup>2</sup>, Г. Ф. ПРОЗОРОВА<sup>2</sup>, Б. А. ТРОФИМОВ<sup>2</sup>, М. В. ХВОСТОВ<sup>3</sup>, Т. Г. ТОЛСТИКОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 8, Новосибирск 630090 (Россия)

E-mail: kharkova@niboch.nsc.ru

<sup>2</sup>Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения РАН, ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033 (Россия)

<sup>3</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)

(Поступила 26.07.12)

### Аннотация

Представлены результаты исследования цитотоксического и иммуномодулирующего действия нанокompозитов серебра Ag15 (7.8 % Ag) и Ag13 (5 % Ag) с поли-1-винил-1,2,4-триазолом и платины с арабиногалактаном на первичные и трансформированные клетки человека *in vitro*. Показано, что нанокompозиты металлов с биополимерами обладают более выраженным цитотоксическим эффектом по сравнению с металлическими наночастицами и не индуцируют воспалительной реакции в исследуемых клеточных линиях. Установлено, что нанокompозит серебра Ag15 обладает избирательной цитотоксичностью по отношению к клеткам аденокарциномы шейки матки HeLa.

**Ключевые слова:** нанокompозиты серебра и платины, первичные и трансформированные клетки, цитотоксичность, провоспалительное действие

### ВВЕДЕНИЕ

Металлические наночастицы и их нанокompозиты рассматриваются в качестве перспективных лекарственных средств нового поколения, предназначенных для терапии раковых опухолей [1]. Такие препараты должны обладать селективным цитотоксическим действием на трансформированные клетки, не оказывать стимулирующего влияния на процессы васкуляризации и метастазирования, не обладать провоспалительным действием или, напротив, усиливать противоопухолевый иммунитет. Металлополимерные нанокompозиты для биомедицинского приложения обладают рядом преимуществ по сравнению с металлическими наночастицами. Полимерная составляющая выступает в качестве на-

ностабилизирующего компонента, предотвращает агрегацию металлических наночастиц, повышает водорастворимость наноматериала, позволяет корректировать цитотоксические и провоспалительные свойства металлического ядра, пролонгирует биологическое действие и облегчает биодоступность [2]. Внедрение наноматериалов в производство медицинских препаратов требует детального изучения воздействия наночастиц не только на трансформированные клетки, но и на здоровые клетки и ткани организма. На ранних этапах разработки новых наноматериалов первичные и трансформированные клеточные культуры служат удобной моделью для оценки эффектов, вызываемых наночастицами в нормальных и раковых клетках *in vitro*.

В настоящей работе представлены данные о синтезе и свойствах новых композитов наночастиц серебра с синтетическим водорастворимым полимером поли-1-винил-1,2,4-триазолом (ПВТ) и платины с природным полимером арабиногалактаном (АГ). Проведены сравнительные исследования цитотоксических и иммуномодулирующих свойств наночастиц и нанокompозитов серебра и платины с данными полимерами на нормальных и трансформированных клетках человека *in vitro*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### *Синтез и характеристика наночастиц серебра и платины*

Коллоидное серебро получали восстановлением нитрата серебра боргидридом натрия по методике, описанной в работе [3]. Синтезированные наночастицы серебра стабильны и не агрегируют при хранении и в ростовой среде. Определенный с помощью наносайзера Zetasizer Nano ZS (Malvern) размер полученных металлических частиц в среднем составил 8 нм.

Коллоидный раствор платины получали методом цитратного восстановления гидрохлорида платины по методике, описанной в работе [4]. Синтезированные наночастицы платины стабильны и не агрегируют при хранении и в ростовой среде. Размер полученных платиновых частиц, определенный с помощью наносайзера, в среднем составил 3 нм.

### *Синтез и характеристика нанокompозитов серебра*

Поли-1-винил-1,2,4-триазол синтезировали радикальной полимеризацией 1-винил-1,2,4-триазола в ДМФА в присутствии динитрила азобисизомасляной кислоты при температуре 60 °С в течение 6 ч [5].

Нанокompозиты Ag15 и Ag13 получали в присутствии ПВТ (21.0 ммоль) путем восстановления водного раствора нитрата серебра (1.0 ммоль) боргидридом натрия (1.0 ммоль) или глюкозой (1.5 ммоль) соответственно. Композиты выделяли переосаждением в смесь этанола и ацетона (1 : 2), высушивали в вакууме над CaCl<sub>2</sub>. Выходы нанокompозитов Ag15 и Ag13 – водорастворимых порошков темно-

коричневого цвета – составили 92 и 96 % соответственно.

