

УДК 57.04:546.26-162-022.532-026.86:599.323(048.8)
DOI 10.19110/1994-5655-2021-5-35-45

**О.В. РАСКОША, Н.Н. СТАРОБОР,
Л.А. БАШЛЫКОВА**

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ГРАФЕНОВЫХ НАНОСТРУКТУР IN VIVO : ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
г. Сыктывкар*

raskosha@ib.komisc.ru

**O.V. RASKOSHA, N.N. STAROBOR,
L.A. BASHLYKOVA**

ASSESSMENT OF BIOLOGICAL SAFETY OF GRAPHENE NANOSTRUCTURES IN VIVO : LITERATURE REVIEW

*Institute of Biology, Federal Research Centre
Komi Science Centre, Ural Branch, RAS,
Syktuykar*

Аннотация

Наноматериалы на основе графена обладают уникальными физико-химическими свойствами, подходящими для различных приложений в электронике, телекоммуникациях, энергетике, биологии и медицине. Необходимым этапом исследований, посвященных возможности практического использования графеновых наноструктур, является оценка их токсического воздействия и биологической совместимости. В статье представлен обзор литературы по изучению биологической безопасности наноматериалов на основе графена с использованием модельных систем *in vivo*. Сделан вывод о необходимости более подробного изучения токсичности наноматериалов на основе графена с обязательным выявлением связи между их характеристикой и биологической эффективностью.

Ключевые слова:

графеновые наноматериалы, in vivo, токсичность, биологическая эффективность

Abstract

Graphene is a flat monoatomic layer of carbon arranged in a two-dimensional crystalline structure. The active study of graphene is growing exponentially, attracting scientists from various fields of science. Graphene-based nanomaterials have unique physical and chemical properties suitable for diverse applications in electronics, telecommunications, energy, healthcare and ecology. There is also an increasing interest in the biomedical application of graphene nanomaterials. However, a significant obstacle to the wider practical use of graphene and materials based on it remains the lack of an unambiguous answer to the question of their potential danger. The paper presents a review of the literature on the study of the biological safety of graphene-based nanomaterials *in vivo* using mice and rats as test objects, as a generally accepted human model. The scientific community has identified the need for a more detailed study of the toxicity of graphene and materials based on it, with the mandatory identification of the relationship between their characteristics and biological efficiency. In studies on the whole organism, the biological effect depends not only on the chemical nature of nanomaterials, but also on the dose, route of administration, the time and mode of exposure, as well as on the animals used for testing. In addition, given the possible toxic effect of graphene-based nanoparticles, it is necessary to investigate and critically assess the potential long-term risks. A detailed comprehensive assessment of the biological safety of graphene nanostructures will contribute to the advancement of knowledge necessary for the development of safe graphene-based technologies and products suitable for medical applications, and to minimize risks to human health.

Keywords:

graphene nanomaterials, in vivo, toxicity, biological effectiveness

Введение

Графен – это плоский монокристаллический слой углерода, выстроенный в двумерную кристаллическую структуру (рис. 1, фото). Активное изучение графена началось в 2004 г., когда он был получен К.С. Новосёловым, А.К. Геймом, С.В. Морозовым и др. [1] с помощью метода микромеханического расщепления (метода «клеякой ленты»). К настоящему времени синтезирован целый ряд графеновых наночастиц (графен, оксид графена (GO), восстановленный оксид графена (rGO), малослойный графен, графеновые нанопластины и т.д.), которые имеют отличия в структуре, в первую очередь, в количестве слоев и в количестве и составе поверхностных групп, что сильно влияет на их свойства.

За последнее десятилетие наноматериалы на основе графена, благодаря своим уникальным электронным, оптическим, механическим и химическим свойствам, вызвали огромный интерес в различных областях применения человеком, включая электронику (ЖК-мониторы, транзисторы, микросхемы и пр.), аккумуляторы, источники энергии, очистку воды, в том числе от радиоактивных загрязнений и т.д. Повышенное внимание в биологии, медицине и фармакологии к графеновым наноматериалам обусловлено прежде всего их высокой удельной поверхностью (до 2 600 м²/г) [2] и потенциальной биосовместимостью [3]. В биомедицинских исследованиях наноматериалов на основе графена можно выделить несколько основных, успешно развивающихся направлений: адресная доставка диагностических и лекарственных средств, антител и генетического материала [4, 5], разработки в области противоопухолевых препаратов [6–8], в качестве флуоресцентных агентов для получения изображений живых клеток [4], в тканевой инженерии [9], при создании медицинских девайсов, таких как нейродевайсы [10, 11] и биосенсоры для детекции уровня глюкозы [12], а также материалов с антибактериальными свойствами для покрытия поверхности имплантов [13] и гидрогелей для заживления ран [14] и др. Однако существенным препятствием для более широкого использования графена и материалов на его основе в биомедицине остается отсутствие однозначного ответа на вопрос об их потенциальной опасности. Соответственно, необходимым этапом исследований, посвященных возможности практического использования графеновых наноструктур, является оценка их биосовместимости и токсического воздействия на мелких млекопитающих как общепринятой модели человека. При проведении таких экспериментов важно понять связь между свойствами материалов на основе графена и их биологическими эффектами [15, 16].

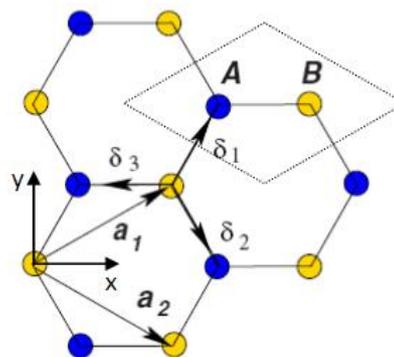


Рис. 1. Кристаллическая структура графена: атомы углерода образуют две треугольные подрешетки, взаимно проникающие друг в друга. Атомы одной подрешетки (черные кружки) обозначены буквой А, а атомы другой подрешетки (серые кружки – буквой В). Показаны два вектора элементарных трансляций a_1 и a_2 и примитивная ячейка – ромб (пунктиром) – построенная на этих векторах, а также векторы $\delta_{1,2,3}$, соединяющие данный атом углерода из одной подрешетки с тремя ближайшими соседями, принадлежащими другой подрешетке. Любой из векторов δ_j переводит подрешетку В в подрешетку А [17].

Fig. 1. Crystalline structure of graphene: carbon atoms form two triangular sublattices, mutually penetrating each other. The atoms of one sublattice (blue circles) are denoted by the letter A, and the atoms of the other sublattice (yellow circles) – by the letter B. Two vectors of elementary translations a_1 and a_2 , and a primitive cell – a rhombus (dotted line) – built on these vectors, as well as vectors $\delta_{1,2,3}$ connecting this carbon atom from one sublattice with three nearest neighbors belonging to another sublattice, are shown. Any of the vectors δ_j translates the sublattice B into the sublattice A [17].

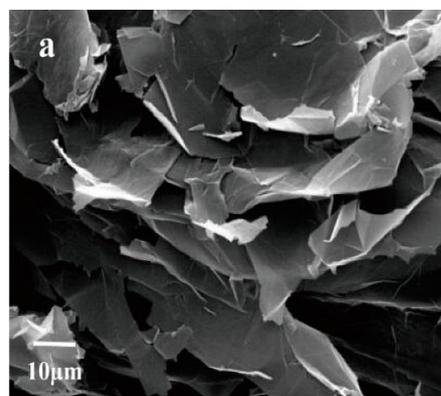


Фото. Изображение нанопластинок графена, полученное с помощью сканирующего электронного микроскопа [18].
Photo. Image of graphene nanoplates obtained using a scanning electron microscope [18].

