УДК 61:57; 61:577.3; 61:577.1; 576.6; 576.33

# А.П. Сарапульцев, С.В. Ремпель, Ю.В. Кузнецова, Г.П. Сарапульцев ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ ОБЪЕКТАМИ (ОБЗОР)

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, Российская Федерация Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

Институт химии твердого тела УрО РАН, г. Екатеринбург, Российская Федерация

# A.P. Sarapultsev, S.V. Rempel, Ju.V. Kuznetsova, G.P. Sarapultsev NANOPARTICLE'S INTERACTIONS WITH BIOLOGICAL OBJECTS (THE REVIEW)

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation;

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation; Institute of Solid State Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

**Резюме**. В обзоре рассмотрены основные аспекты строения и свойств наночастиц, определяющие особенности их взаимодействия с биологическими объектами. Особое внимание уделено механизмам энергозависимого, в том числе, рецептор-опосредованного эндоцитоза. Описаны основные параметры, определяющие их биологическое (токсическое) действие.

**Ключевые слова:** наноматериалы, квантовые точки, наночастицы, биология, токсикология, мембраны, медицина, эндоцитоз

Abstract. This review covers main aspects of the structure and properties of nanoparticles, defining peculiarities of their interaction with biological objects. Special attention is paid to the mechanisms of energy-using endocytosis (clathrin-mediated endocytosis, caveolae, macropinocytosis, and phagocytosis). The basic parameters of nanoparticles affecting their biological (toxic) action are described.

**Keywords**: nanomaterials, quantum dots, nanoparticles, biology, toxicology, membranes, medicine, endocytosis

### Введение

Биологии и токсикологии наночастиц (НЧ), в том числе, квантовых точек (КТ) в настоящее время уделяется огромное внимание, причем большая часть работ была опубликована в последние несколько лет [1—3]. Причиной повышенного интереса исследователей является сравнительная новизна данной тематики, и как следствие, существенное грантовое финансирование, которое и привело к появлению столь большого количества экспериментальных работ.

В то же время, анализ и интерпретация результатов экспериментальных исследований, особенно специалистами смежных отраслей науки, является достаточно затруднительным, в силу целого ряда причин, процессом [4–6].

Условно, причины затруднений в интерпретации и использовании результатов экспериментов можно разделить на несколько групп. Во-первых, это сложность и, зачастую, многокомпонентность строения КТ, которые обычно состоят не из одного веществ/металла, а представляют из себя объект, включающий,

по меньшей мере, ядро и оболочку [6-7]. При этом, данное утверждение правдиво даже для, казалось бы, гомогенных частиц, так как они практически сразу после контакта с биологическими жидкостями становятся гибридными, приобретая ту или иную органическую оболочку. В свою очередь, сама органическая оболочка (синтезированная или образовавшаяся в биологической среде) может отрываться от неорганического ядра КТ и оказывать то или иное биологическое действие. Более того, необходимо учитывать, что в физиологических условиях, в отличие от условий іп vitro, неорганические КТ могут подвергаться коррозии, что приводит к выделению в среду отдельных ионов (в том числе, и за счет недостаточной барьерной функции органической оболочки), что существенно меняет заявленные (желаемые) биологические и токсикологические свойства исследуемых объектов. Вышесказанное приводит к выводу, что для анализа результатов экспериментов мало знать материал ядра КТ (например, золото или серебро) и его размеры, но необходимо учитывать множество других факторов, часть из которых будет описана ниже.

Во-вторых, существенно затрудняет интерпретацию и экстраполяцию результатов то, что данные, приводимые в статьях (особенно косвенные, в литературных обзорах), могут быть получены на основе совершенно различных экспериментов, проводимых *in vivo* или *in vitro*, на различных животных и клеточных линиях (например, как на фагоцитирующих, так и на не фагоцитирующих клетках) [6].

И, наконец, особое внимание необходимо уделять при экстраполяции результатов исследований, в которых описан специфический (таргетный) захват КТ клетками, при котором КТ, модифицированные введением лиганда (например, фолиевой кислотой) присоединяются к специфическим клеточным рецепторам (фолатным) и поглощаются клеткой [8]. Такой специфический захват КТ (особенности которого зависят от валентности лиганда, т.е. числа частиц, присоединенных к КТ, и их ориентации, обычно протекает значительно быстрее неспецифического захвата [9], что может послужить причиной неправильных выводов об активности процессов взаимодействия или биологическом действии КТ.

Вышесказанное свидетельствует о существенной необходимости попытаться очертить круг основных закономерностей взаимодействия КТ с биологическими объектами и выделить подводные камни, подстерегающие исследователей при анализе результатов.

#### Наночастицы и КТ

Согласно современным представлениям, наночастицы (НЧ) представляют из себя изолированные ультрадисперсные объекты, имеющие одинаковые свойства и ведущие себя как единое целое при транспортировке, размерами от 1 до 100 нанометров [7, 10]. В свою очередь, твердые частицы размером менее 1 нм обычно относят к кластерам, более 100 нм — к субмикронным частицам.

Структура НЧ материала, как правило, определяется химическим составом материала, числом атомов в частице и характером химического взаимодействия между атомами. Так, НЧ могут иметь правильную кристаллическую структуру, может быть аморфными или образовывать псевдозакрытые упаковки из кристаллографических пространственных групп. При этом, для каждого из этих структурных состояний НЧ, существует определенный набор чисел атомов, обеспечивающих оптимальные устойчивые конфигурации.

Необходимо отметить, что особое место среди НЧ представляют квантовые точки (КТ), являющиеся фрагментами проводника или полупроводника (например InGaAs, CdSe или GaInP/InP), носители заряда (электроны или дырки) которого ограничены в пространстве по всем трём измерениям [10]. Размеры КТ

близки к длине волны электрона в материале (обычно 1–10 нм). Электронный спектр идеальной квантовой точки формально соответствует электронному спектру одиночного атома. Однако, реальная квантовая точка может состоять из сотен тысяч атомов. Минимальный и максимальный размеры квантовых точек зависит от того, из каких веществ она создана: например, для системы InAs–AlGaAs минимальный размер квантовых точек составляет 4 нм, а максимальный размер не должен превышать 30 нм [7, 10, 11].

Хотя коммерческие КТ уже используются в иммуногистохимии, проточной цитометрии и некоторых смежных областях, практическое применение их сталкивается с определёнными трудностями и неудобствами. При этом, основным препятствием для более широкого применения НЧ (и КТ) в биологии и медицине являются существующие до сих пор вопросы, связанные с механизмами взаимодействия НЧ с живыми объектами и с их токсичностью.

# Особенности взаимодействия НЧ с биологическими объектами

#### Интернизация наночастиц

Вследствие того, что превалирующее большинство исследовательских работ нацелено на то или иное использование НЧ в многоклеточных организмах (а в перспективе, на человеке), то неизбежно основным агентом взаимодействия НЧ и организма становится клетка, точнее, ее мембрана. Данное утверждение применимо практически для всех типов исследуемых НЧ и наноматериалов, так как все они, пусть и с разной динамикой, и с помощью разных механизмов, но захватываются клетками. Более того, согласно современным представлениям клетками захватываются не только специфически измененные НЧ [3, 12, 13].

При этом, вне зависимости от механизма проникновения НЧ в клетку, на первом этапе взаимодействия НЧ с любой клеткой осуществляется контакт с компонентами клеточной мембраны (липидами и белками). В дальнейшем НЧ может или транслоцироваться (диффундировать) напрямую, или поглощаться путём активации различных энергозависимых механизмов эндоцитоза, причём путём эндоцитоза поглощается большинство типов НЧ (за исключением очень маленьких и гидрофобных) [14].

Согласно современным представлениям, в большинстве случаев основными акцепторами КТ являются эритроциты и клетки макрофагального ряда [15]. При этом физико-химические свойства НЧ, определяющие процессы их интернизации (поглощения клетками), зависят от их коллоидной стабильности в растворе, чистоты, инертности, размеров, форм, заряда и их способности адсорбировать окружающие соединения, например, белки плазмы [15]. Среди указанных физико-химических характеристик НЧ, наибольший

вклад в динамику взаимодействия с организмом вносят их размеры, тип материала и заряд. Так, считается, лучше всего поглощаются клетками НЧ с размерами 50 нм; хуже поглощаются как большие, так и меньшие НЧ [16]. В то же время, по данным термодинамического анализа, проведенного Zhang S. с коллегами (2009), максимальное клеточное поглощение имеют НЧ с радиусом 25-30 Нм; а частицы меньше 30 нм могут даже транспортироваться в ЦНС через гематоэнцефалический барьер [17]. Также, заслуживает интереса то, что НЧ с диаметром менее 10 нм для того, чтобы усвоиться клеткой, должны накопиться в плазматической мембране, в то время как большие НЧ (100 нм) усваиваются непосредственно, без предварительного накопления на плазматической мембране, независимо от их поверхностных зарядов [18].

Интересно, что, по мнению ряда исследователей, именно вследствие своего ультрамалого размера неорганические НЧ легче, чем органические, проникают сквозь мембраны, что и позволяет их использовать в качестве биосенсоров и для адресной доставки лекарств [10, 14].

# Проникновение НЧ через клеточные мембраны. Эндоцитоз

Как уже говорилось, НЧ может или транслоцироваться (диффундировать) напрямую, или поглощаться путём активации различных энергозависимых механизмов (эндоцитоза) [14]; при этом, как считается, проникновение НЧ через клеточные мембраны проходит две стадии: стадию быстрой абсорбции, продолжающуюся десятки минут, и медленную стадию, обусловленную активацией энергозависимых механизмов (эндоцитозом), и занимающую несколько часов [4].