По данным электронной спектроскопии (спектрофотометр Perkin-Elmer Lambda 35 UV/VIS), в нанокompозите серебро присутствует в наноразмерном нульвалентном состоянии. ИК-спектры нанокompозитов записаны на спектрометре FT-IR (RAM II) Bruker Vertex 70 в таблетках с KBr и идентичны ИК-спектрам исходного полимера 1-винил-1,2,4-триазола. Этот факт свидетельствует о том, что в процессе синтеза нанокompозитов структура полимерной матрицы не претерпевает каких-либо изменений, следовательно, сохраняются оригинальные свойства полимера.

По данным элементного анализа и атомно-абсорбционной спектроскопии (спектрометр Perkin-Elmer Analyst 200), содержание серебра в нанокompозитах составляет 7.8 % (Ag15) и 5.0 % (Ag13).

Согласно результатам просвечивающей электронной микроскопии (трансмиссионный электронный микроскоп Leo 906E), полученные образцы нанокompозитов Ag15 и Ag13 содержат наночастицы серебра размерами 2–20 и 5–30 нм соответственно. Средний диаметр частиц нанокompозитов Ag15 и Ag13, определенный с помощью прибора Zetasizer Nano (Malvern), составил 14 и 8 нм соответственно.

### *Синтез нанокompозита платины*

Арабиногалактан массой 20 кДа выделен из древесины лиственницы сибирской *Larix sibirica* и охарактеризован в работе [6].

Нанокompозит платины синтезировали по описанной ранее методике [7]. Выделение и очистку продукта проводили переосаждением в этанол. Выход продукта составил 95 % в пересчете на металл. Содержание платины в нанокompозите, определенное атомно-абсорбционным методом, равно 9.6 %. Идентификация в составе нанокompозита металла в нульвалентном состоянии выполнена на основе дифрактограммы, на которой четко дифференцируются рефлексy металлической составляющей и аморфное гало АГ. Характер УФ-спектра также подтверждает наличие в образце металла в восстановленном состоянии.

Согласно данным электронной микроскопии (трансмиссионный электронный микроскоп Leo 906E, сканирующий электронный микроскоп SEM 525M) [8], наночастицы металла представлены в виде однородных частиц, собранных во фрактальные кластеры со средним диаметром наночастиц 8 нм.

### *Клеточные культуры*

Клетки HeLa и Mscf-7 получены из American Tissue Cell Collection (АТСС, США). Первичные эндотелиальные клетки и первичные фибробласты получали из пупочной вены и ткани десны человека соответственно [9, 10]. Все использованные в работе клетки культивировали в среде IMDM (Gibco, США, 42200-014) в присутствии 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) (Gibco, США, 10106) в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37 °С, 5 % CO<sub>2</sub>. Для исследования цитотоксичности и провоспалительного действия наноматериалов клетки рассаживали (плотность – 10 000 клеток на одну лунку 48-луночного планшета) и культивировали в течение 16 ч. Далее культуральную среду убирали, добавляли свежую среду с 10 % ЭТС, содержащую исследуемые наноматериалы в различных концентрациях.

### *Определение цитотоксического действия наноконпозитов на клетки человека с помощью EZ4U-теста*

Для количественной оценки цитотоксического действия наноматериалов клетки отмывали культуральной средой IMDM и инкубировали с 200 мкл (48-ячеечный планшет) коллоида в среде IMDM с 10 % ЭТС в течение 24 ч. Концентрация соответствующих наночастиц в коллоидах составляла от 0.004 до 20 мг/мл. Цитотоксический эффект оценивали при помощи коммерческого набора EZ4U (Biomedica, Германия). Количество жизнеспособных клеток определяли спектрофотометрически на длине волны 460 нм. Полученные значения представляли в виде графиков, построенных с помощью программы Origin Pro 8 путем приведения к сигмоидальной дозозависимой кривой.