Материал и методы

Поиск литературы проводился в базе Web of Science за период с 2010 по 2021 г. Для оценки литературных данных были определены критерии включения и исключения источников в исследование. Первый этап поиска осуществляли с использованием ключевого слова «graphene» (рис. 2 А). На следующем этапе проводили отбор полнотекстовых источников, в которых оценивали биологическое

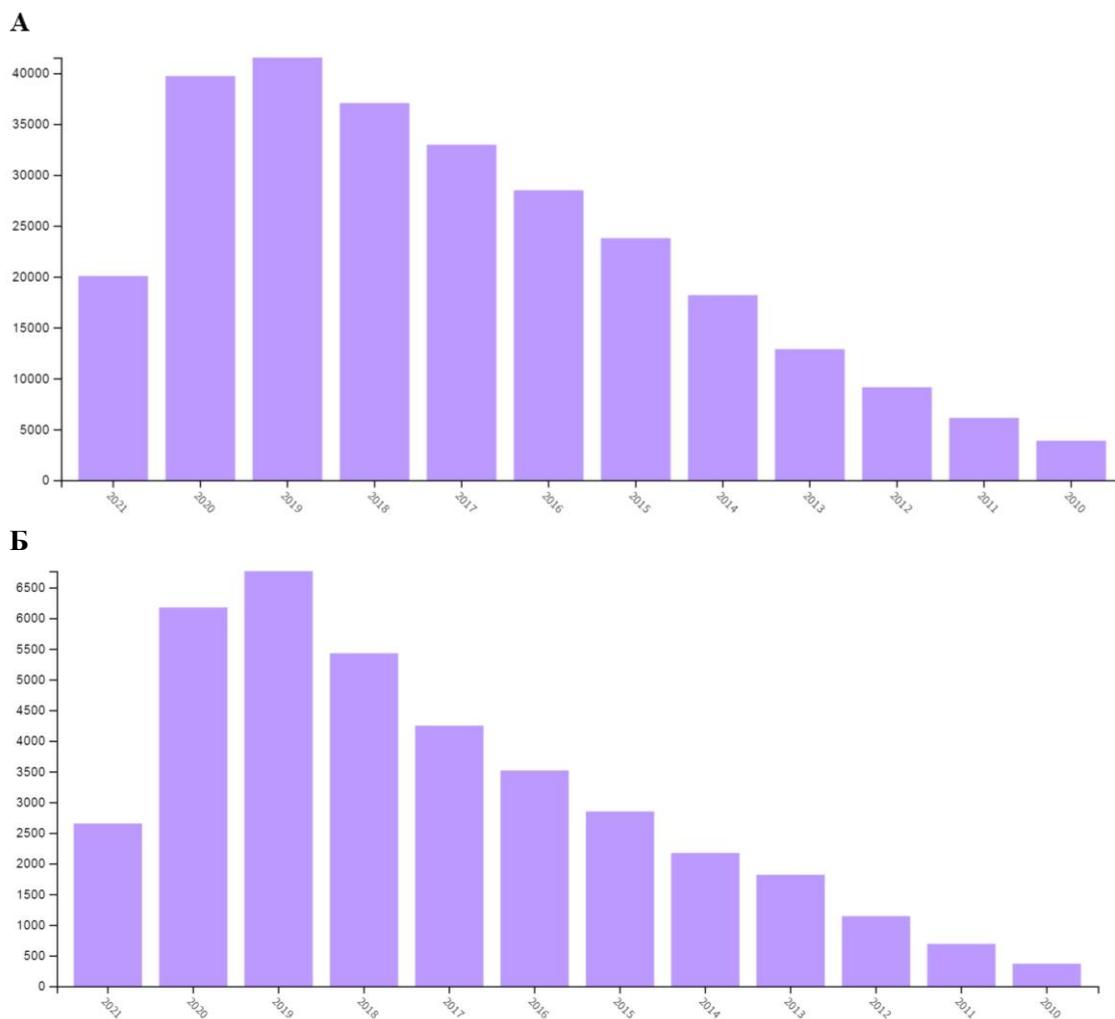


Рис. 2. Публикации по теме «graphene» в базе Web of Science (по оси ординат – число публикаций, по оси абсцисс – года).

Условные обозначения: А – число публикаций по всем направлениям исследований, Б – число публикаций по биологическим и медицинским направлениям; типы документов: статьи и обзоры.

Fig. 2. Publications on the topic «grapheme» in the Web of Science database (on the ordinate axis – number of publications, on the abscissa axis – years).

Symbols: A – number of publications in all areas of research, B – number of publications in biological or medical areas; types of documents: papers and reviews.

действие и/или токсичность графеновых наноматериалов (рис. 2 Б). На завершающем этапе исследования остались публикации, в которых графеновые наноматериалы были проверены на токсичность *in vivo* (на лабораторных животных), что принципиально важно для их практического использования в медицине и биологии. Критерии исключения: тезисы докладов, исследования, имеющие признаки вторичности и дублирования (схожий протокол исследования и др.), исследования, не подкрепленные экспериментальной составляющей (без проведенных или без описания опытов *in vivo*).

Результаты исследований

Число опубликованных исследований по графену за последнее десятилетие экспоненциально растет, привлекая ученых из разных областей науки, в том числе и биомедицинского направления (рис. 2). Авторы ряда работ [19–23] справедливо полагают, что детальное изучение материалов на основе графена может обеспечить безопасное

применение человеком этого универсального материала (рис. 3). В последнее время в научном сообществе активно обсуждается характеристика различных графеновых наноматериалов с оценкой их опасности для человека и объектов окружающей среды и подчеркивается, что различные формы графена и их производные обладают разными физико-химическими свойствами и биологическим действием [3, 8, 24], и поэтому необходимо определить отношения «структура–активность» для каждого класса 2D нанокристаллов с использованием модельных систем *in vivo*.

Общая токсичность. При проведении экспериментов на животных моделях имеются свидетельства того, что органические молекулы и неорганические примеси, которые сохраняются в конечных графеновых продуктах при взаимодействии с клетками и тканями, могут вызывать различные токсические реакции [25]. Решающим шагом в токсикологической оценке соединений на основе графена является их дозозависимая и/или зависящая от