Эндоцитоз считается основным механизмом поглощения внеклеточного материала размером до 150 нм. Важнейшими функциями эндоцитоза считаются поглощение питательных веществ, регулирование формы клеток и объема, нейро-синаптическая передача, трансцеллюлярный транспорт, регулирование миграции клеток и функций иммунной защиты [4, 19]. В биологической литературе описано достаточно много различных механизмов эндоцитоза [4, 19, 20]. Так, S.D. Conner и S. Schmid, (2003) выделяют 4 типа эндоцитоза, в то время, как в более поздних работах таких авторов как, G.J. Doherty и H.T. McMahon (2009), выделяется уже 10 дистинктных механизмов эндоцитоза [19, 20]. Помимо этого, частью авторов выделяется так называемый «фагоцитоз», ответственный за захват сравнительно крупных частиц, таких как бактерии, и являющийся прерогативой специализированных клеток, и «пиноцитоз», благодаря которому происходит захват жидкостей и растворенных мелких частиц; последний (наиболее применимый к КТ) в зависимости от механизма действия также может подразделяться на несколько типов [19].

### Эндоцитоз. Фагоцитоз/макропиноцитоз, пиноцитоз

Фагоцитоз осуществляется нейтрофилами, макрофагами, тучными клетками и эозинофилами за счёт захвата и поглощения клеткой плотных частиц с помощью филоподий или микроспаек, которые представляют собой тонкие радиально ориентированные пучки актиновых филаментов диаметром от 0,1 до 0,25 микрон, выступающие на поверхности клетки. Эта система основана на полимеризации актина, которая имеет однонаправленный характер, определяемый гидролизом АТФ в полимерах актина, и инициируется белками, связанными с поверхностью переносимых частиц. Образующиеся на поверхности захватываемой частицы актиновые филаменты охватывают объект фагоцитоза и двигаются внутрь клетки [21].

Степень фагоцитоза НЧ зависит от типа частиц и вида применяемого при их синтезе стабилизатора. Так, НЧ магнетита, стабилизированные олеинатом натрия (средний размер частиц 7,1±1,2 нм), не подвергаются фагоцитозу, а стабилизированные лимонной кислотой (средний размер частиц 9±1,4 нм) и полиэлектролитные капсулы на их основе подвергаются [22]. Данный феномен может объясняться тем, что помимо фагоцитарного механизма, нейтрофильные гранулоциты могут выпускать во внеклеточное пространство внеклеточные ловушки (сетки), которые состоят из гистонов, клеточных протеаз (например, миелопероксидаз) и антимикробных пептидов (кателицидины), причём, основным структурным компонентом подобных ловушек является ДНК. Внеклеточные ловушки способны связывать и убивать грамположительные и грамотрицательные бактерии. Аналогичные ловушки способны выделять также моноциты и макрофаги [23], тучные клетки и эозинофилы. Количество НЧ, оказывающихся в ловушке, зависит, в основном, от химического состава их поверхности, и потому внеклеточные ловушки могут создавать барьер для фагоцитоза некоторых типов НЧ [23]. Кроме того, целый ряд синтетических НЧ может подавлять макрофагальное поглощение, поскольку они имеют сходство с белком СD47, ингибирующим фагоцитоз [24].

Пиноцитоз представляет из себя процесс неселективного поглощения клеткой жидкой фазы из окружающей среды, содержащей растворимые вещества, осуществляющийся за счёт отшнуровывания внутрь клетки небольших пузырьков (эндосом), которые сливаются с лизосомами. Этот процесс происходит во всех эукариотических клетках. Диаметр макропиносом может варьировать от 0,2 до 10 мкм. Исследования последнего времени показали, что макропиноцитоз осуществляется не путём поглощения неселективной мембраны, а путём использования участков мембраны с различными молекулярными регуляторами процесса [25].

В принципе, макропиноцитоз и фагоцитоз имеют

много общего: медленную кинетику, аналогичную реконструкцию мембраны во время интернализации, общие регуляторные белки мембраны, и поскольку оба процесса используют фосфатидилинозит 3-киназу (Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K), фосфорилирующую липиды плазматической мембраны и другие эффекторы полимеризации актина, выявленные и при других путях эндоцитоза, то, по мнению Киmari S. с колл. (2010), отличительной особенностью фагоцитоза и макропиноцитоза по-прежнему остается лишь больший размер поглощаемых за счет данных механизмов объектов [26].

### Рецептор-опосредованный эндоцитоз

Одним основных рецептор-ИЗ вариантов опосредованного эндоцитоза (receptormediatedendocytosis, RME) является клатринзависимый эндоцитоз. Каждая клатриновая субъединица состоит из трех больших и трех маленьких полипептидных цепей, которые вместе образуют структуру, называемую трискелион. Несколько образовавшихся трискелионов самопроизвольно собираются в корзинообразную структуру — клатрин-покрытую яму (CCPs) [27]. Причём, несмотря на, казалось бы, случайное распределение ССРѕ, как правило, они образуются только на определенных участках мембраны. Вторым составляющим белкового покрытия является адаптин, требующийся для связывания клатринового слоя с трансмембранными рецепторами, которые захватывают молекулы растворимых в плазме веществ и под влиянием белка динамина образуют пузырьки — везикулы, осуществляющие транспортировку захваченных веществ внутрь клетки [27]. В клетке везикулы теряют свою оболочку, сливаются между собой и образуют более крупные пузырьки — эндосомы, которые могут сливаться с первичными лизосомами, в результате чего формируются вторичные лизосомы.

Клатрин-зависимый эндоцитоз является основным путём для эндоцитоза в большинстве клеток, так как клатрин-покрытые пузырьки отвечают за поглощение большинства рецепторов плазматической мембраны, претерпевающих интернализацию, а клатриновые везикулы (CCVS) находятся практически во всех типах клеток [28].

Помимо этого, существует кавеоло-зависимый эндоцитоз, при котором на плазматической мембране выявляются наноразмерные колбовидные инвагинации плазматической мембраны размерами около 50 нм, состоящие из холестерин-связывающих белков кавеолина (Vip21) и кавинса (cavins) с бислоем, обогащённым холестерином и гликолипидами. Кавеолы особенно распространены в эндотелии сосудов, но присутствуют также во всех других типах клеток сердечно-сосудистой системы, в том числе макрофа-

гах, кардиомиоцитах и фибробластах [29]. Интересно, что снижение содержания холестерина в плазматической мембране клеток предотвращает кавеолиновый эндоцитоз и ингибирует образование клатриновых пузырьков, предотвращая тем самым и клатриновый эндоцитоз.

Наиболее часто рецептор-опосредованный эндоцитоз используется организмом для ускорения переноса липопротеинов низкой плотности, но этим же путём может осуществляться поглощение НЧ, сходных по размеру (24-26 нм) с липопротеинами низкой плотности человека [30]. Причём, структурное родство НЧ с белками клеточной мембраны приводит к тому, что даже слабые лиганды способны повысить таргетспецифическое внедрение НЧ в клетку на 3-4 порядка. В клинической практике активизация введения липопротеинов низкой плотности с помощью НЧ может быть использована для решения целого ряда задач, например, для ингибирования проникновения вирусов гепатита С в гепатоциты [31]. В то же время, при применении КТ, использующих лиганд-рецепторное взаимодействие, надо учитывать, что эффективность их интернализации может быть серьезно подорвана из-за прикрепления НЧ к цепи полиэтиленгликоля (ПЭГ), использующегося для защиты коллоидов от адсорбции сывороточными белками, поскольку ПЭГ может нарушать сродство лиганда с мембранным рецептором [32].

Особое внимание исследователей привлекает клатрин-независимый эндоцитоз, возникающий в клетках при блокировании клатрин-зависимого и кавеолин-1 зависимого эндоцитоза. Основой его являются микродомены (рафты), представляющие инвагинации клеточной мембраны, в которых вокруг определённых белков возникают области, обогащенные гликосфинголипидами, стеринами и липидами с насыщенными жирными кислотами. Эти домены стабильны, т.е. существуют длительное время, и перемещаются в мембране как единое целое. Они отличаются от основной части мембраны как по белковому и липидному составу, так и по функциям, которые они выполняют [33]. Данная разновидность эндоцитоза обеспечивает интернализацию внеклеточной жидкости, различных белков, которые связываются с плазматической мембраной посредством трансмембранных белков, имеющих гликозилфосфатидилинозитоловый якорь (glycosylphosphatidylinositol anchor), который представляет собой сложную структуру, состоящую из фосфоэтаноламинового линкера, гликанового ядра и фосфолипидного хвоста. Этот тип эндоцитоза тоже может способствовать проникновению НЧ внутрь клетки. В частности, было доказано, что НЧ (КТ) с длиной волны излучения 655 nm, эллипсоидальные по форме и состоящие из кадмий/селенидового ядра с сульфид цинковой оболочкой усваиваются с помощью клатрин-независимого эндоцитоза [34].