### *Влияние наноконпозитов на секрецию интерлейкина-6 первичными эндотелиоцитами и фибробластами*

Все компоненты, контактирующие с клетками, проверяли на наличие липополисахарида (ЛПС) с помощью набора реактивов для определения бактериального эндотоксина методом ЛАЛ-теста (Associate of Cape Cod Incorporated, США). Для исследования иммуностимулирующих свойств наноконпозитов клетки инкубировали в культуральной среде IMDM с 10 % ЭТС с коллоидами в течение 24 ч. Затем культуральную среду отбирали, центрифугировали при 1500g и хранили при –20 °С. В качестве позитивного контроля клетки инкубировали в присутствии 1 мг/мл полиинозиновой/политидиловой кислоты (pIC) (Sigma, США, P9582) или 10 мкг/мл ЛПС (Sigma, США, L6143) в тех же условиях. Для определения базового уровня секреции цитокинов клетки инкубировали в культуральной среде IMDM с 10 % ЭТС. Перед определением концентрации цитокинов образцы выдерживали при комнатной температуре и центрифугировали. Концентрацию интерлейкина-6 в образцах определяли с помощью коммерческого набора ИЛ-6-ИФА-БЕСТ (ЗАО “Вектор-Бест”, Россия) по методике, рекомендованной фирмой-производителем.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В данной работе исследованы два набора наноматериалов. В состав первого набора входили частицы на основе ядра металлического серебра – наночастицы Ag (без полимерного покрытия) и наноконпозиты Ag15 и Ag13, в которых ядро было стабилизировано присутствием ПВТ. В состав второго набора входили наночастицы платины без полимерного покрытия и стабилизированные АГ (наноконпозит № 130-56).

Серебро и платина, использованные нами в качестве материалов наноструктурированного ядра, в настоящее время служат предметом обширных медико-биологических исследований и находят применение в практической медицине [11]. Известно, что серебро в ионном виде обладает бактерицидным, противовирусным, выраженным противогрибко-

вым и антисептическим действием и служит высокоэффективным обеззараживающим средством в отношении патогенных микроорганизмов, вызывающих острые инфекции. В настоящее время в ряде работ показано, что наночастицы серебра и их наноконпозиты, обладая большой поверхностной площадью и активно высвобождая в среду ионы  $Ag^+$ , служат наиболее эффективным антисептическим средством при непосредственном соприкосновении с поверхностями, гноящимися и воспаленными вследствие бактериального заражения [12, 13]. Препараты платины (цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин) применяются в основном в качестве химиотерапевтического средства для лечения некоторых злокачественных опухолей [14]. Платиновые наночастицы в комплексе с облучением также предлагается использовать в противораковой терапии [15]. Поли-1-винил-1,2,4-триазол, использованный нами в качестве полимерного покрытия наноконпозитов серебра, представляет собой синтетически нетоксичный ( $LD_{50} > 3000$  мг/кг) водорастворимый полимер, который эффективно используется для стабилизации наночастиц серебра и золота [16, 17]. На его основе разработаны перспективные материалы для мягких контактных линз, эффективные флокулянты [18], мономолекулярные слои Лэнгмюра – Блоджетт [19]. Арабиногалактан, использованный для стабилизации платинового ядра, – один из важных структурных компонентов как травянистых, так и древесных растений. В зависимости от источника структура этого биополимера может существенно отличаться по молекулярной массе и количеству концевых альдегидных и карбоксильных групп. Физико-химические свойства АГ хорошо исследованы. Фармакологические свойства изучены в меньшей степени, однако установлено, что в зависимости от структуры АГ обладает гастропротекторной, бактериостатической и иммуностимулирующей активностями [20, 21].

В качестве модельных систем для исследования биологических свойств наноматериалов использованы первичные эндотелиоциты, выделенные из пупочной вены новорожденных, первичные фибробласты из ткани десны человека, клетки цервикальной аденокарциномы HeLa и клетки аденокарциномы

молочной железы Mscf-7. Эндотелий стенок сосудов представляет собой барьер, который необходимо преодолеть любому препарату для проникновения из крови в подлежащие ткани для оказания терапевтического эффекта. Кроме того, этим клеткам присуща высокая активность клеточного транспорта. Фибробласты – основные клетки соединительной ткани, поэтому они также могут рассматриваться в качестве кандидатов на взаимодействие с лекарственными препаратами. Линии HeLa и Mscf-7 широко распространены на практике и наиболее изучены среди длительно культивируемых клеточных линий онкологического происхождения.

#### *Исследование цитотоксических свойств полученных наноконпозитов серебра и платины*

Для количественной оценки цитотоксического действия наноматериалов использован EZ4U-тест (рис. 1).

Для сравнительного анализа цитотоксических свойств наноматериалов нами определены значения  $TC_{50}$  (концентрация, при которой наблюдается гибель половины клеток), исходя из графиков цитотоксического действия наноматериалов (см. рис. 1, табл. 1).