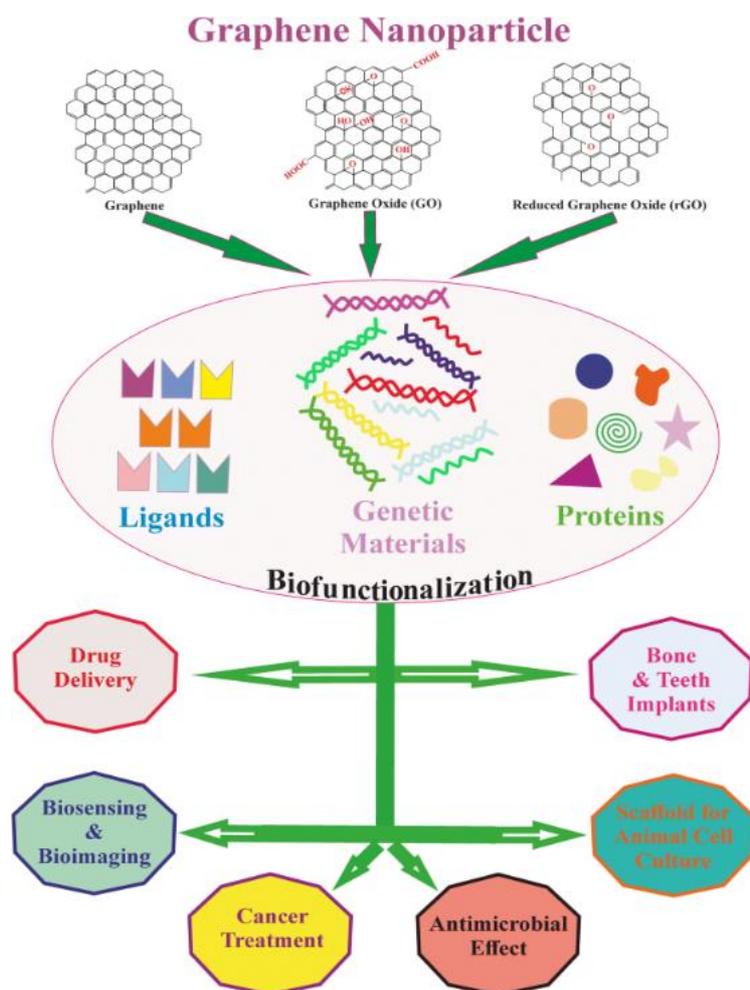


Рис. 3. Графен и оксид графена как наноматериалы для медицины и биологии [21].
Fig. 3. Graphene and graphene oxide as nanomaterials for medicine and biology [21].

времени фармакологическая оценка безопасности на экспериментальных животных с учетом способов поступления в организм [26]. В статье [25] представлен список исследований, выполненных на различных животных, обобщающий пути введения наноматериалов на основе графена и связанные с ними эффекты (см. таблицу). Исходя из данных таблицы и проанализированных нами других источников литературы по этой теме, выявлено, что среди графеновых наноструктур наибольшее внимание отводится эффектам GO, так как он обладает высокой гидрофильностью/биосовместимостью и поэтому широко используется в биологических исследованиях [27]. В работе [28] на мышах Kunming показано, что GO проявлял дозозависимую токсичность – низкая (0.1 мг) и средняя (0.25 мг) дозы GO не приводили к явной токсичности, тогда как высокая доза (0.4 мг) вызывала хроническую токсичность, способствуя гибели животных. Имеются данные о том, что у мышей после инъекции графеновым наноматериалом, судя по результатам гистологических исследований тканей и гематологического анализа, еще в течение длительного периода сохранялись незначительные признаки токсичности [29]. На другом модельном объекте, крысах линии Вистар, при внутривенном введении нанопластинок GO, покры-

тых декстраном (GNP-Dex), в дозах от 1 до 500 мг/кг показано, что максимальная переносимая доза находится между 50 и 125 мг/кг GNP-Dex. При дозах ≥ 250 мг/кг были отмечены гистопатологические изменения в легких, сердце, печени, селезенке и почках [30]. В других работах также есть свидетельства того, что после поступления в организм наноматериалы могут перемещаться и проявлять свои биологические (или токсикологические) эффекты, достигая вторичных органов, удаленных от первоначальной точки входа [31, 32]. В ряде работ сделан вывод о необходимости более подробного изучения токсичности наноматериалов на основе графена и указывается важность выявления связей, лежащих в основе биологического воздействия этих материалов, в том числе с учетом ответных реакций различных органов и тканей [3, 33, 34].

Влияние на органы дыхания.

Среди путей непреднамеренного поступления наноматериалов на рабочих местах наибольшую озабоченность вызывает их вдыхание. Исследования воздействия загрязнения воздуха и ультрамелких частиц на здоровье легких человека подтвердили представление о том, что частицы нано- и микронного размеров могут причинять вред органам дыхания [35]. Наноматериалы на основе графена требуют проверки их безопасности, поскольку эти материалы коммерчески доступны в виде летучих порошков, часто называемых нанопорошками или суспензиями/дисперсиями графеновых нанопластинок (GNP), GO или rGO [24].

D. Zhang с коллегами [3], изучившие влияние GO на легкие крыс линии Sprague-Dawley, показали, что низкие концентрации GO (5 и 10 мг/кг) не вызывали значительного повреждения легких, но введение GO в более высоких концентрациях (50 и 100 мг/кг) способствовало отеку легких, повышало проницаемость сосудов и развитие гистопатологических изменений в этом органе. Предполагают, что окисление графена является основным фактором его легочной токсичности [36]. При внутривенной инъекции GO в дозе 250 мкг/кг через 15 мин у мышей развивается обширная легочная тромбоэмболия [37]. В исследовании [38] при изучении биораспределения *in vivo*, а также острой и хронической легочной токсичности интратрахеально введенного наноразмерного GO (NGO) мышам C57BL/6 в дозах 1, 5 и 10 мг/кг было продемонстрировано, что NGO в основном накапливается в легких и впоследствии медленно выводится из этого органа. Обнаружены различия в биораспределении ^{125}I -NGO и ионов ^{125}I . Как итог, авторы указывают на потенциальные риски, связанные с тем, что углеродные наноматериалы могут переносить радиоактивные изотопы глубоко в легкие.

Влияние на пищеварительную систему.

В работе [39] показано, что у мышей при пероральном введении однослойных углеродных нанотрубок

*Исследования in vivo, показывающие различные пути введения GO и функционализированных GO [14]**In vivo studies showing different routes of administration of GO and functionalized GO [14]*

Материал	Животные	Доза	Способ введения	Биологический эффект	Источник
GO	Мыши Balb/c	4 мг/кг	Оральное и внутрибрюшинное	Незначительная токсичность	Yang K. et al. // Biomaterials. 2013. Vol. 3. P. 2787–2795.
GO	Мыши	50 мг/мышь	Внутрибрюшинное	Отсутствие острого и хронического воспаления после внутрибрюшинной инъекции	Ali-Boucetta, H. et al. // Adv. Health Mater. 2013. Vol. 2. P. 433–441.
GO	Кролики	100–300 мг/глаз	Внутрибрюшинное	Без изменений внешнего вида глазного яблока и внутриглазного давления	Yan L. et al. // Chem. Res. Toxicol. 2012. Vol. 25. P. 1265–1270.
GO-PEG	Мыши Balb/c	20 мг/кг	Внутривенное	Низкое потребление в RES; нет признаков токсичности для селезенки и печени	Yang, K. et al. // ACS Nano. 2010. Vol. 5. P. 516–522.
GO-NH ₂	Мыши	250 мг/кг	Внутривенное	Нет легочной тромбоэмболии	Singh S. et al. // ACS Nano. 2012. 6. 2731–2740.
GO	Мыши Kunming	0.1, 0.25 и 0.4 мг на мышь	Внутривенное	GO обнаружен в легких, печени и селезенке. Дозозависимое воспаление легких и гранулема	Wang K. et al. // Nanoscale Res. Lett. 2011. Vol. 6. P. 1–8.
hGO; GO	Мыши B6	2 мг/кг	Ротоглоточная инъекция	hGO вызывали более серьезное воспаление легких и ПОЛ в альвеолярных макрофагах, чем GO	Li R. et al. // ACS Nano. 2018. Vol. 12. P. 1390–1402.
GO	Мыши Balb/c	4 мг/кг	Внутрибрюшинное	GO индуцировал повреждение мозга и почек, увеличивая АФК и малоновый диальдегид и снижая уровень глутатиона	Shang S. et al. // Front. Biol. 2015. Vol. 10. P. 91–96.
GO	Мыши Balb/c	5 мг/кг	Внутривенное и интратрахеальное	Большие размеры GOs (750–1300 нм) индуцировали очень большие легочные и системные воспалительные цитокины и рекрутинг воспалительных клеток	Ma J. et al. // CS Nano. 2015. Vol. 9. P. 10498–10515.
GO	Мыши KM	10 мг/кг	Интратрахеальное	GO в основном задерживается в легких. Острое повреждение легких и хронический фиброз легких	Li B. et al. // NPG Asia Mater. 2013. Vol. 5. P. 1–8.
GO	Мыши	10 мг/кг	Внутривенное	Инфильтрация воспалительных клеток, отек легких, образование гранулем в легких	Zhang X. et al. // Carbon. 2011. Vol. 49. P. 986–995.
GO	Крысы Вистар	50, 150 или 500 мг/кг	Внутрибрюшинное	Гранулематозная реакция с образованием гигантских клеток, дегенерацией и некрозом нейронов	Amrollahi-Sharifabadi M. et al. // Int. J. Nanomed. 2018. 13. 4757–4769.
rGO	Крысы Вистар	7 мг/кг	Внутривенное	rGO проникает в гиппокамп и таламус, снижается параклеточный гематоэнцефалический барьер	Mendonca M.C. et al. // J. Nanobiotechnol. 2015. Vol. 13. P. 78–90.
rGO-PEG	Крысы Вистар	7 мг/кг	Внутривенное	rGO-PEG снижает барьер-функцию крови и мозга из-за образования АФК и ПОЛ	Mendonca M.C. et al. // Mol. Pharm. 2016. Vol. 13. P. 3913–3924.
rGO-PEG	Мыши альбиносы	10 мг/кг	Внутривенное и внутрибрюшинное	rGO-PEG распределяется в печени, почках, костном мозге, селезенке и головном мозге	Syama S. et al. // Biomaterials. 2017. Vol. 131. P. 121–130.