В целом, вне зависимости от механизма эндоцитоза, любые НЧ сначала оказываются окруженными клеточной мембраной и только при попадании внутрь клетки происходит отщепление участков клеточной мембраны, окружающих поглощенную («выпитую») частицу и формирование своего рода пузырьков, везикул, которые, перемещаясь внутри клетки, доставляют частицы во все более кислую среду. Разрушаются же НЧ под воздействием растворимых гидролитических ферментов лизосом, являющихся основными катаболическими структурами эукариотических клеток, деградирующими интернализованный путем эндоцитоза внеклеточный материал [35]. Однако, разрушение НЧ может осуществляться и под воздействием кислой среды внутри клетки. Так, многослойные полиэлектролитные капсулы, созданные путём послойной сборки противоположно заряженных биоразлагаемых полиэлектролитов, не разрушаются во внеклеточной жидкости, но активно деградируют внутри клетки [36].

# **Непосредственное проникновение НЧ через клеточную мембрану**

Хотя макропиноцитоз, фагоцитоз и клатринопосредованный эндоцитоз играют решающую роль в поглощении КТ, НЧ могут проникать в клетку также путём непосредственной транслокации через клеточную мембрану. Так, при ингаляции ультрадисперсных частиц диоксида титана эти НЧ могут проникать во все клетки легочной ткани и лёгочных капилляров путем диффузии или адгезивного взаимодействия. Кроме того, доказано, что различные НЧ размерами ≤0,2 мкм (AU, TiO2), а также цвиттерионные КТ проникают через мембрану эритроцитов путём, отличным от фагоцитоза и эндоцитоза [37]. Способны избегать эндоцитического пути проникновения в клетку и амфифильные частицы, состоящие из двух и более частей разного химического состава и/или формы, с отличающимися свойствами поверхности и/или объема [37].

Исходя из вышесказанного, механизм, ответственный за поглощение НЧ, во-многом определяется их размерами. Так, основным механизмом поглощения внеклеточного материала размером до 150 нм является эндоцитоз; при этом рецептор-опосредованный эндоцитоз используется для поглощения НЧ, сходных по размеру (24–26 нм) с липопротеинами низкой плотности человека [30], а частицы меньше ≤0,2 мкм, способны проникать через мембрану путем прямого проникновения.

Подтверждение последнего было получено в работах Оh Е., с колл. (2011), согласно которым, НЧ Au размером 2,4 нм проникают даже в клеточное ядро, в то время, как НЧ размерами 5,5 нм и 8,2 нм обнаруживаются только в цитоплазме, а НЧ Au размерами 16

нм и больше вообще не проникают в клетки [38].

Также нельзя не отметить, что, согласно ряду исследователей, адгезия сухих частиц размерами от нанометра до микрометра осуществляется за счёт межатомных сил Ван-дер-Ваальса или электростатических взаимодействий, генерирующих напряжения, которые, в свою очередь, приводят к деформации контактирующих материалов [39].

# Внутренние факторы, влияющие на прохождение НЧ через мембраны

К «внутренним факторам», то есть свойствам самих НЧ/КТ, определяющим прохождение НЧ через биологические мембраны, относят их плазменную концентрацию, заряд, особенности их структуры.

Так, на самом раннем этапе процесс проникновения зависит от плазменной концентрации НЧ, поскольку при высоких концентрациях, их интернизация перестаёт линейно нарастать вследствие возникновения «эффекта насыщения» [3]. Заряд НЧ (особенно для неспецифических), также оказывает существенное влияние на процессы интернализации, так как первая ассоциация их с мембраной осуществляется с помощью электростатических процессов [3]. Показано, что положительно заряженные НЧ Аи усваиваются клетками лучше, чем отрицательно заряженные [40], а магнитные наночастицы с размером ядра 25-30 нм и отрицательно заряженным покрытием из полиакриловой кислоты (PAA-MNPS), поглощаются на 50% хуже, чем НЧ с положительным полиэтиленаминовым покрытием (PEI-MNPS) [41]. Взаимодействие наночастицы с клеткой зависит ещё и от структуры и формы частицы. Например, наностержни поглощаются значительно быстрее чем наносферы, а очень гибкий полимерный дендример диаметром 20 нм может обладать большей проникающей способностью, чем металлическая наночастица диаметром 20 нм [23].

Форма КТ, так же, как и их размеры, может существенно влиять на их поглощение клетками, и, как следствие, как вызываемые биологические эффекты. Интересен факт, что форма частиц является одним из факторов, определяющих их биологические свойства не для все типов КТ, а лишь для положительно заряженных или нейтральных. Так, в работе S Nangia (2012) было рассчитано проникновение в клетку КТ различной формы (формы рисового зерна, сферы, пирамиды и куба) и показано, что в отличие от отрицательно заряженных КТ, ориентация и форма положительно заряженных или нейтральных КТ существенно влияет на их проницаемость [42]. При этом, наилучшей проницаемостью, согласно авторам, обладают КТ в форме рисового зерна, а затем идут сферические КТ [42]. Схожие данные, свидетельствующие о лучшей проницаемости сферических КТ по сравнению с другими, были получены и другими авторами. По видимому, формирование сложных форм и/или фасеточной поверхности на КТ значительно увеличивает площадь их контакта с поверхностью клетки, тем самым, ускоряя их захват и активацию механизмов поглощения [42].

Другие физические свойства КТ (такие как радиус кривизны) также оказывают существенное влияние на их биодоступность, так как тоже определяют геометрию и площадь контакта с клеточной поверхностью. Подтверждением этому являются данные экспериментальных работ, в которых оценивалась способность КТ проникать через клеточную мембрану, в которых было показано, что, в случае прямого проникновения через мембрану, решающее значение имеет уже не сам размер частицы, а размеры контактного диска (зоны КТ, контактирующей с мембраной). Так, согласно данным Yang and Ma (2010), проникающая способность КТ по отношению к липидной мембране определяется в основном характеристиками зоны контакта между КТ и барьером, при том, что размеры самих КТ оказывают лишь косвенный эффект на их проникающую способность; а размер самих КТ, в зависимости от степени анизотропии, может как снижать проникающую способность (для изотропных сферических частиц), так и повышать ее (для анизотропных КТ) [43].

# Внешние факторы, влияющие на прохождение НЧ через мембраны

К условным «внешним факторам поглощения» можно отнести температуру и характеристики (кислотность) среды и тип клеток, на которых выполняется исследовательская работа (с которыми взаимодействуют НЧ), тип образованной «белковой короны».

Наиболее слабая интернализация НЧ наблюдается при температуре ниже 14 °C, затем увеличивается отчетливо при повышении температуры от 14 °C до 22 °C, но при увеличении температуры выше 22 °C очевидного увеличения интернализации не происходит [44].

Также проникающая способность НЧ во-многом определяется типом клеток (например, макрофагов, эндотелиоцитов или опухолевых клеток) и сценарием воздействия (в пробирке или в естественных условиях) [3]; время взаимодействия НЧ с клетками и функциональное состояние клеток также влияют на проникающую способность КТ; и, в принципе, гетерогенность клеток является достаточно важным вопросом, которому придается существенное значение. Так, еще в 1976 году J. Kaplan показал, что в культуре клеток возникает сдвиг механизмов эндоцитоза (в сторону пиноцитоза) вследствие клеточного контакта, то есть, клетки одного происхождения могут являться гетерогенными по своим функциям, в зависимости от взаимного расположения [45]. Более, того, было показано, что поляризованные клетки могут задействовать разные механизмы поглощения на апикальном и ба-

зальных концах [46]. Так, у поляризованных клеток, клатрин-независимый эндоцитоз (clathrin-independent endocytosis) обнаруживается только на апикальной поверхности клеток, а кальвеолы—только на базальной [46]. В последующем, в работе S. Laurent (2013) на примере различных клеточных культур были выявлены существенные различия в показателях токсичности для исследуемых наноматериалов [47]. Необходимо отметить, что в упомянутой работе клеточные культуры не являлись клетками макрофагального ряда (способными к фагоцитозу), и различия между ними заключались всего лишь в заряде поверхности и незначительных особенностях строения клеточных мембран [47]. Помимо вышесказанного, клеточное поглощение НЧ зависит ещё и от фазы клеточного цикла и стадии дифференцировки клеток. В соответствии с литературными данными, содержание НЧ в клетках через 24 ч после начала эксперимента может быть ранжировано следующим образом: фаза синтеза белка /фаза деления клетки>фазы синтеза ДНК>фазы покоя/ фазы увеличения клетки [48]. В свою очередь, дифференцировка моноцитов в дендритные клетки увеличивает клеточное поглощение в шесть раз, а стимуляция зрелых дендритных клеток липополисахаридом вызывает повышение поглощения НЧ по сравнению с нестимулированными клетками.

Особое внимание при изучении эффектов НЧ рекомендуется обращать на их взаимодействие с белками сыворотки крови, поскольку даже минутные инкубации различных магнитных наночастиц (MNPS) в среде для культивирования клеток могут приводить к 5-кратному увеличению гидродинамических размеров частиц [41]. Подобное взаимодействие НЧ с сывороточными белками вызывает формирование вокруг них «белковой короны», которая может не только изменять клеточное поглощение и накопление, но и вызывать воспаление в тканях и/или деградацию самих частиц [5]. Значение «белковой короны» настолько велико, что по мнению ряда исследователей, характер взаимодействия живых систем с НЧ зависит, в первую очередь, от состава «белковой короны», а не от поверхностных характеристик самих частиц [47]. К тому же, поверхность НЧ может вызывать конформационные изменения в адсорбированных белковых молекулах, которые, в свою очередь, могут повлиять на общую биореактивность наночастиц. Поэтому, первым шагом на пути к пониманию истинной природы НЧ-опосредованных биологических эффектов должно быть установление характера и особенностей воздействия образующейся белковой короны. Вот почему результаты большинства исследований НЧ, проведённые in vitro, не могут быть автоматически экстраполированы для прогнозирования поведения наночастиц *in vivo* [5].