Наиболее высокими значениями  $TC_{50}$  обладает наноконпозит платины 130-56, при этом он более токсичен для первичных клеток – фибробластов и эндотелиоцитов – и в значительно меньшей степени токсичен для онкотрансформированных клеток HeLa и Mscf-7. Интересен характер кривых токсического ответа (см. рис. 1). Несмотря на небольшое различие в значениях  $TC_{50}$  для первичных фибробластов и клеток линии HeLa (10.17 и 10.41 мг/мл соответственно), в случае фибробластов увеличение концентрации свыше 10 мг/мл приводит к стремительному развитию токсического эффекта, и уже при концентрации 12–13 мг/мл наблюдается полная гибель клеток. В то же время для клеток HeLa концентрация наноконпозита платины, при которой не остается жизнеспособных клеток, существенно выше. Наноконпозит № 130-56 индуцирует клеточную смерть эндотелиоцитов в более низкой концентрации по сравнению с другими клетками, однако в концентрациях более 10 мг/мл зависимость токсич-

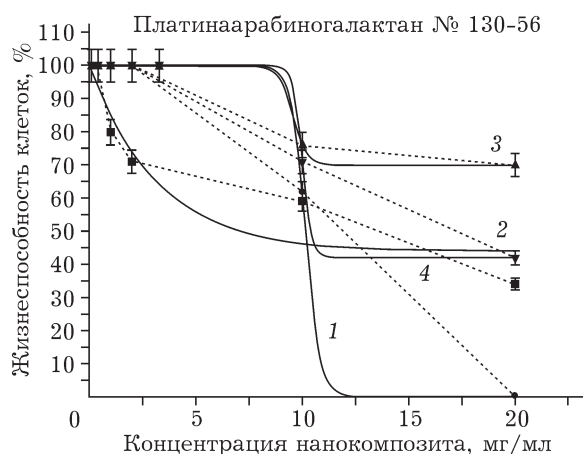
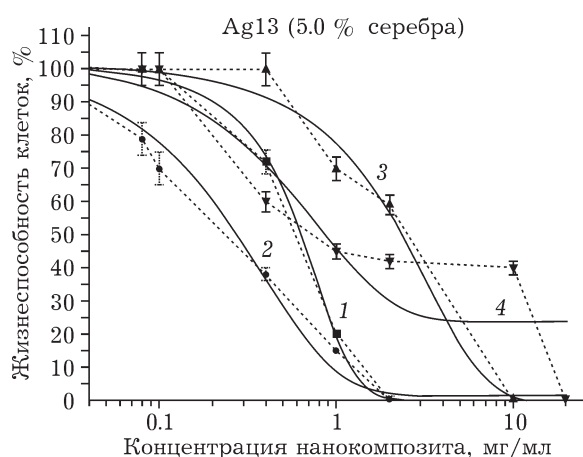
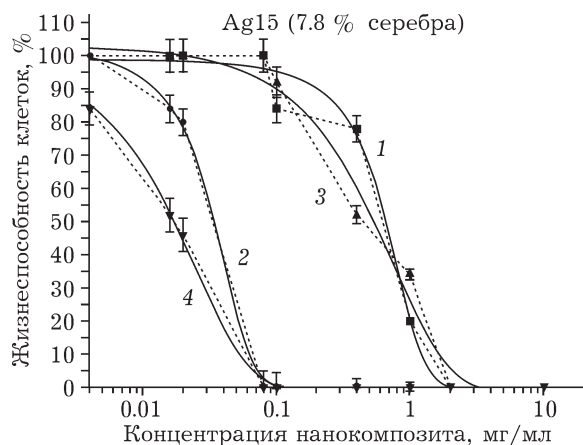


Рис. 1. Цитотоксическое действие нанокompозитов на первичные и трансформированные клетки человека. Зависимость количества жизнеспособных клеток от концентрации нанокompозита: 1 — эндотелициты, 2 — фибробласты, 3 — Mscf-7, 4 — HeLa.

ности от концентрации нанокompозита выходит на плато. Концентрация 10 мг/мл — критическая для индукции клеточной смерти остальных клеточных линий. Как видно из данных рис. 1, вблизи этой точки концентрация жизнеспособных клеток HeLa, Mscf-7 и пер-

ТАБЛИЦА 1

Значения  $TC_{50}$  для исследованных нанокompозитов, мг/мл

Клетки	Pt № 130-56	Ag13	Ag15
HUVEC	7.18	0.63	0.66
GF	10.17	0.27	0.03
Mcf-7	—	2.34	0.53
HeLa	10.41	0.86	0.02

Примечание. Прочерк означает, что для этой клеточной культуры максимальная используемая концентрация нанокompозита платины 130-56 индуцирует гибель не более 25% клеток, поэтому  $TC_{50}$  в этом случае определить не удалось.

вичных фибробластов выходит из стационарной фазы. Замедленная цитотоксическая реакция трансформированных клеток в случае нанокompозита платины может быть обусловлена менее эффективным транспортом нанокompозитов при меньшей эффективной площади поверхности этих клеток. Напротив, реакция эндотелицитов может быть связана с высокой эффективностью эндоцитоза в этих клетках [22], что приводит к повышенной внутриклеточной концентрации частиц.