Примечание: RES – ретикулоэндотелиальная система, GO – чистый оксид графена, hGO – гидратированный оксид графена, rGO – восстановленный оксид графена, PEG – полиэтиленгликоль, АФК – активные формы кислорода, ПОЛ – перекисное окисление липидов.

Note: RES – reticuloendothelial system, GO – pure graphene oxide, hGO – hydrated graphene oxide, rGO – reduced graphene oxide, PEG – polyethylene glycol, АФК – reactive oxygen forms, ПОЛ – lipid peroxidation.

в дозе 2,5 мг/кг в день в течение семи дней выявлены значительные гистологические изменения, такие как повреждение крипт и инфильтрация воспалительных клеток в двенадцатиперстной и толстой кишках. К настоящему времени исследования органов пищеварительной системы находятся в начаточном состоянии, и аспекты долгосрочного воздействия наноматериалов на основе графена еще до конца не выяснены [24].

Влияние на кровеносную систему. Для большинства применений GO и графена требуется внутривенная инъекция, и, следовательно, предва-

рительным условием является оценка его гемосовместимости. Обнаружено, что после внутривенного введения атомно тонких листов GO в концентрациях 2, 5 и 10 мкг/мл у мышей развивается обширная легочная тромбоэмболия [40]. Модифицированный амином графен (G-NH₂) в этих же концентрациях не оказывал абсолютно никакого стимулирующего эффекта на тромбоциты человека и не вызывал тромбоэмболию легких и лизис эритроцитов у мышей, что свидетельствует о том, что G-NH₂ обладает высокой гемосовместимостью и не влияет на биологию циркулирующих клеток крови (эритро-

цитов и тромбоцитов). В работе [41] также выявлена зависимость биологического ответа от типа поступивших в организм графеновых наноматериалов – адсорбция GO на эритроцитах приводила к разрушению мембран с последующим гемолизом, в то время как N-GQD способствовал образованию эхиноцитов.

Влияние на репродуктивную систему.

Важным этапом выявления токсичности веществ является изучение их влияния на репродуктивную функцию животных, а также на развитие и здоровье их потомства. Исследование цито- и генотоксичности GO и rGO на сперматогониальные клетки самцов показало, что после введения графена в концентрациях 100 и 400 мкг/мл происходило уменьшение на 40 % числа мужских стволовых клеток и увеличение в них на 25 % фрагментации ДНК [42].

В работе [43] на сперматозоидах мышей линии Balb/c отмечена зависимость от концентрации цито- и генотоксичность листов GO и rGO. Листы rGO с различным химическим состоянием поверхности были получены с использованием гидротермальных реакций гидразина (N_2H_4) и полифенолов зеленого чая (GTP). Эпидидимальные сперматозоиды инкубировали с суспензией GO или rGO при различных концентрациях (400, 100, 10, 1.0 и 0.1 мг/мл). Генотоксические эффекты графеновых наноматериалов наблюдались при пороговых концентрациях 1.0 мг/мл для N_2H_4 – rGO и HT-rGO, 10 мг/мл для листов GO и GTP – rGO. Высокая генотоксичность листов N_2H_4 – rGO была приписана сверхострой кромке и высокой подвижности листов с возможностью легкого проникновения в сперматозоиды. Авторы пришли к выводу, что физический захват сперматозоидов графеном (особенно GTP-rGO) является одним из важных механизмов, определяющих цитотоксичность, в дополнение к другим реакциям, приводящим к инактивации и/или гибели сперматозоидов.

В статье [44] изучено влияние воздействия квантовых точек графена (GQD) на краткую и долгосрочную репродуктивную способность мышей-самцов линии ICR и на здоровье их потомства. GQD вводили самцам через желудочно-кишечный тракт в концентрациях 60, 100 и 300 мг GQD/кг массы тела мыши, при внутривенной инъекции – 25, 75 и 150 мг GQD/кг. Результаты исследований показали, что даже высокие дозы GQD (в обоих вариантах введения) не оказали токсического влияния на репродуктивную способность самцов и здоровье их потомства. Воздействие rGO на репродуктивную способность самок мышей линии ICR и развитие потомства исследовано в работе [45]. Самкам мышей вводили маленькие или большие нанолиты rGO в разных дозах (6.25, 12.5 и 25 мг/кг) до или после оплодотворения. В результате проведения эксперимента выявлено, что у самок мышей, которым вводили нанолиты rGO до беременности и на ранней стадии гестации (~ шесть дней), рождались нормальные детеныши, при этом было обнаружено несколько деформированных эмбрионов. Если беременные мыши получали низкие или средние дозы rGO (6.25 и 12.5 мг/кг) на поздней стадии (~ 20 дней) гестации, то у всех выживших самок были

зафиксированы выкидыши. При введении высоких доз rGO (25 мг/кг) большинство беременных мышей погибло.

В работе [46] результаты анатомического и гистологического исследований позволили выявить задержку роста и развития, а также уменьшение длины ворсинок кишечника у потомства самок мышей линии ICR, которые подвергались в период лактации действию GO в дозе 0.5 мг/мл (около 0,8 мг на каждую мышь) по сравнению с контролем. Токсикологические эффекты указывают на то, что длительное воздействие GO пероральным путем может косвенно или прямо привести к аномальному развитию потомства.