Наконец, к «внешним факторам», можно условно

отнести кислотность среды (pH), куда попадают НЧ. В живых организмах pH крови (7,37-7,44) отличается от pH цитоплазмы клеток (7,0-7,3), куда могут попасть НЧ; существенна разница с показателями pH эндосом/лизосом (4,5-5), где НЧ могут деградировать на более мелкие частицы под влиянием более кислой среды и ферментов [3], тем самым меняя параметры проникновения. Так, многослойные полиэлектролитные капсулы, сделанные путём послойной сборки противоположно заряженных биоразлагаемых полиэлектролитов не разрушаются во внеклеточной жидкости, но активно деградируют внутри клетки [36].

### Токсичность наночастиц

К основным параметрам взаимодействия наночастиц с организмом (клетками), помимо характеристик их прохождения/проникновения в те или иные среды, также можно, достаточно вольно, отнести токсичность, т.е. их способность вызывать нарушения физиологических функций организма, в результате чего могут возникнуть симптомы интоксикаций (заболевания), а при тяжелых поражениях — и гибель организма (клетки).

Именно потенциальная токсичность КТ в настоящее время становится одной из основных проблем применения КТ в биологии и медицине [49], однако, сведения об их токсическом действии остаются недостаточными из-за малого количество исследований, короткого период экспозиции, различных методик тестирования состава и значительной вариации их типов (диаметр, длина, агломерация) [49–51].

Например, было показано, что КТ, проникая через плазматические мембраны клеток, вызывают в них развитие окислительного стресса, приводящего к запуску процессов апоптоза, а в ряде клеток, способных к фагоцитозу (макрофагах) — оказывать надежное ингибирование пролиферации этих клеток [50]. В то же время точные механизмы подобного действия продолжают изучаться, и детально не определены.

Отягощающим фактором является и то, что в естественных условиях КТ остаются в организме больше четырёх месяцев [49], вследствие чего их биологические (токсические) эффекты могут проявиться спустя длительное время. Этому может способствовать то, что большинство КТ адсорбирует сывороточные белки, которые увеличивают гидродинамический диаметр КТ больше 15 нм, но частицы таких размеров плохо экскретируются почками. Однако цвиттерионные или нейтральные органические покрытия могут предотвращать адсорбцию белков сыворотки, а КТ, имеющие окончательный гидродинамический диаметр <5,5 нм быстро и эффективно экскретируются из организма [51].

Современная наука до сих пор не имеет общепринятых методологий оценки токсичности, как было от-

мечено Е.М. Егоровой с соавт. [6], однако, обобщая, факторы, определяющие токсичность НЧ (КТ), также можно разделить на «внутренние», к которым будут относиться их размер, заряд, материал и т.п., и «внешние», обусловленные взаимодействием с организмом.

### Влияние материала НЧ

Потенциальная токсичность материалов, из которых изготовляются НЧ/КТ, остается не до конца решенным вопросом. Например, в естественных условиях CdSе высоко токсичен для клеток. Но квантовые точки с устойчивым полимерным покрытием, по существу, нетоксичны. Однако энергия УФ-облучения, близкая к ковалентной энергии химических связей в CdSe KT, способна вызвать фотолиз, освобождающий токсичные ионы кадмия в культуральную среду [49].

Именно поэтому, большинство исследователейбиологов обращает столь пристальное внимание на материалы, из которых изготовляются НЧ, поскольку они могут обладать первично токсическим эффектом, что, несомненно, будет оказывать лимитирующее влияние на возможность использования тех или иных материалов в биологии и медицине [52, 53]. Так, особую опасность представляют волоконно-образные наноматериалы, поскольку вдыхание достаточной дозы асбестовых волокон может привести к развитию злокачественной мезотелиомы, а потому особого внимания в отношении токсичности требуют волокнистые НЧ, образованные из углерода и других материалов. Однако, даже первично нетоксические вещества могут приобретать токсичность в виде НЧ. Например, исследование Karlsson, H.L.et al. (2008), целью которого было сравнение токсичности оксидов металлов (CuO, TiO2, ZnO, CuZnFe2O4, Fe3O4, Fe2O3) и многослойных углеродных нанотрубок (MWCNT), показало, что самыми мощным в отношении цитотоксичности и повреждении ДНК оказались НЧ CuO; определённое воздействие на жизнеспособность клеток, а также повреждения ДНК оказывали НЧ ZnO, в то время, как НЧ TiO2 вызвали только повреждение ДНК, а цитотоксичность НЧ на основе Fe3O4 и Fe2O3 либо отсутствовала, либо была низкой [53]. Наконец, углеродные нанотрубки вызывали цитотоксические эффекты и повреждение ДНК даже в самых низких опытных дозах [53].

Возможно, что приобретение токсичности химическими веществами при преобразовании в НЧ зависит от увеличения их поверхностной площади на единицу массы по сравнению с более крупными по размеру частицами того же химического вещества [5, 53].

## Влияние размера НЧ

Наиболее активно влияют на внутриклеточные процессы, вплоть до гибели клеток, НЧ размерами от 40 до 50 нм, а потому наночастицы нельзя рассматривать

как простые средства для биомедицинской диагностики [6]. Более мелкие НЧ, как это было показано в работе Рап Y с колл. (2007) на клетках эпителиальной и соединительной ткани, фибробластах, макрофагах и клетках меланомы, в зависимости от своего размера, также оказывают принципиально различное действие на клетки: Аи НЧ размером 15 нм были нетоксичны, а размером 1,4 нм — вызывали гибель клеток путем некроза в течение 12 ч [54]. Интересно, что близкие по размеру к последним частицы, диаметром 1,2 нм также вызывали запрограммированную клеточную смерть, но путем апоптоза [54].

Особое влияние размеры НЧ могут оказывать на их токсическое действие в отношении почек. Так, несмотря на то, что НЧ диаметром меньше 10 нм активно фильтруются в почках, а НЧ диаметром 25 нм способны задерживаться в мезангии, но именно малые по размерам НЧ (технические углероды СВ диаметром 13 нм или наночастицы меди диаметром 23,5 нм) обладают наибольшей нефротоксичностью за счёт существенного повышении продукции активных форм кислорода (ROS), как *in vitro*, так и *in vivo*.

# Влияние заряда НЧ

Вторым по важности параметром, определяющим биологические (и токсические) свойства НЧ, является их заряд. В настоящее время возможен синтез КТ не только с различным зарядом (положительным или отрицательным), но и с различной плотностью его распределения на поверхности [2]. При этом, с точки зрения методологии, по мнению Е.М. Егоровой (2012), необходимо учитывать заряд не только НЧ, но и её стабилизирующей оболочки, поскольку стабилизаторы также содержат ионизируемые группы, причём их заряд может меняться при разных значениях рН среды [6].

В принципе, заряженные НЧ усваиваются клетками более эффективно, чем нейтральные, причём положительно заряженные частицы проникают в клетки лучше, чем отрицательно заряженные, как в бессывороточной, так в и содержащей сыворотку средах. При этом, согласно общепринятой точке зрения, позитивно заряженные КТ особо хорошо, по сравнению с отрицательно-заряженными или нейтральными, взаимодействуют с отрицательно заряженной мембраной клеток, что ведет к тому, что многие исследователи начинают синтезировать и изучать в основном данный тип КТ. Так, в работе AM Javier (2006), в которой исследовался захват полимерных наночастиц с различными зарядами, авторы выявили значительно большие показатели адгезии на поверхности клеток и поглощения ими для положительно-заряженных наночастиц, по сравнению с отрицательно-заряженными [55]. В более поздней работе Gu (2011) на основе нанотрубок Аи было подтверждено явление электростатического взаимодействия между положительнозаряженными КТ и поверхностью клеточной мембраны, что вело к их быстрой абсорбции. Отрицательнозаряженные нанотрубки, напротив, не только значительно слабее абсорбировались на поверхности клеток, но и практически не попадали внутрь [56].

Однако, усиленное, по сравнению с другими типами КТ, биологическое действие позитивно-заряженных частиц, может приводить к их повышенной, по сравнению с отрицательно заряженными КТ, токсичности. Данная точка зрения была подтверждена в ряде экспериментальных работ, согласно результатам которых, токсичность КТ на основе золота существенно выше у позитивно заряженных частиц, по сравнению с анионными КТ, что было связано с разрушением ими клеточных мембран.

Помимо знака заряда, выраженность повреждения мембраны, то есть оказываемые НЧ биологические эффекты, зависят и от его плотности.

Влияние заряженных частиц на активность клеток может объясняться изменением деполяризации клеточной мембраны под их воздействием. Так, введение положительно-заряженных НЧ приводит к повышению концентрации ионов кальция в клетке, повидимому, за счет стимуляции работы L-каналов, обеспечивающих вход и выход ионов из эндоплазматического ретикулома [57]. Учитывая, что чрезмерное накопление Ca2+ в митохондриях является триггером для апоптоза, то именно этим механизмом можно объяснить способность положительно заряженных НЧ к подавлению пролиферации здоровых клеток и усилению интенсивности процессов апоптоза.