В случае серебросодержащих нанокompозитов (Ag13 и Ag15) величина  $TC_{50}$  существенно ниже для всех изученных культур клеток, что однозначно свидетельствует о повышенных цитотоксических свойствах этих материалов. Нанокompозит Ag13, как и нанокompозит платины № 130-56, более токсичен для первичных клеток по сравнению с онкотрансформированными клетками, а нанокompозит Ag15 оказался более токсичным для первичных фибробластов и клеток линии HeLa. Токсическое действие Ag15 на клетки линии HeLa наблюдалось уже при концентрации 0.004 мг/мл, а концентрация 0.02 мг/мл соответствовала  $TC_{50}$ . Нанокompозиты серебра оказались менее токсичны для эндотелицитов: показатель  $TC_{50}$  (0.63 и 0.66 мг/мл для Ag13 и Ag15 соответственно) и профиль кривой для обоих нанокompозитов практически одинаков. Для других клеточных культур токсичность нанокompозитов существенно возросла с повышением удельной доли серебра в составе нанокompозита: в 9 раз в случае первичных фибробластов, в 4.4 и 43 (!) раза для Mscf-7 и HeLa соответственно. Следует отметить характер кривой зависимости цитоток-

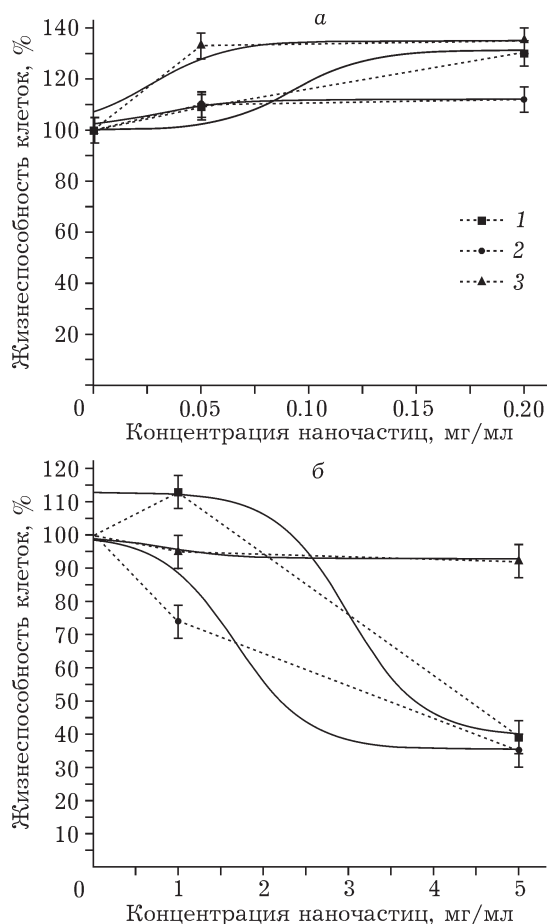


Рис. 2. Цитотоксическое действие коллоидов Ag (а) и Pt (б) на первичные и трансформированные клетки человека. Зависимость количества жизнеспособных клеток от концентрации наноматериала: 1 – эндотелиоциты, 2 – фибробласты, 3 – HeLa.

сического действия нанокompозита Ag13 на клетки HeLa (см. рис. 1). При концентрациях выше 2 мг/мл наблюдается второй стационарный участок. На основании этого можно сделать предположение о том, что для гибели 100 % клеток HeLa необходима существенно более высокая концентрация Ag13, нежели для аналогичного токсического действия этого препарата на другие клетки.

С целью определения вклада полимерной составляющей в биологическую активность нанокompозитов исследовано цитотоксическое действие частиц серебра и платины без соответствующих полимерных покрытий на первичные и трансформированные клетки. Концентрации наночастиц серебра и платины в этих экспериментах подбирали таким образом, чтобы содержание металла в них было сопоставимо с содержанием соответствующе-

го металла в нанокompозитах (т. е. образцы содержали сопоставимое количество металла). Клетки инкубировали в присутствии растворов коллоидов и оценивали их жизнеспособность при помощи коммерческого набора EZ4U. Полученные данные представлены на рис. 2.

Показано, что для всех клеточных линий наночастицы серебра (8 нм) и платины (3 нм) менее токсичны, чем их нанокompозиты с АГ и ПВТ. Так, серебряные коллоиды в концентрации 0.2 мг/мл (что соответствует концентрации 4 мг/мл Ag13 и 2.6 мг/мл Ag15) не только не угнетают, но и стимулируют пролиферативную активность клеток, тогда как нанокompозиты в таких концентрациях приводят к полной клеточной гибели. При добавлении к клеткам коллоидной платины в концентрации 5 мг/мл количество живых клеток в первичных клеточных культурах снижается до 40 %, а количество клеток HeLa сохраняется на уровне 90 %. При концентрации платины 2 мг/мл в нанокompозите с АГ жизнеспособность всех клеточных культур снижается примерно в два раза, что подтверждает вклад АГ в цитотоксическое действие нанокompозита платины.