Влияние на органы зрения. В обзоре [47] освещается применение наноматериалов семейства графена на органы зрения и возможные механизмы их токсического действия. Актуальность исследований в данной области связана с применением гидрогелей, содержащих графеновые наноматериалы, которые широко используются в контактных линзах, поскольку они очень удобны, биосовместимы и имеют большую площадь поверхности. Описывается, что немодифицированный графен и GO были более цитотоксичными по сравнению с функционализированными наноматериалами семейства графена и rGO. Авторы подчеркивают, что необходимо учитывать долгосрочное действие этих материалов после попадания в глаза. На сегодняшний день различные механизмы токсичности наноматериалов семейства графена на органы зрения включают повреждение митохондрий, окислительный стресс, воспалительный ответ, апоптоз, некроз, повреждение клеточной мембраны, гибель клеток, нарушение клеточного цикла и потерю жизнеспособности клеток [47].

Влияние на кожные покровы. Одним из наиболее важных путей биологического воздействия наноматериалов на основе графена считается контакт с кожей, выполняющей роль первой линии защиты организма. К настоящему времени исследований, посвященных этому вопросу, немного. Кожные эффекты, возникающие в результате действия материалов на основе графена, описываются в виде контактного дерматита [48] или воспалительных реакций при исследовании местного иммунитета [49]. Обнаружено, что GO оказывает незначительное токсическое действие на клетки кожи при концентрации ниже 100 мкг/мл [50].

Генотоксичность и цитотоксичность.

Для оценки у животных токсичности, связанной с графеном, распространены анализы на генотоксичность и цитотоксичность [34]. Наночастицы, попадая в клетку посредством различных механизмов, таких как простая диффузия через клеточную мембрану, эндоцитоз и фагоцитоз или через ионные каналы или поры, могут индуцировать цитотоксические эффекты [51]. Исследования на животных, представленные в работах [52–54], показали, что графеновые наноматериалы индуцируют цитотоксичность путем увеличения количества внутриклеточных активных форм кислорода (АФК). Как известно, повышенные уровни АФК разрушают липиды, белки и ДНК, что приводит к повреждению

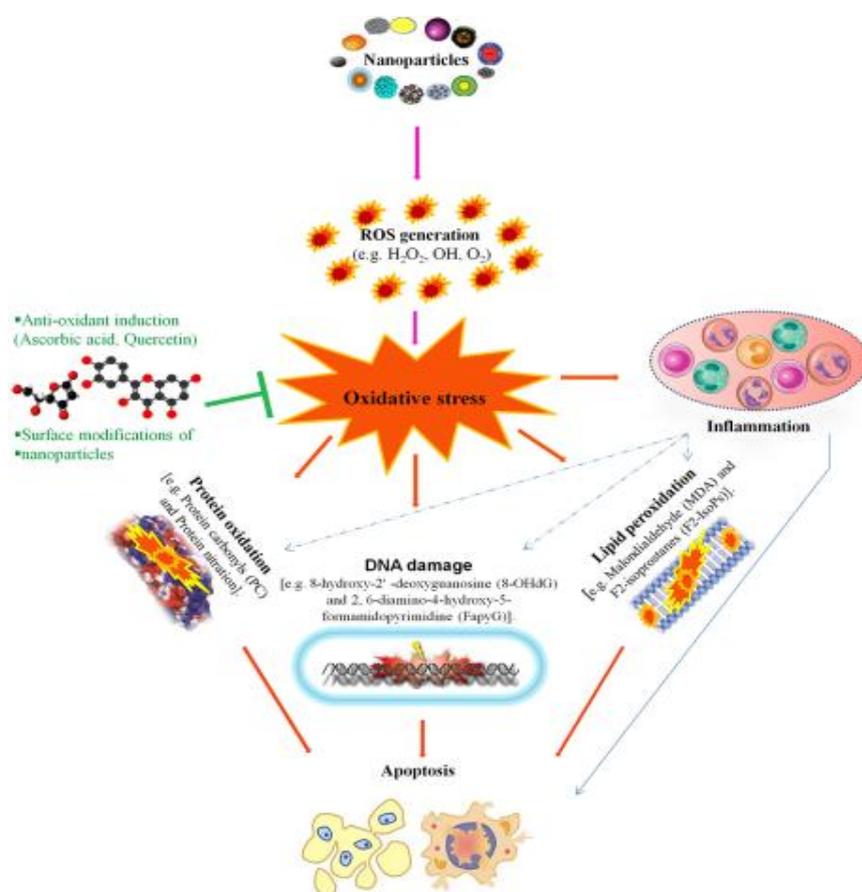


Рис. 4. Схема биологического действия наночастиц [57].
Fig. 4. Scheme of the biological action of nanoparticles [57].

мембран клеток [27]. Вмешиваясь в окислительно-восстановительные реакции, наночастицы могут изменять окислительно-восстановительные пути в клетках и вызывать токсичность [55, 56]. На рис. 4 проиллюстрирована нанотоксичность в результате избытка свободных радикалов, способствующих окислительному стрессу, который вызывает перекисное окисление липидов, окисление белков и повреждение ДНК. Все вместе они усиливают воспалительную реакцию, предполагая наличие множества воспалительных путей [57].

В дополнение к исследованиям токсического воздействия наноматериалов на основе графена ряд исследователей предлагают рассмотреть двумерные наноматериалы в качестве кандидатов на роль потенциальных антиоксидантов с функцией физического барьера со сверхвысокой площадью поверхности для удаления свободных радикалов [58]. Ионизирующее излучение вызывает радиолиз воды и производство АФК [59]. В литературе обсуждается возможность применения углеродных наночастиц в качестве радиозащитных агентов и/или поглотителей свободных радикалов. Радиопротекторы должны удовлетворять следующим требованиям: высокая эффективность, отсутствие токсичности, удобный способ введения, низкие производственные затраты, стабильность при хранении, длительная продолжительность защитного действия и способность смягчать воздействие различных типов ионизирующего излучения [60]. К настоящему времени данные о возможных радиозащитных свойствах

важ графеновых наноматериалов единичны. Так, на культивируемых клетках фибробластов человека показано, что GO при концентрации 10 мкг/мл уменьшает повреждение как самих клеток, так и их генетического материала, а также снижает уровень АФК, вызванный рентгеновским излучением, тогда как GO в высоких концентрациях (100 и 500 мкг/мл) приводит к повреждению ДНК и гибели клеток [61]. Авторы делают вывод, что низкие концентрации GO могут использоваться в качестве эффективного радиозащитного средства.

В работе [62] для оценки эффекта радиозащиты CNSI (аналог графена с 12 конъюгированными и карбонилированными бензольными кольцами) кишечника исследовали мышей-самцов BALB/c при пероральном введении 1 мг/мл CNSI (200 мкл) и последующем облучении рентгеновскими лучами (4.5 Гр). CNSI – это единственные одобренные CFDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Китая)

наночастицы для клинического применения, которые могут не только оставаться в кишечнике в течение длительного времени из-за своего наноразмера, но также эффективно выводиться из кишечника, что снижает опасность его долгосрочной токсичности. CNSI демонстрирует активность по улавливанию высокорективных форм кислорода, которые эффективно сдерживают апоптоз эпителиальных клеток тонкого кишечника и стволовых клеток крипт. CNSI помогает избавиться от свободных радикалов в микросреде кишечника и, таким образом, поддерживает баланс кишечной флоры, чтобы смягчить симптомы радиационного энтерита. Наконец, CNSI имеет хорошую химическую стабильность и биобезопасность для кишечника, что подходит для перорального введения. Наряду с радиопротекторами, интерес радиобиологов вызывают вещества с противоположным действием – радиосенсибилизаторы. В последнее время стали появляться работы, в которых в качестве радиосенсибилизаторов используются различные наночастицы [63]. Одной из главных целей в этом случае является поиск химических соединений, повышающих чувствительность раковых клеток к воздействию ионизирующей радиации, что может быть полезным при направленном лечении опухолевых заболеваний. Проблемы защиты здоровых тканей с помощью радиопротекторов и повышение радиочувствительности раковых клеток путем использования радиосенсибилизаторов открывают новые возможности для радиотерапии злокачественных опухолей.