#### Влияние дозы вводимых НЧ

Цитотоксичность может также зависеть от дозы. Так НЧ Fe3O4, Al, MoO3 и TiO2 не оказывают заметного токсического эффекта при низких дозах (10-50 мкг/мл), но токсичность значительно возрастает при более высоких уровнях (100–250 мкг/мл). Схожие данные были получены и в экспериментах по изучению взаимодействия НЧ (квантовых точек КТ) CdS с фибробластами, когда при использовании максимальной концентрации коллоидного раствора (1016 НЧ на 1 см раствора) не обнаруживалось целых неповреждённых клеток; в то же время при снижении концентрации в четыре раза появлялась возможность наблюдать структуру клеток с помощью флуоресцентной микроскопии [12, 13].

# Влияние белковой короны на показатели токсичности НЧ

Что касается биологических последствий образования в сыворотках «белковой короны», то это явление может иметь и плюсы, и минусы, поскольку, с одной стороны, может снизить токсичность НЧ, а с другой

стороны, может привести к развитию воспалительных процессов из-за активации клеток макрофагального ряда. Так, например, формирование белковой короны вокруг наночастиц серебра (AgNPs) вызывает эффект цитотоксичности и активирует клетки через поверхностные рецепторы клеток, а образование белковой короны вокруг НЧ из аморфного кремния (ASP) смягчает токсический эффект самого кремния.

В принципе, НЧ способны стимулировать и/или подавлять иммунные ответы, взаимодействуя с компонентами иммунной системы крови, как сами по себе, так и за счет белков короны, образующейся вокругнаночастиц. Причём, по мнению Е. Brun и С. Sicard (2014), в настоящее время, никто не может предсказать состав белковых корон и биологические последствия их образования; а, так как белковые композиции питательных сред отличаются от белковых композиций биологических жидкостей организмов, то и данные о токсичности белковой короны, полученные в экспериментах *in vitro*, нельзя автоматически экстраполировать на поведение наночастиц *in vivo* [58].

#### Влияние коллоидной стабильности НЧ

Важно отметить, что стабильность НЧ в водном растворе не исключает того, что в физиологических жидкостях части органической оболочки могут отщепляться и оказывать прямое токсическое действие, как например золотые наностержни, покрытые бромидом цетилтриметиламмония. В принципе, именно от химического состава оболочки зависит количество НЧ, приходящихся на одну клетку, причём размах варьирования может колебаться (например, для наностержней) от 50 до 2300 НЧ. Кроме того, сывороточные белки из биологических сред, адсорбируюсь на золотых наностержнях, могут менять и начальный поверхностный заряд НЧ.

Токсические эффекты могут быть обусловлены не только самими НЧ (или свойствами их поверхности/протеиновой короны), но и ионами, образующимися из них. Исследование поглощения и токсичности наночастицы серебра (Ag NPs) с различным поверхностным покрытием ([меркаптоуксусной кислотой (MUA), полимерной оболочкой из поли изобутилен альт малеинового ангидрида (РМА)] и полимерной оболочкой с полиэтиленом гликолем (РЕG)) показало, что применение РЕG, придающее НЧ наибольшую коллоидную устойчивость, уменьшает клеточное поглощение и токсичность лучше, чем РМАпокрытие, а РМА-покрытие эффективнее в уменьшении токсичности, чем покрытие MUA; при этом, наибольшей токсичностью обладают свободные ионы Ад [60]. Более того, в физиологических условиях, в отличие от условий *in vitro*, неорганические НЧ могут подвергаться коррозии, что приводит к выделению в среду отдельных ионов (в том числе, и за счет недостаточной барьерной функции органической оболочки), а это может существенно изменять заявленные (желаемые) биологические и токсические свойства объектов [59]. Кроме того, сама органическая оболочка (синтезированная или образовавшаяся в биологической среде) может отрываться от неорганического ядра НЧ и также оказывать определенное биологическое воздействие

#### Заключение

Вследствие того, что создание и исследование НЧ требует учёта целого ряда параметров, таких как материалы, из которых синтезируются НЧ; особенностей их строения, поверхностей, коллоидные свойства и способности к осаждению твердых частиц и т.п.; возможности принципиального изменения свойств частиц при их контакте с биологическими объектами (появление оболочки, изменение заряда, формы, создание агломераций); длительности экспозиции, токсичности; установлении факта нахождения/не нахождения НЧ внутри везикул, то особую важность при изучении НЧ имеет стандартизация проведения экспериментов [6]. В целом, можно попытаться обобщить круг необходимых аспектов методологии, соблюдение которых позволит добиться большей ценности экспериментальных работ.

Во-первых, необходимо учитывать, к какому классу должны относиться или относятся описанные/разрабатываемые НЧ: к классу средств, используемых в условиях медико-биологических исследований (исследование в пробирке), или к классу средств, используемых в клинической визуализации и для доставки лекарственных препаратов. Вследствие этого, те или иные параметры (например, острая и хроническая токсичность) могут оказаться доминирующими, или, наоборот, менее значимыми.

Во-вторых, необходимо помнить, что, так как жизнедеятельность всех организмов протекает в водной среде, или водная среда присутствует в том или ином виде внутри организма, то наночастицы могут использоваться (и исследоваться) только в виде водного раствора [6], а все работы должны включать в себя определение и описание стабильности КТ в растворе NaCl (которая всегда присутствует в биологических системах), а не в воде.

В-третьих, при выборе наночастиц для будущих исследований, целью которых является изучение влияния заряда частиц на их биологические свойства, желательно соблюдать условие тождества состава стабилизирующей оболочки, хотя на практике допустимо использовать стабилизаторы разной природы с разным рК ионизируемой группы, но по возможности близкие по структуре [6]. Более того, изменение заряда частиц, в зависимости от показателя рН, может оказывать существенное влияние на свойства частиц в процессе их движения внутри организма (при попадании в условия с разными рН, например, в зоны воспаления), так и внутри клеток (в эндосомах), что, повидимому, также необходимо учитывать как при планировании работ, так и при интерпретации результатов. Также, при оценке действия наночастиц на биологические объекты, необходимо детально исследовать характеристики отдельных типов частиц, избегая упрощений, как то, что наночастицы на основе золота или серебра, обычно рассматриваются как «биосовместимые», а на основе кадмия — как токсичные, не учитывая те факты, что их размер и особенности органической оболочки принципиально меняют их показатели токсичности.

В четвертых, при оценке результатов исследований, следует сравнивать их биологические эффекты/активность при одинаковой не массовой, а численной концентрации [6].

В пятых, если в цели исследования включают в себя оценку/характеристику поглощения наночастиц отдельными клетками, необходимо учитывать то, что взаимодействие КТ с клеточными мембранами, в особенности их захват и/или защитные механизмы клеток, существенно зависят от типа клеток [48], стадии клеточного цикла (последнее детально описано в обзоре М. Mahmoudi et al., 2011), и даже ориентации клетки [47]. Данный факт, несмотря на то, что может существенно усложнять дизайн экспериментов, является крайне важным для последующей их интерпретации. При этом, в целях анализа пути поглощения частиц клетками и дифференциации пассивного пути от активного захвата ими клетками, можно в качестве самого простого способа, оценить динамику и характер поглощения частиц при обычной (комнатной) температуре и при 4С, при которой происходит инактивация энергозависимых механизмов [3]. В том же случае, если осуществляется оценка динамики и характеристик поглощения и накопления частиц внутри/вне клетки, по-видимому, крайне желательно использовать РН-чувствительные флюоресцентные метки (такие как SNARF), прикрепленные на поверхность КТ, которые позволят определить, когда КТ находится в нейтральном цитозоле или кислой среде внутриклеточных везикул, либо другие подобные методы [6].

#### ЛИТЕРАТУРА

- Shang L., Nienhaus K., Jiang X., Yang L., Landfester K., Mailänder V., ... & Nienhaus G.U. Nanoparticle interactions with live cells: Quantitative fluorescence microscopy of nanoparticle size effects // Beilstein journal of nanotechnology. 2014. 5(1). P. 2388-2397.
- Mahmoudi, M., Meng J., Xue X., Liang X.J., Rahman M., Pfeiffer C., ... & Tamil Selvan S. Interaction of stable colloidal nanoparticles with cellular membranes // Biotechnology advances. 2014. 32(4). P. 679-692.
- 3. Nazarenus M., Zhang Q., Soliman M.G., del Pino P., Pelaz B., Carregal-Romero, S., ... & Parak W.J. In vitro interaction of colloidal nanoparticles with mammalian cells: What have we learned thus far? // Beilstein journal of nanotechnology. 2014. 5(1). P.1477-1490.
- 4. Lesniak A., Salvati A., Santos-Martinez M.J., Radomski M.W., Dawson K.A., & Åberg C. Nanoparticle adhesion to the cell membrane and its effect on nanoparticle uptake efficiency // Journal of the American Chemical Society. 2013.135(4). P. 1438-1444.
- 5. Saptarshi S.R., Duschl A., Lopata A.L. Interaction of nanoparticles with proteins: relation to bio-reactivity of the nanoparticle // J Nanobiotechnol. 2013. 11(1). P 26
- 6. Егорова Е.М. Биологические эффекты наночастиц металлов: монография / Е. М. Егорова, А. А. Кубатиев, В. И. Швец. М.: Наука, 2014. 350 с. ISBN 978-5-02-039036-2.