Как известно, повышенная токсичность наноматериалов может быть связана как с их небольшим размером (проникновение наночастиц в ядро и митохондрии, вызывающее мутации в ДНК и структурные повреждения митохондрий) [23, 24], так и с постепенным растворением наночастиц и высвобождением токсичных для клетки ионов (химическое повреждение) [25]. При этом наночастицы с меньшим диаметром имеют большее отношение поверхности к объему частицы, обладают большей поверхностной активностью, а следовательно, и большей скоростью отдачи токсичных ионов и образования активных форм кислорода [26]. Добавление (био)полимерного покрытия позволяет регулировать эти процессы как за счет изменения характера взаимодействия с клетками, так и регуляцией скорости растворения частиц. В нашем случае для нанокompозитов серебра корреляции между размером частиц и повышением уровня цитотоксичности наноматериалов не наблюдалось, наночастицы серебра без полимерной составляющей оказались менее токсичными, чем их нанокompозиты с ПВТ. Вполне вероятно, что

наночастицы в присутствии белков формируют с ними прочные комплексы, что изменяет свойства металлических коллоидов [27]. В комплексах с использованными полимерами серебра и платина, по-видимому, менее стабильны и более токсичны. В целом, серебрясодержащие наноконпозиты более цитотоксичны по сравнению с платиносодержащими, что согласуется с литературными данными [28].

#### Исследование иммуномодулирующих свойств полученных наноконпозитов серебра и платины

В качестве модели для исследования иммуномодулирующего действия наноконпозитов выбраны первичные клетки – эндотелиоциты и фибробласты, поскольку эти клетки контактируют с лекарственными препаратами при внутривенном или любом другом способе введения. Кроме того, они способны

к секреции ряда провоспалительных цитокинов (в том числе интерлейкина-6, ИЛ-6), координирующих местный и системный воспалительные процессы и продукцию иммуноглобулинов [10, 29]. Для стимуляции секреции интерлейкина-6 данными клетками использованы заведомо сублетальные концентрации наноконпозитов, отобранные в результате экспериментов по определению цитотоксичности наноконпозитов. Для платиносодержащего наноконпозита они составляли 1, 10, 100 и 1000 мкг/мл, для наноконпозитов серебра Ag13 и Ag15 – 1, 10, 100 и 0.1, 1, 10 мкг/мл. При этих концентрациях можно исключить существенную вариацию концентрации цитокинов в связи с изменением количества клеток и уменьшить/элиминировать иммунный ответ на продукты клеточной смерти.