Заклучение

Обзор современной литературы по биологическому действию графеновых наноматериалов демонстрирует возрастающий интерес к этому научному направлению, при этом обозначена необходимость более подробного изучения токсичности графена и материалов на его основе с обязательным выявлением связи между их характеристикой и биологической эффективностью. При исследованиях на целом организме биологический эффект зависит не только от химической природы наноматериалов, но и от дозы, способа введения, времени и режима воздействия, а также используемых для испытаний *in vivo* животных. Кроме того, на пути к клиническому воплощению, учитывая возможный токсический эффект наночастиц на основе графена, необходимо исследовать и критически оценивать потенциальные долгосрочные риски. Раскрытие новых свойств графена и его производных способствует расширению областей его применения, в частности, в радиотерапии опухолей. Для более глубокого понимания возможных биологических эффектов в организме млекопитающих в ответ на действие наноструктур целесообразным представляется комплексный подход с выявлением ответных реакций на разных уровнях структурной организации организма животных. Подробная оценка биологической безопасности графеновых наноструктур будет способствовать дальнейшему развитию знаний, необходимых для разработки безопасных технологий и продуктов на основе графена, подходящих для медицинских приложений, и сведения к минимуму рисков для здоровья человека.

Работа выполнена в рамках госзадания Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (№ АААА-А18-118011190102-7).

Литература – References

- Electric field effect in atomically thin carbon films / K.S. Novoselov, A.K. Geim, S.V. Morozov, D. Jiang, Zhang Y., S.V. Dubonos, I.V. Grigorieva, A.A. Firsov // *Science*. 2004. Vol. 306. P. 666–669. DOI: 10.1126/science. 1102896
- Graphene and graphene oxide: synthesis, properties, and applications / Y. Zhu, S. Murali, W. Cai, X.Li, J.W. Suk, J.R. Potts, R.S. Ruoff // *Advanced materials*. 2010. Vol. 22. No. 35. P. 3903–3958. DOI: 10.1002/adma.201001068
- Graphene oxide induces dose-dependent lung injury in rats by regulating autophagy / L. Zhang, S. Ouyang, H. Zhang, M. Qiu, Y. Dai, S. Wang, Y. Wang, J.Ou // *Experimental and therapeutic medicine*. 2021. Vol. 462. P. 1–11. DOI: 10.3892/etm.2021.9893
- Feng L., Wu L., Qu X. New Horizons for Diagnostics and Therapeutic Applications of Graphene and Graphene Oxide // *Advanced Materials*. 2013. Vol. 25. P. 168–186. DOI: 10.1002/adma.201203229
- Zhang X., Liang T., Ma Q. Layer-by-layer assembled nano-drug delivery systems for cancer treatment. *Drug Delivery*. 2021. Vol. 28(1). P. 655–69. DOI: 10.1080/10717544.2021.1905748.
- Graphene in mice: ultrahigh *in vivo* Tumor uptake and efficient photothermal therapy / K. Yang, S. Zhang, G. Zhang, X. Sun, S.-T. Lee, Z. Liu // *Nano Lett.* 2010. Vol. 10 (9). P. 3318–3323. DOI: 10.1021/nl100996u
- X-ray-induced nanoparticle-based photodynamic therapy of cancer / X. Zou, M. Yao, L. Ma, M. Hossu, X. Han, P. Juzenas, W. Chen // *Nanomedicine*. 2014. Vol. 9 (15). P. 2339–2351. DOI: 10.2217/nmm.13.198
- Recent progress of graphene oxide-based multifunctional nanomaterials for cancer treatment / L. Liu, Q. Ma, J. Cao, Y. Gao, S. Han, Y. Liang, T. Zhang, Y. Song & Yong et al. // *Cancer Nano*. 2021. Vol. 12 (18). DOI: 10.1186/s12645-021-00087-7
- Langer R., Vacanti J. Advances in tissue engineering // *J. of Pediatric Surgery*. 2016. Vol. 51(1). P. 8–12. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.022
- Graphene-Based Interfaces Do Not Alter Target Nerve Cells / A. Fabbro, D. Scaini, V. León, E. Vázquez, G. Cellot, G. Privitera et al. // *ACS Nano*. 2016. Vol. 10. No. 1. P. 615–623. DOI: 10.1021/acsnano.5B05647
- High-resolution mapping of infraslow cortical brain activity enabled by graphene micro-transistors / E. Masvidal-Codina, X. Illa, M. Dasilva et al. // *Nature Mater*. 2019. Vol. 18. P. 280–288. DOI: 10.1038/s41563-018-0249-4
- Аксенова Е.И., Камынина Н.Н., Маклакова Ю.А. Биосенсорные системы в медицине: экспертный обзор. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 20 с.
Aksenova E.I., Kamynina N.N., Maklakova Yu.A. Biosensornie sistemy v medicine: ekspertnii obzor [Biosensory systems in medicine: an expert review]. Moscow: Res. Inst. of Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Dept. of Healthcare, 2020. 20 p.
- Graphene oxide/hydroxyapatite composite coatings fabricated by electrochemical deposition / Y. Zeng, X. Pei, S. Yang, H. Qin, H. Cai, S. Hu, L. Sui, Q. Wan, J. Wang // *Surface and Coatings Technology*. 2016. Vol. 286. P. 72–79. DOI: 10.1016/j.surfcoat.2015.12.013
- Reduced Graphene Oxide Incorporated GelMA Hydrogel Promotes Angiogenesis For Wound Healing Applications / S.R.U. Rehman, R. Augustine, A.A. Zahid, R. Ahmed, M. Tariq, A. Hasan // *Int. J. of Nanomedicine*. 2019. Vol. 14. P. 9603–9617. DOI: 10.2147/IJN.S218120
- Bianco A. Graphene: Safe or Toxic? The Two Faces of the Medal // *Angewandte Chemie International Edition*. 2013. Vol. 52. P. 4986–4997. DOI: 10.1002/anie.201209099
- Krug H.F. Nanosafety Research – Are We on the Right Track? // *Angewandte Chemie International Edition*. 2014. Vol. 53. P. 12304–12319. DOI: 10.1002/anie.201403367
- Максимова Г.М., Бурдов В.А. Квантовая механика графена. Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2019. 37 с.