#### REFERENCES

- Shang L., Nienhaus K., Jiang X., Yang L., Landfester K., Mailänder V., ... & Nienhaus G.U. Nanoparticle interactions with live cells: Quantitative fluorescence microscopy of nanoparticle size effects. Beilstein journal of nanotechnology. 2014, no. 5(1). pp. 2388-2397.
- 2. Mahmoudi M., Meng J., Xue X., Liang X.J., Rahman M., Pfeiffer C., ... & Tamil Selvan S. Interaction of stable colloidal nanoparticles with cellular membranes. Biotechnology advances. 2014 no. 32(4). pp. 679-692.
- 3. Nazarenus M., Zhang Q., Soliman M.G., del Pino P., Pelaz B., Carregal-Romero, S., ... & Parak W.J. In vitro interaction of colloidal nanoparticles with mammalian cells: What have we learned thus far? Beilstein journal of nanotechnology. 2014 no. 5(1). pp. 1477-1490.
- Lesniak A., Salvati A., Santos-Martinez M.J., Radomski M.W., Dawson K.A., & Åberg C. Nanoparticle adhesion to the cell membrane and its effect on nanoparticle uptake efficiency. Journal of the American Chemical Society. 2013 no. 135(4). pp. 1438-1444.
- Saptarshi S.R., Duschl A., Lopata A.L. Interaction of nanoparticles with proteins: relation to bio-reactivity of the nanoparticle. J Nanobiotechnol. 2013 no. 11(1). p. 26.
- Egorova E.M., Kubatiev A.A., Shvec V.I. Biologicheskie jeffekty nanochastic metallov [Biological effects of nanoparticles of metals] Moscow, Nauka Publ. 2014. 350 p. ISBN 978-5-02-039036-2.
- Auffan M., Rose J., Bottero J-Y., Lowry G.V., Jolivet J-P., Wiesner M.R. Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective. Nat Nanotechnol. 2009. no. 4. pp. 634-641.

- Auffan M., Rose J., Bottero J-Y., Lowry G.V., Jolivet J-P., Wiesner M.R. Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective // Nat Nanotechnol. 2009. 4. P. 634-641.
- 8. Antony A.C. Folate receptors // Annual review of nutrition. 1996. 16(1), P. 501-521.
- 9. Ahrens E.T., Feili-Hariri M., Xu H., Genove G., Morel P.A. Receptor-mediated endocytosis of ironoxide particles provides efficient labeling of dendritic cells for in vivo MR imaging //Magnetic resonance in medicine. 2003. V.49. № 6. P.1006-1013.
- 10. Alivisatos A.P. Semiconductor clusters, nanocrystals, and quantum dots // Science. 1996. 271 (5251). P. 933-937.
- Gusev A.I., Rempel A.A. Nanocrystalline Materials.
   Cambridge: Cambridge International Science Publishing, 2004. 351 p.
- 12. Ремпель С.В., Кожевникова Н.С., Александрова Н.Н., Ремпель А.А. Флуоресцентные наночастицы СdS для биологии и медицины // Доклады Академии наук. 2011. Т. 440. № 1. С. 56-58
- 13. Ремпель С.В., Кожевникова Н.С., Александрова Н.Н., Ремпель А.А., Флуоресцентные наночастицы CdS для визуализации структуры клеток // Неорганические материалы. 2011. Т. 47. № 3. С. 271-275.
- 14. Mahmoudi, M., Meng J., Xue X., Liang X.J., Rahman M., Pfeiffer C., ... & Tamil Selvan S. Interaction of stable colloidal nanoparticles with cellular membranes // Biotechnology advances. 2014. 32(4). P. 679-692.
- Pelley J.L., Daar A.S., Saner M.A. (2009). State of academic knowledge on toxicity and biological fate of quantum dots // Toxicological Sciences. 2009. 112(2). P. 276-296.
- 16. Chithrani B.D., Chan W.C. Elucidating the mechanism of cellular uptake and removal of protein-coated gold nanoparticles of different sizes and shapes // Nano letters. 2007. 7(6). P. 1542-1550.
- 17. Oberdörster G., Sharp Z., Atudorei V., Elder A., Gelein R., Kreyling W., Cox C. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain // Inhalation toxicology 2004. 16(6-7). P. 437-445.
- 18. Shang L., Nienhaus K., Jiang X., Yang L., Landfester K., Mailänder V., ... & Nienhaus G.U. Nanoparticle interactions with live cells: Quantitative fluorescence microscopy of nanoparticle size effects // Beilstein journal of nanotechnology. 2014. 5(1). P. 2388-2397.
- 19. Conner S.D., Schmid S.L. Regulated portals of entry into the cell // Nature. 2003. 422(6927). P. 37-44.
- Doherty G.J., McMahon H.T. Mechanisms of endocytosis // Annual review of biochemistry. 2009.
   P. 857-902.
- 21. Хайтлина С.Ю. Внутриклеточный транспорт,

- 8. Antony A.C. Folate receptors. Annual review of nutrition. 1996. No. 16 (1), pp. 501-521.
- Ahrens E.T., Feili-Hariri M., Xu H., Genove G., Morel P.A. Receptor-mediated endocytosis of iron-oxide particles provides efficient labeling of dendritic cells for in vivo MR imaging. Magnetic resonance in medicine. 2003. Vol. 49. No. 6. pp. 1006-1013.
- 10. Alivisatos A.P. Semiconductor clusters, nanocrystals, and quantum dots. Science. 1996. 271 (5251). pp. 933-937.
- 11. Gusev A.I., Rempel A.A. Nanocrystalline Materials. Cambridge: Cambridge International Science Publishing, 2004. 351 p.
- Rempel S.V., Kozhevnikova N.S., Aleksandrova N.N., Rempel A.A. Fluorescentnye nanochasticy SdS dlja biologii i mediciny [Fluorescent nanoparticles of SDS for biology and medicine]. Doklady Akademii nauk. 2011. Vol. 440. No. 1. pp. 56-58 [In Russ.].
- 13. Rempel S.V., Kozhevnikova N.S., Aleksandrova N.N., Rempel A.A., Fluorescentnye nanochasticy CdS dlja vizualizacii struktury kletok [Fluorescent nanoparticles of SDS for biology and medicine]. Inorganic Materials Neorganicheskie materialy. 2011. Vol. 47. No. 3. pp. 271-275 [In Russ.].
- 14. Mahmoudi, M., Meng J., Xue X., Liang X.J., Rahman M., Pfeiffer C., ... & Tamil Selvan S. Interaction of stable colloidal nanoparticles with cellular membranes. Biotechnology advances. 2014. No. 32 (4). pp. 679-692.
- Pelley J.L., Daar A.S., Saner M.A. State of academic knowledge on toxicity and biological fate of quantum dots. Toxicological Sciences. 2009. No. 112 (2). pp. 276-296.
- 16. Chithrani B.D., Chan W.C. Elucidating the mechanism of cellular uptake and removal of protein-coated gold nanoparticles of different sizes and shapes. Nano letters. 2007. No. 7 (6). pp. 1542-1550.
- 17. Oberdörster G., Sharp Z., Atudorei V., Elder A., Gelein R., Kreyling W., Cox C. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. Inhalation toxicology. 2004. No. 16 (6-7). pp. 437-445.
- Shang L., Nienhaus K., Jiang X., Yang L., Landfester K., Mailänder V., ... & Nienhaus G.U. Nanoparticle interactions with live cells: Quantitative fluorescence microscopy of nanoparticle size effects. Beilstein journal of nanotechnology. 2014. No. 5 (1). pp. 2388-2397.
- 19. Conner S.D., Schmid S.L. Regulated portals of entry into the cell. Nature. 2003. No. 422 (6927). pp. 37-44.
- 20. Doherty G.J., McMahon H.T. Mechanisms of endocytosis. Annual review of biochemistry. 2009. No. 78. pp. 857-902.
- 21. Khaitlina S.Ju. Vnutrikletochnyj transport, osnovannyj na polimerizacii aktina. Obzor [Intracellular transport based on actin polymerization] Biochemistry Biohimija. 2014, Vol. 79, No. 9. pp. 1135-1147. DOI: 10.1134/S0006297914090089. [In Russ.].
- 22. Minaeva O.V., Kulikov O.A., Firstov S.A., Dedkova M.I.

- основанный на полимеризации актина. Обзор // Биохимия. 2014. 9. С.1135-1147.
- 22. Минаева О.В., Куликов О.А., Фирстов С.А., Дедкова М.И. Исследование фагоцитоза различных типов наночастиц ферромагнетиков лейкоцитами человека // Здоровье и образование в XXI веке. 2014. 16(4). С.4-6.
- 23. Bartneck M., Keul H.A., Zwadlo-Klarwasser G., Groll J. Phagocytosis independent extracellular nanoparticle clearance by human immune cells // Nano letters. 2009. 10(1). P. 59-63.
- 24. Rodriguez P.L., Harada T., Discher D.E. Inhibition of phagocytosis using nanoparticles coated with a marker of self. The FASEB Journal. 2011. 25(1\_MeetingAbstracts), 759-5.
- Mercanti V., Charette S.J., Bennett N., Ryckewaert J.J., Letourneur F., Cosson P. Selective membrane exclusion in phagocytic and macropinocytic cups // Journal of cell science. 2006. 119(19). P. 4079-4087.
- 26. Kumari S., Swetha M.G., Mayor S. (2010). Endocytosis unplugged: multiple ways to enter the cell // Cell research. 2010. 20(3). P. 256-275.
- Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular Biology of the Cell, 5th edition. New York: Garland Science; 2002. ISBN-10: 0-8153-3218-1.
- 28. Rappoport J. Focusing on clathrin-mediated endocytosis // Biochem. J. 2008. 412. P. 415-423.
- 29. Sowa G. (2011). Caveolae, caveolins, cavins, and endothelial cell function: new insights // Frontiers in physiology. 2011. 2. doi: 10.3389/fphys.2011.00120.
- 30. Yamane K., Kataoka S., Le N.A., Paidi M., Howard W.J., Hannah J.S., Howard B. V. Binding affinity and particle size of LDL in subjects with moderate hypercholesterolemia: relationship with in vivo LDL metabolism // Journal of lipid research. 1996. 37(8). P. 1646-1654.
- 31. von Hahn T., Lindenbach B.D., Boullier A., Quehenberger O., Paulson M., Rice C.M., McKeating J.A. Oxidized low-density lipoprotein inhibits hepatitis C virus cell entry in human hepatoma cells // Hepatology. 2006. 43(5). P. 932-942.
- 32. Hennig R., Pollinger K., Veser A., Breunig M., Goepferich A. Nanoparticle multivalency counterbalances the ligand affinity loss upon PEGylation // Journal of Controlled Release. 2014. 194. P. 20-27.
- 33. Brown D., London E. Structure and function of sphingolipid- and cholesterol-rich membrane rafts // J. Biol. Chem. 2000. 275 (23). P. 17221-17224.
- 34. Zhang L.W., Monteiro-Riviere N.A. Mechanisms of quantum dot nanoparticle cellular uptake. Toxicological Sciences. 2009. 110(1). P. 138-155.
- 35. Saftig P., Klumperman J. Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets

- Issledovanie fagocitoza razlichnyh tipov nanochastic ferromagnetikov lejkocitami cheloveka [A study of phagocytosis of various types of ferromagnetic nanoparticles by human white blood cells]. Health and Education Millennium Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2014. No. 16 (4), pp. 4-6. [In Russ.].
- Bartneck M., Keul H.A., Zwadlo-Klarwasser G., Groll J. Phagocytosis independent extracellular nanoparticle clearance by human immune cells. Nano letters. 2009. No. 10 (1). pp. 59-63.
- 24. Rodriguez P.L., Harada T., Discher D.E. Inhibition of phagocytosis using nanoparticles coated with a marker of "self". The FASEB Journal. 2011. No. 25 (1\_MeetingAbstracts), pp. 759-5.
- Mercanti V., Charette S.J., Bennett N., Ryckewaert J.J., Letourneur F., Cosson P. Selective membrane exclusion in phagocytic and macropinocytic cups. Journal of cell science. 2006. No. 119 (19). pp. 4079-4087.
- 26. Kumari S., Swetha M.G., Mayor S. Endocytosis unplugged: multiple ways to enter the cell. Cell research. 2010. No. 20 (3). pp. 256-275.
- Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular Biology of the Cell, 5th edition. New York: Garland Science. 2002. ISBN 10: 0-8153-3218-1.
- 28. Rappoport J. Focusing on clathrin-mediated endocytosis. Biochem. J. 2008. No. 412. pp. 415-423.
- 29. Sowa G. Caveolae, caveolins, cavins, and endothelial cell function: new insights. Frontiers in physiology. 2012. No. 2. pp. 1-13. DOI: 10.3389/fphys.2011.00120.
- 30. Yamane K., Kataoka S., Le N.A., Paidi M., Howard W.J., Hannah J.S., Howard B. V. Binding affinity and particle size of LDL in subjects with moderate hypercholesterolemia: relationship with in vivo LDL metabolism. Journal of lipid research. 1996. No. 37(8). pp. 1646-1654.
- von Hahn T., Lindenbach B.D., Boullier A., Quehenberger O., Paulson M., Rice C.M., McKeating J.A. Oxidized low-density lipoprotein inhibits hepatitis C virus cell entry in human hepatoma cells. Hepatology. 2006. No. 43(5). pp. 932-942.
- 32. Hennig R., Pollinger K., Veser A., Breunig M., Goepferich A. Nanoparticle multivalency counterbalances the ligand affinity loss upon PEGylation. Journal of Controlled Release. 2014. No. 194. pp. 20-27.
- 33. Brown D., London E. Structure and function of sphingolipid- and cholesterol-rich membrane rafts. J. Biol. Chem. 2000. No. 275 (23). pp. 17221-17224.
- 34. Zhang L.W., Monteiro-Riviere N.A. Mechanisms of quantum dot nanoparticle cellular uptake. Toxicological Sciences. 2009. No. 110(1). pp. 138-155.
- 35. Saftig P., Klumperman J. Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function. Nature reviews Molecular cell biology. 2009. No. 10 (9). pp. 623-635.
- 36. Rivera-Gil P., De Koker S., De Geest B.G., Parak

- function // Nature reviews Molecular cell biology. 2009. 10(9). P. 623-635.
- 36. Rivera-Gil P., De Koker S., De Geest B.G., Parak W.J. Intracellular processing of proteins mediated by biodegradable polyelectrolyte capsules. Nano letters. 2009. 9(12). P. 4398-4402.
- 37. Wang T., Bai J., Jiang X., Nienhaus G.U. Cellular uptake of nanoparticles by membrane penetration: a study combining confocal microscopy with FTIR spectroelectrochemistry // ACS Nano. 2012. 6(2). P. 1251-1259.
- 38. Oh E., Delehanty J.B., Sapsford K.E., Susumu K., Goswami R., Blanco-Canosa J. B., ... & Medintz I.L. Cellular uptake and fate of PEGylated gold nanoparticles is dependent on both cell-penetration peptides and particle size // Acs Nano. 2011. 5(8). P. 6434-6448.
- 39. Rimai D.S., Quesnel D.J., Busnaina A.A. The adhesion of dry particles in the nanometer to micrometer-size range // Colloids and surfaces A: Physicochemical and engineering aspects. 2000. 165(1). P. 3-10.
- 40. Joseph D., Tyagi N., Geckeler C., Geckeler K.E. Protein-coated pH-responsive gold nanoparticles: Microwave-assisted synthesis and surface chargedependent anticancer activity // Beilstein journal of nanotechnology. 2014. 5(1). P. 1452-1462.
- 41. Calatayud M.P, Sanz B., Raffa V., Riggio C., Ibarra M.R., Goya G.F. The effect of surface charge of functionalized Fe3O4 nanoparticles on protein adsorption and cell uptake // Biomaterials. 2014. 35(24). P. 6389-99.
- 42. Nangia, S., & Sureshkumar, R. (2012). Effects of nanoparticle charge and shape anisotropy on translocation through cell membranes. Langmuir, 28(51), 17666-17671.
- 43. Yang K, Ma Y-Q. Computer simulation of the translocation of nanoparticles with differentshapes across a lipid bilayer. Nat. Nanotechnol. 2010;5:579.
- 44. Zhang A., Guan Y., Xu L.X. Theoretical study on temperature dependence of cellular uptake of QDs nanoparticles // Journal of biomechanical engineering. 2011. 133(12). P. 124502.
- 45. Kaplan J. Cell contact induces an increase in pinocytotic rate in cultured epithelial cells. Nature. 1976. 263(5578). P. 596-597.
- 46. Oztan A., Silvis M., Weisz O.A., Bradbury N.A., Hsu S.C., Goldenring J.R., ... & Apodaca G. Exocyst requirement for endocytic traffic directed toward the apical and basolateral poles of polarized MDCK cells // Molecular biology of the cell. 2007. 18(10). P. 3978-3992.
- 47. Laurent S., Burtea C., Thirifays C., Rezaee F., Mahmoudi M. Significance of cell "observer" and protein source in nanobiosciences // J. Colloid

- W.J. Intracellular processing of proteins mediated by biodegradable polyelectrolyte capsules. Nano letters. 2009. No. 9 (12), pp. 4398-4402.
- 37. Wang T., Bai J., Jiang X., Nienhaus G.U. Cellular uptake of nanoparticles by membrane penetration: a study combining confocal microscopy with FTIR spectroelectrochemistry. ACS Nano. 2012. No. 6 (2). pp. 1251-1259.
- 38. Oh E., Delehanty J.B., Sapsford K.E., Susumu K., Goswami R., Blanco-Canosa J. B., ... & Medintz I.L. Cellular uptake and fate of PEGylated gold nanoparticles is dependent on both cell-penetration peptides and particle size. Acs Nano. 2011. No. 5 (8). pp. 6434-6448.
- 39. Rimai D.S., Quesnel D.J., Busnaina A.A. The adhesion of dry particles in the nanometer to micrometer-size range. Colloids and surfaces A: Physicochemical and engineering aspects. 2000. No. 165 (1). pp. 3-10.
- 40. Joseph D., Tyagi N., Geckeler C., Geckeler K.E. Protein-coated pH-responsive gold nanoparticles: Microwave-assisted synthesis and surface charge-dependent anticancer activity. Beilstein journal of nanotechnology. 2014. No. 5(1). pp. 1452-1462.
- 41. Calatayud M.P, Sanz B., Raffa V., Riggio C., Ibarra M.R., Goya G.F. The effect of surface charge of functionalized Fe3O4 nanoparticles on protein adsorption and cell uptake. Biomaterials. 2014. No. 35 (24). pp. 6389-99.
- 42. Nangia, S., & Sureshkumar, R. Effects of nanoparticle charge and shape anisotropy on translocation through cell membranes. Langmuir. 2012. No. 28 (51). pp. 17666-17671.
- 43. Yang K, Ma Y-Q. Computer simulation of the translocation of nanoparticles with differentshapes across a lipid bilayer. Nat. Nanotechnol. 2010. No. 5. pp. 579.
- 44. Zhang A., Guan Y., Xu L.X. Theoretical study on temperature dependence of cellular uptake of QDs nanoparticles. Journal of biomechanical engineering. 2011. No. 133 (12). pp. 124502.
- 45. Kaplan J. Cell contact induces an increase in pinocytotic rate in cultured epithelial cells. Nature. 1976. No. 263 (5578). pp. 596-597.
- 46. Oztan A., Silvis M., Weisz O.A., Bradbury N.A., Hsu S.C., Goldenring J.R., ... & Apodaca G. Exocyst requirement for endocytic traffic directed toward the apical and basolateral poles of polarized MDCK cells. Molecular biology of the cell. 2007. No. 18 (10). pp. 3978-3992.
- Laurent S., Burtea C., Thirifays C., Rezaee F., Mahmoudi M. Significance of cell "observer" and protein source in nanobiosciences. J. Colloid Interface Sci. 2013. No. 392. pp. 431–45.
- 48. Kim J.A., Åberg C., Salvati A., Dawson K.A. Role of cell cycle on the cellular uptake and dilution of nanoparticles in a cell population. Nature nanotechnology. 2012. No. 7(1). pp. 62-68.
- 49. Krug H.F., Wick P. Nanotoxicology: an interdisciplinary