Из данных рис. 3 видно, что стимуляция первичных клеток наноконпозитами приводит

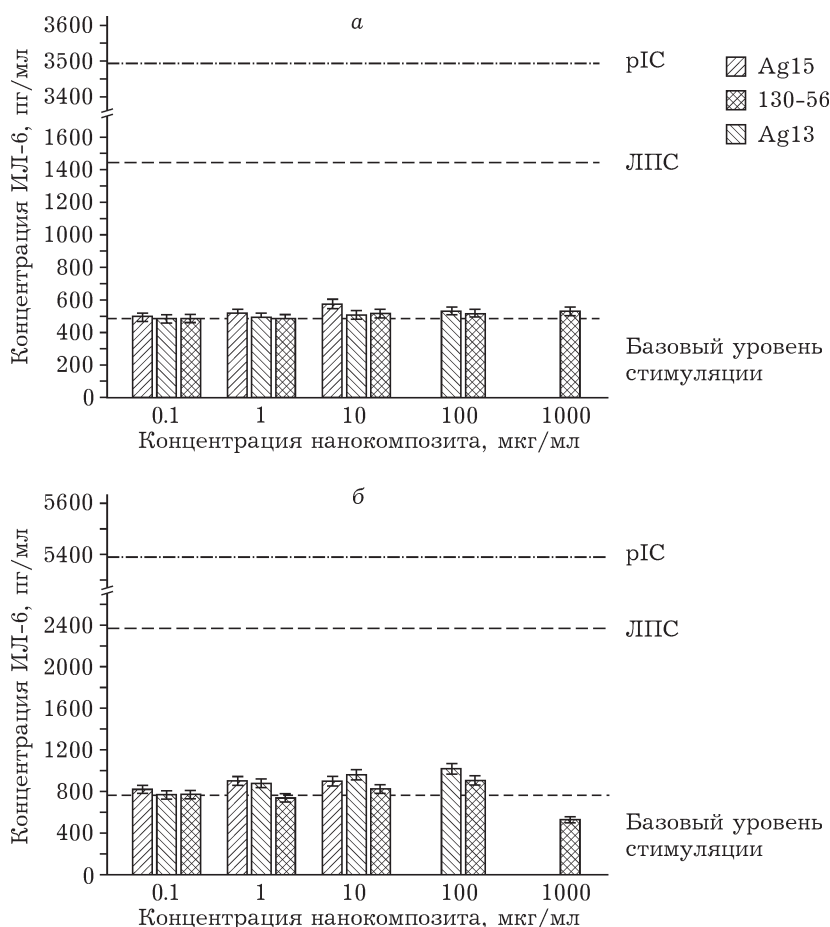


Рис. 3. Индукция провоспалительной реакции первичными эндотелиоцитами (а) и фибробластами (б) под действием наноконпозитов.

к изменению концентрации ИЛ-6 не более чем на 5–10 % от базового уровня, в то время как контрольная стимуляция рИС и ЛПС способствовала как минимум пятикратному повышению концентрации. Следовательно, ни один из трех исследованных наноматериалов не влияет на концентрацию провоспалительного цитокина ИЛ-6 в культуре первичных клеток, т. е. не индуцирует воспалительной реакции.

Согласно литературным данным, АГ, выделенные из ряда растений, обладают стимулирующим действием как на клетки иммунной системы, так и на фибробласты [30]. Арабиногалактан в составе нанокompозита (см. рис. 3) не стимулирует продукции цитокинов первичными эндотелиоцитами и фибробластами человека. При этом индукция пролиферации исследованных клеточных культур под действием АГ также не обнаружена, что, возможно, связано с цитотоксическим действием нанокompозита.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют предположить, что нанокompозит Ag15 можно использовать в качестве противоракового средства в комбинации с другими цитотоксическими агентами. Концентрация Ag15 0.02 мкг/мл, соответствующая  $TC_{50}$  для клеток HeLa, не токсична для эндотелиоцитов и только частично токсична для фибробластов (вызывает гибель 15 % клеток). Кроме того, это соединение не обладает выраженным провоспалительным действием. Таким образом, при внутривенном введении это соединение не должно оказывать токсических эффектов на эндотелий сосудов или вызывать общую воспалительную реакцию. Кроме того, в силу особенностей кровоснабжения онкотрансформированных тканей нанокompозит Ag15 может накапливаться в лакунах опухолей. При этом токсический эффект нанокompозита на фибробласты и эндотелиоциты, окружающие опухоль, может иметь скорее позитивное, чем негативное действие: его присутствие способствует дополнительному увеличению зоны некроза, препятствует васкуляризации и создает еще менее благоприятные условия для жизнедеятельности клеток опухоли. Дальней-

шее исследование эффектов от одновременного введения Ag15 и разрешенных к применению в медицине цитостатиков позволит оценить перспективность использования этого нанокompозита в качестве противоопухолевого нанопрепарата.