- Maksimova G.M., Burdov V.A.* Kvantovaya mehanika grafena [Quantum mechanics of graphene]. Nizhni Novgorod: N.Novgorod State Univ., 2019. 37 p.
18. Thermal Properties of PEG/Graphene Nanoplatelets (GNPs) Composite Phase Change Materials with Enhanced Thermal Conductivity and Photo-Thermal Performance / *H. Wang, H. Zhu, Y. Gu, X. Li, X. Mao* // *Applied Sciences*. 2018. Vol. 8. P. 2613 (1–14). DOI: 10.3390/app8122613
 19. Surface engineering of graphene-based nanomaterials for biomedical applications / *S. Shi, F. Chen, E.B. Ehlerding, W. Cai* // *Bioconjug chemistry*. 2014. Vol. 25. P. 1609–1619. DOI: 10.1021/bc500332c
 20. *Kim J., Gurunathan S.* Synthesis, toxicity, biocompatibility, and biomedical applications of graphene and graphene-related materials // *Int. J. of Nanomedicine*. 2016. Vol. 11. P. 1927–1945. DOI: 10.2147/IJN.S105264
 21. Graphene and graphene oxide as nanomaterials for medicine and biology application / *S. Priyadarsini, S. Mohanty, S. Mukherjee, S. Basu, M. Mishra* // *J. of Nanostructure in Chemistry*. 2018. Vol. 8. P. 123–137. DOI: 10.1007/s40097-018-0265-6
 22. *Toktam N., Cousins B.G., Seifalian A.M.* Toxicology of chemically modified graphene-based materials for medical application // *Archives of toxicology*. 2014. Vol. 88. P. 1987–2012. DOI: 10.1007/s00204-014-1361-0
 23. Recent advances in graphene-based nanomaterials: properties, toxicity and applications in chemistry, biology and medicine / *J. Yao, H. Wang, M. Chen, Yang* // *Microchim Acta*. 2019. Vol. 186. P. 395 (1–25). DOI: 10.1007/s00604-019-3458-x
 24. Safety Assessment of Graphene-Based Materials: Focus on Human Health and the Environment / *B. Fadeel, C. Bussy, S. Merino, E. Vázquez, E. Flahaut, F. Mouchet et al.* // *ACS Nano*. 2018. Vol. 12. P. 10582–10620. DOI: 10.1021/acsnano.8b04758
 25. *Liao C., Li Y., Tjong S.C.* Graphene Nanomaterials: Synthesis, Biocompatibility, and Cytotoxicity // *Int. J. of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19. P. 35–64. DOI: 10.3390/ijms19113564
 26. Toxicology of graphene-based nanomaterials / *G. Lalwani, M. D'Agati, A. M. Khan, B. Sitharaman* // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016. Vol. 105 (Pt B). P. 109–144. DOI: 10.1016/j.addr.2016.04.028
 27. Toxicity of graphene-family nanoparticles: A general review of the origins and mechanisms / *L. Ou, B. Song, H. Lianh, J. Liu, X. Feng, B. Deng, T. Sun, L. Shao* // *Part. Fibre Toxicol.* 2016. Vol. 13. P. 57 (1–24). DOI 10.1186/s12989-016-0168-y
 28. Biocompatibility of graphene oxide / *K. Wang, J. Ruan, H. Song, J. Zhang, Y. Wo, S. Guo, D. Cu* // *Nanoscale Research Letters*. 2011. Vol. 6. P. 8 (1–8). DOI: 10.1007/s11671-010-9751-6
 29. The use of polyethylenimine-modified graphene oxide as a nanocarrier for transferring hydrophobic nanocrystals into water to produce water-dispersible hybrids for use in drug delivery / *L. Yan, Y.-N. Chang, L. Zhao, Z. Gu, X. Liu et al.* // *Carbon*. 2013. Vol. 57. P. 120–129. DOI: org/10.1016/j.carbon.2013.01.042
 30. Dose ranging, expanded acute toxicity and safety pharmacology studies for intravenously administered functionalized graphene nanoparticle formulations / *S. Kanakia, J.D. Tousseint, S.M. Chowdhury, T. Tembulkar, S. Lee, Y.-P. Jiang R. Z Lin, K.R. Shroyer, W. Moore, B. Sitharaman* // *Biomaterials*. 2014. Vol. 35. P. 7022–7031. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.04.066
 31. Influence of Polyethylene Glycol Coating on Biodistribution and Toxicity of Nanoscale Graphene Oxide in Mice after Intravenous Injection / *B. Li, X. Zhang, J. Yang, Y. Zhang, W. Li, C. Fan, Q. Huang* // *Int. J. of Nanomedicine*. 2014. Vol. 9. P. 4697–4707. DOI: 10.2147/IJN.S66591
 32. In Vivo Pharmacokinetics, Long-Term Biodistribution, and Toxicology of PEGylated Graphene in Mice / *K. Yang, J. Wan, S. Zhang, Y. Zhang, S.-T. Lee, Z. Liu* // *ACS Nano*. 2011. Vol. 5. P. 516–522. DOI: 10.1021/nn1024303
 33. Assessing in vivo toxicity of graphene materials: current methods and future outlook / *Y. Ma, H. Shen, X. Tu, Z. Zhang* // *Nanomedicine*. 2014. Vol. 9. No. 10. P. 1565–1580. h DOI: 10.2217/nnm.14.68
 34. Nanotoxicity of graphene and graphene oxide / *A.B. Seabra, A.J. Paula, R. de Lima, O.L. Alves, N. Durán* // *Chemical Research in Toxicology*. 2014. Vol. 27. No. 2. P. 159–168. DOI: 10.1021/tx400385x
 35. Nanomaterials Versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge / *V. Stone, M.R. Miller, M.J.D. Clift, A. Elder, N.L. Mills, P. Møller et al.* // *Environmental Health Perspectives*. 2017. Vol. 125. P. 106002-1–106002-17. DOI: 10.1289/EHP42
 36. Minimizing Oxidation and Stable Nanoscale Dispersion Improves the Biocompatibility of Graphene in the Lung / *M.C. Duch, G.R.S. Budinger, Y.T. Liang, S. Soberanes, D. Urich, S.E. Chiarella, L.A. Campocharo et al.* // *Nano Letters*. 2011. Vol. 11. P. 5201–5207. DOI: 10.1021/nl202515a
 37. Thrombus Inducing Property of Atomically Thin Graphene Oxide Sheets / *S.K. Singh, M.K. Singh, M.K. Nayak, S. Kumari, S. Shrivastava, J.J.A. Grácio, D. Dash* // *ACS Nano*. 2011. Vol. 5. P. 4987–4996. DOI: 10.1021/nn201092p
 38. Biodistribution and pulmonary toxicity of intratracheally instilled graphene oxide in mice / *Li, J. Yang, Q. Huang, Y. Zhang, C. Peng, Y. Zhang, Y. He, J. Shi, W. Li, J. Hu* // *NPG Asia Materials*, 2013. Vol. 5 (4). e44. DOI: 10.1038/am.2013.7
 39. Acute Oral Administration of Single-Walled Carbon Nanotubes Increases Intestinal Permeability and Inflammatory Responses: Association with the Changes in Gut Microbiota in Mice / *H. Chen, R. Zhao, B. Wang, L. Zheng, H. Ouyang, H. Wang et al.* // *Advanced*