- Interface Sci. 2013. 392. P. 431–45.
- 48. Kim J.A., Åberg C., Salvati A., Dawson K.A. Role of cell cycle on the cellular uptake and dilution of nanoparticles in a cell population // Nature nanotechnology. 2012. 7(1). P. 62-68.
- 49. Krug H.F., Wick P. Nanotoxicology: an interdisciplinary challenge // Angew. Chem. Int. Ed. 2011. 50. P. 1260–78.
- 50. Qu G., Wang X., Wang Z., Liu S., Jiang G. Cytotoxicity of quantum dots and graphene oxide to erythroid cells and macrophages // Nanoscale Res Lett. 2013. 8(1). P. 198.
- 51. Choi H.S., Liu W., Misra P., Tanaka E., Zimmer J.P., Itty Ipe B., Bawendi M.G., Frangioni J.V. Renal clearance of quantum dots // Nat Biotechnol. 25(10). P. 1165–70.
- 52. Oberdörster G., Oberdörster E., Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles // Environmental health perspectives. 2005. 13(7). P. 823-839.
- 53. Karlsson H.L., Cronholm P., Gustafsson J., Möller L. Copper Oxide Nanoparticles Are Highly Toxic: A Comparison between Metal Oxide Nanoparticles and Carbon Nanotubes // Chem. Res. Toxicol. 2008. 21. P. 1726–1732.
- 54. Pan Y., Neuss S., Leifert A., Fischler M., Wen F., Simon U., ... & Jahnen-Dechent W. Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles // Small. 2007. 3(11). P. 1941-1949.
- 55. Muñoz Javier, A., Kreft, O., Piera Alberola, A., Kirchner, C., Zebli, B., Susha, A. S., ... & Rädler, J. Combined atomic force microscopy and optical microscopy measurements as a method to investigate particle uptake by cells // Small. 2006. 2(3). P. 394-400.
- 56. Gu Y, Sun W, Wang G, Fang N. Single particle orientation and rotation tracking discloses distinctive rotational dynamics of drug delivery vectors on live cell membranes. J.Am. Chem. Soc. 2011;133:5720–3.
- 57. Arvizo R.R., Miranda O.R., Thompson M.A., Pabelick C.M., Bhattacharya R., Robertson J.D., ... & Mukherjee P. Effect of nanoparticle surface charge at the plasma membrane and beyond // Nano letters. 2010. 10(7). P. 2543-2548.
- 58. Brun E., Sicard–Roselli C. «Could nanoparticle corona characterization help for biological consequence prediction?.» // Cancer nanotechnology. 2014. 5(1). P. 1-13.
- 59. Caballero-Díaz E., Pfeiffer C., Kastl L., Rivera-Gil. P., Simonet B., Valcárcel M., Jiménez-Lamana J., Laborda F., Parak W.J. The Toxicity of Silver Nanoparticles Depends on Their Uptake by Cells and Thus on Their Surface Chemistry // Part. Part. Syst. Charact. 2013. 30(12). P. 1079–1085

- challenge. Angew. Chem. Int. Ed. 2011. No. 50. pp. 1260–78.
- Qu G., Wang X., Wang Z., Liu S., Jiang G. Cytotoxicity of quantum dots and graphene oxide to erythroid cells and macrophages. Nanoscale Res Lett. 2013. No. 8 (1). pp. 198
- 51. Choi H.S., Liu W., Misra P., Tanaka E., Zimmer J.P., Itty Ipe B., Bawendi M.G., Frangioni J.V. Renal clearance of quantum dots. Nat Biotechnol. 2007. No. 25 (10). pp. 1165–70.
- 52. Oberdörster G., Oberdörster E., Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environmental health perspectives. 2005. No. 13 (7). pp. 823-839.
- Karlsson H.L., Cronholm P., Gustafsson J., Möller L. Copper Oxide Nanoparticles Are Highly Toxic: A Comparison between Metal Oxide Nanoparticles and Carbon Nanotubes. Chem. Res. Toxicol. 2008. No. 21. pp. 1726-1732.
- Pan Y., Neuss S., Leifert A., Fischler M., Wen F., Simon U., ... & Jahnen-Dechent W. Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles. Small. 2007. No. 3 (11). pp. 1941-1949.
- 55. Muñoz Javier, A., Kreft, O., Piera Alberola, A., Kirchner, C., Zebli, B., Susha, A. S. ...& Rädler, J. Combined atomic force microscopy and optical microscopy measurements as a method to investigate particle uptake by cells. Small. 2006. No. 2 (3). pp. 394-400.
- 56. Gu Y, Sun W, Wang G, Fang N. Single particle orientation and rotation tracking discloses distinctive rotational dynamics of drug delivery vectors on live cell membranes. J.Am. Chem. Soc. 2011. No. 133. pp. 5720–5723.
- Arvizo R.R., Miranda O.R., Thompson M.A., Pabelick C.M., Bhattacharya R., Robertson J.D., ... & Mukherjee P. Effect of nanoparticle surface charge at the plasma membrane and beyond. Nano letters. 2010. No. 10 (7). pp. 2543-2548.
- 58. Brun E., Sicard–Roselli C. «Could nanoparticle corona characterization help for biological consequence prediction?.» Cancer nanotechnology. 2014. No. 5(1). pp. 1-13.
- Caballero-Díaz E., Pfeiffer C., Kastl L., Rivera-Gil. P., Simonet B., Valcárcel M., Jiménez-Lamana J., Laborda F., Parak W.J. The Toxicity of Silver Nanoparticles Depends on Their Uptake by Cells and Thus on Their Surface Chemistry. Part. Part. Syst. Charact. 2013. No. 30 (12). pp. 1079–1085

#### Авторы

Сарапульцев Алексей Петрович Институт иммунологии и физиологии УрО РАН Российская Федерация, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

a.sarapultsev@gmail.com

Ремпель Светлана Васильевна
Институт химии твердого тела УрО РАН,
доцент, кандидат физико-математических наук
Российская Федерация, 620990, Екатеринбург, ул.
Первомайская, 91
Svetlana\_rempel@ihim.uran.ru

Кузнецова Юлия Викторовна Институт химии твердого тела УрО РАН, Российская Федерация, 620990, Екатеринбург, ул. Первомайская, 91 Аспирант jukuznetsova@mail.ru

Сарапульцев Герман Петрович Институт иммунологии и физиологии УрО РАН Российская Федерация, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106 младший научный сотрудник. dr.sarapultsev@gmail.com

Контактная информация автора, ответственного за переписку Сарапульцев Алексей Петрович

a.sarapultsev@gmail.com

Дата поступления 04.03.2016

## Образец цитирования:

Сарапульцев А.П., Ремпель С.В., Кузнецова Ю.В., Сарапульцев Г.П. Взаимодействие наночастиц с биологическими объектами (обзор). Вестник уральской медицинской академической науки. 2016, №3, с. 97—111, DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-97-111

#### **Authors**

Sarapultsev Alexey P. Institute of Immunology and Physiology PhD, MD Senior researcher 620049,106, Pervomayskaya str., Yekaterinburg, Russian Federation

Rempel Svetlana V.

a.sarapultsev@gmail.com

Institute of Solid State Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences 620990, 91, Pervomayskaya str., Yekaterinburg, Russian Federation Associate professor Svetlana rempel@ihim.uran.ru

Kuznetsova Julia V.
Institute of Solid State Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
620990, 91, Pervomayskaya street, Yekaterinburg, Russian Federation
postgraduate

Sarapultsev German P.
Institute of Immunology and Physiology
620049,106, Pervomayskaya street, Yekaterinburg,
Russian Federation
junior researcher
dr.sarapultsev@gmail.com

Contact information Sarapultsev Alexey P. a.sarapultsev@gmail.com

Received — 04.03.16

jukuznetsova@mail.ru

For citation:

Sarapultsev A.P., Rempel S.V., Kuznetsova Ju.V., Sarapultsev G.P. Vzaimodejstvie nanochastic s biologicheskimi ob'ektami (obzor) [Nanoparticle's interactions with biological objects (The Review)]. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. – Journal of Ural Medical Academic Science. 2016, no. 3, pp. 97–111. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-97-111[In Russ.]