Работа выполнена при финансовой поддержке СО РАН (Межакадемический проект № 9) совместно с организациями УрО и ДВО РАН, государственных академий наук России, национальных академий наук стран СНГ, Монголии и Китая, а также Минобрнауки России (соглашение № 8289).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Rahman M., Ahmad M. Z., Kazmi I., Akhter S., Afzal M., Gupta G., Jalees Ahmed F., Anwar F. // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2012. Vol. 9, No. 4. P. 367.
- 2 Помогайло А. Д. // *Рос. хим. журн.* 2002. № 5. С. 64.
- 3 Solomon S. D., Bahadory M., Jeyarajasingam A. V., Rutkowsky S. A., Boritz C., and Mulfinger L. // *J. Chem. Education.* 2007. Vol. 84. P. 322.
- 4 Arico A. S., Antonucci V., Candiano G., Morana A., Giordano N., Simonov P. A., Antonucci P. L. // *Material Eng.* 1994. Vol. 5, No. 1. P. 81.
- 5 Татарова Л. А., Ермакова Т. Г., Берлин А. А., Развадовский Е. Ф., Лопырев В. А., Кедрин Н. Ф., Ениколопан Н. С. // *Высокомолекул. соед.* 1982. № 10. С. 2205.
- 6 Медведева С. А., Александрова Г. П. // *Сб. обзорных статей.* М.: Химия. 2003. С. 328.
- 7 Сухов Б. Г., Александрова Г. П., Грищенко Л. А., Феоктистова Л. П., Сапожников А. Н., Пройдакова О. А., Медведева С. А., Трофимов Б. А. // *Журн. структ. химии.* 2007. № 5. С. 979.
- 8 Александрова Г. П., Грищенко Л. А., Клименков И. В., Лихошвай Л. В., Сухов Б. Г., Трофимов Б. А. // *Тр. Всерос. науч.-техн. конф. с междунар. участием "Ультрадисперсные порошки, наноструктуры, материалы".* Красноярск, 2009. С. 98.
- 9 Jaffe E. A., Nachman R. L., Becker C. G., Minick C. R. // *J. Clin. Invest.* 1973. Vol. 52. P. 2745.
- 10 Takada H., Mihara J., Morisaki I., Hamada S. // *Infection and Immunity.* 1991. Vol. 59, No. 1. P. 295.
- 11 Bhattacharyya S., Kudgus R. A., Bhattacharya R., Mukherjee P. // *Pharm Res.* 2011. Vol. 28, No. 2. P. 237.
- 12 Wilkinson L. J., White R. J., Chipman J. K. // *J. Wound Care.* 2011. Vol. 20. P. 11543.
- 13 Dallas P., Sharma V. K., Zboril R. // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2011. Vol. 10, No. 166. P. 119.
- 14 Farrell P. N. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2011. Vol. 11, No. 21. P. 2623.
- 15 Porcel E., Liehn S., Remita H., Usami N., Kobayashi K., Furusawa Y., Le Sech C., Lacombe S. // *Nanotechnology.* 2010. Vol. 21. P. 85103.
- 16 Мячина Г. Ф., Коржова С. А., Ермакова Т. Г., Сухов Б. Г., Трофимов Б. А. // *Докл. РАН.* 2008. Т. 420, № 3. С. 344.
- 17 Мячина Г. Ф., Конькова Т. В., Коржова С. А., Ермакова Т. Г., Поздняков А. С., Сухов Б. Г., Арсентьев К. Ю., Лихошвай Е. В., Трофимов Б. А. // *Докл. РАН.* 2010. Т. 431, № 1. С. 50.
- 18 Ермакова Т. Г., Кузнецова Н. П. // *Наука – производству.* 2003. № 6. С. 55.



- 19 Туршатов А. А., Семчиков Ю. Д., Ермакова Т. Г., Кузнецова Н. П., Зайцев С. Ю. // *Высокомолекулярные соединения*. 2004. № 10. С. 1727.
- 20 Gregory S. Kelly N. D. // *Altern. Med. Rev.* 1999. Vol. 4, No. 2. P. 96.
- 21 Shurygina I. A., Sukhov B. G., Fadeeva T. V., Umanets V. A., Shurygin M. G., Ganenko T. V., Kostyro Y. A., Grigoriev E. G. // *Nanomedicine*. 2011. Vol. 7, No. 6. P. 827.
- 22 Simionescu M., Popov D., Sima A. // *Cell Tissue Res.* 2009. Vol. 335, No 1. P. 27.
- 23 Johnston H. J., Hutchison G., Christensen F. M., Peters S., Hankin S., Stone V. A. // *Crit. Rev. Toxicol.* 2010. Vol 40, No. 4. P. 328.
- 24 Oberdorster G., Maynard A., Donaldson K., Castranova V., Fitzpatrick J., Ausman K., Carter J., Karn B., Kreyling W., Lai D., Olin S., Monteiro-Riviere N., Warheit D., Yang H. // *Part. Fibre Toxicol.* 2005. Vol. 2. P. 8.
- 25 Li N., Sioutas C., Cho A., Schmitz D., Misra C., Sempf J., Wang M., Oberley T., Froines J., Nel A. // *Environ. Health Perspect.* 2003. Vol. 111, No. 4. P. 455.
- 26 Porter A. E., Gass M., Muller K., Skepper J. N., Midgley P., Welland M. // *Environ. Sci. Technol.* 2007. Vol. 41, No. 8. P. 3012.
- 27 Rabilloud T. // *Electrophoresis*. 1990. Vol. 11. P. 785.
- 28 Lanone S., Rogerieux F., Geys J., Dupont A., Maillot-Marecha E., Boczkowski J., Lacroix G. and Hoet P. // *Particle and Fibre Toxicology Part Fibre Toxicol.* 2009. Vol. 30, No. 6, P. 14.
- 29 Déchanet J., Grosset C., Taupin J. L., Merville P., Banchereau J., Ripoche J., Moreau J. F. // *J. Immunol.* 1997. Vol. 159, No. 11. P. 5640.
- 30 Kelly G. S., Larch N. D. // *Altern. Med. Rev.* 1999. Vol. 4, No. 96. P. 10.