- healthcare materials. 2018. Vol. 7. P. 1701313 (1–14). DOI: 10.1002/adhm.201701313
40. Thrombus inducing property of atomically thin graphene oxide sheets / *S.K. Singh, M.K. Singh, M.K. Nayak, S. Kumari, S. Shrivastava, J.J. Gracio, D. Dash* // *ACS Nano*, 2011. Vol. 5 (6). P. 4987–4996.
 41. *Wang T., Zhu S., Jiang X.* Toxicity mechanism of graphene oxide and nitrogen-doped graphene quantum dots in RBCs revealed by surface-enhanced infrared absorption spectroscopy // *Toxicology Reports*. 2015. Vol. 4 (4). P. 885–894. DOI: 10.1039/c4tx00138a
 42. Synthesis and cyto-genotoxicity evaluation of graphene on mice spermatogonial stem cells / *E. Hashemi, O. Akhavan, M. Shamsara, M. Daliri, M. Dashtizad, A. Farmany* // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016. Vol. 146. P. 770–776. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.07.019
 43. Cyto and genotoxicities of graphene oxide and reduced graphene oxide sheets on spermatozoa / *E. Hashemi, O. Akhavan, M. Shamsara, R. Rahighi, A. Esfandiar, A.R. Tayefeh* // *RSC Advances*. 2014. (4). P. 27213–27223. DOI: 10.1039/c4ra01047g
 44. Systematic evaluation of graphene quantum dot toxicity to male mouse sexual behaviors, reproductive and offspring health / *D. Zhang, Z. Zhang, Y. Wu, K. Fu, Y. Chen, W. Li, M. Chu* // *Biomaterials*. 2019. Vol. 194. P. 215–232. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.12.001
 45. *Xu S., Zhang Z., Chu M.* Long-term toxicity of reduced graphene oxide nanosheets: Effects on female mouse reproductive ability and offspring development // *Biomaterials*. 2015. Vol. 54. P. 188–200. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.015
 46. Effects of Graphene Oxide on the Development of Offspring Mice in Lactation Period / *C. Fu, T. Liu, L. Li, H. Liu, Q. Liang, X. Meng* // *Biomaterials*. 2015. Vol. 40. P. 23–31. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.11.014
 47. Graphene Family Nanomaterials in Ocular Applications: Physicochemical Properties and Toxicity / *S. Borandeh, V. Alimardani, S.S. Abolmaali, J. Seppälä* // *Chemical Research in Toxicology*. 2021. pubs.acs.org/crt P. A–Q. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.0c00340
 48. Exposure to Carbon Nanotube Material: Assessment of Nanotube Cytotoxicity Using Human Keratinocyte Cells / *A.A. Shvedova, V. Castranova, E.R. Kisin, D. Schwegler-Berry, A.R. Murray, V.Z. Gandelsman, A. Maynard, P. Baron* // *J. of Toxicology and Environmental Health (Part A)*. 2003. Vol. 66. P. 1909–1926. DOI: 10.1080/713853956
 49. T Lymphocytes Dominate Local Leukocyte Infiltration in Response to Intradermal Injection of Functionalized Graphene-Based Nanomaterial / *G.F. Erf, D.M. Falcon, K.S. Sullivan, S.E. Bourdo* // *J. of Applied Toxicology*. 2017. Vol. 37. P. 1317–1324. DOI: 10.1002/jat.3492
 50. Synergistic antibacterial actions of graphene oxide and antibiotics towards bacteria and the toxicological effects of graphene oxide on human epidermal keratinocytes / *T. Pulingam, K.L. Thong, J.N. Appaturi, N.I. Nordin., J.D. Ignatius, W.L. Chin, F.L. Bey* // *European J. of pharmaceutical sciences*. 2020. Vol. 142. P. 1–10. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.105087
 51. *Mytych J., Wnuk M.* Nanoparticle technology as a double-edged sword: cytotoxic, genotoxic and epigenetic effects on living cells // *J. Biomater. Nanobiotechnol.* 2013. Vol. 4. No. 1. P. 53–63. DOI: 10.4236/jbnb.2013.41008
 52. Degradation of mitochondria and oxidative stress as the main mechanism of toxicity of pristine graphene on U87 glioblastoma cells and tumors and HS-5 cells / *S. Jaworski, B. Strojny, E. Sawosz, M. Wierzbicki, M. Grodzik, M. Kutwin, K. Daniluk, A. Chwalibog* // *J. of Biomaterials and Nanobiotechnology*. 2019. Vol. 20. P. 650–667. DOI: 10.3390/ijms20030650
 53. Reduced graphene oxide induces transient blood–brain barrier opening: An in vivo study / *M.C. Mendonca, E.S. Soares, M.B. de Jesus, H.J. Ceragioli, M.S. Ferreira, R.R. Catharino, M.A. Cruz-Höfling* // *J. Nanobiotechnol.* 2015. Vol. 13. P. 78. DOI 10.1186/s12951-015-0143-z
 54. Oxidative damage in the kidney and brain of mice induced by different nanomaterials / *S. Shang, S.Y. Yang, Z.M. Liu, X. Yang* // *Front. Biol.* 2015. Vol. 10. P. 91–96. DOI: 10.1007/s11515-015-1345-3
 55. Toxic potential of materials at the nanolevel / *A. Nel, T. Xia, L. Mädler, N. Li* // *Science*. 2006. Vol. 311. P. 622–627. DOI: 10.1126/science.1114397
 56. Unraveling stress-induced toxicity properties of graphene oxide and the underlying mechanism / *W. Zhang, C. Wang, Z. Li, Z. Lu, Y. Li, J.J. Yin et al.* // *Advanced Materials*. 2012. Vol. 24. P. 5391–5397. DOI: 10.1002/adma.201202678
 57. Toxicity of Nanoparticles on the Reproductive System in Animal Models: A Review / *R.D. Brohi, L. Wang, H.S. Talpur, D. Wu, F.A. Khan, D. Bhattarai, Z.U. Rehman, F. Farmanullah, L.J. Huo* // *Frontiers in Pharmacology*. 2017. Vol. 8. P. 606. DOI: 10.3389/fphar.2017.00606
 58. Antioxidant chemistry of graphene-based materials and its role in oxidation protection technology / *Y. Qiu, Z. Wang, A.C.E. Owens, I. Kulaots, Y. Chen, A.B. Kane, R.H. Hurt* // *Nanoscale*. 2014. Vol. 6 P. 11744–11755. DOI: 10.1039/c4nr03275f
 59. *Кудряшов Ю.Б.* Радиационная биофизика (ионизирующие излучения) / Под ред. *В.К. Мазурика, М.Ф. Ломанова*. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2004. 448 с.
Kudryashov Yu.B. Radiacionnaya biofizika (ioniziruyuschie izluczeniya) [Radiation biophysics (ionizing radiation)] / Ed. *V.K. Mazurik, M.F. Lomanov*. Moscow: FIZMATLIT, 2004. 448 p.
 60. *Gudkov S.V., Popova N.R., Bruskov V.I.* Radioprotective substances: history, trends and prospects // *Biophysics*. 2015. Vol. 60. No. 4. P. 659–667. DOI: 10.1134/S0006350 9150 40120

61. Reducing X-Ray Induced Oxidative Damages in Fibroblasts with Graphene Oxide / *Y. Qiao, P. Zhang, C. Wang, L. Ma, M. Su* // *Nanomaterials* (Basel). 2014. Vol. 4. P. 522–534. DOI: 10.3390/nano4020522
62. Clinically Approved Carbon Nanoparticles with Oral Administration for Intestinal Radioprotection via Protecting the Small Intestinal Crypt Stem Cells and Maintaining the Balance of Intestinal Flora / *C. Wang, J. Xie, X. Dong, L. Mei, M. Zhao, Z. Leng, H. Hu, L. Li, Z. Gu, Y. Zhao* // *Nano Micro Small*. 2020. Vol. 16. P. 1–14. DOI: 10.1002/sml.201906 915
63. Monte Carlo-based calculation of nano-scale dose enhancement factor and relative biological effectiveness in using different nanoparticles as a radiosensitizer / *M. Robotjazi, H.R. Baghani, A. Rostami, A. Pashazadeh* // *Int. J. of Radiation Biology*. 2021. DOI: 10.1080/09553002.2021.1934748

Статья поступила в редакцию 03.08.2021.