

УДК 612.11.2.3:616-003.93:549.211:57.055.23

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НАНОАЛМАЗОВ  
НА ПРОРЕГЕНЕРАТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МАКРОФАГОВ IN VITRO****Нещадим Д.В., Архипов С.А., Шкурупий В.А., Ахраменко Е.С.,  
Троицкий А.В., Карпов М.А.***ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины»,  
Новосибирск, e-mail: arhipov@centercem.ru*

На экспериментальных моделях *in vitro* исследовали влияние наноразмерных частиц (4–6 нм) синтетических алмазов (марки «УДА-В-ГО») на экспрессию и секрецию макрофагами мышей различных факторов роста: трансформирующего фактора роста (TGFB1/TGF-бета), эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста кератиноцитов (KGF/FGF7) и основного фактора роста фибробластов (bFGF/FGF2). Культивирование перитонеальных макрофагов в культуральной среде, содержащей суспензии частиц наноалмазов приводило к увеличению количества макрофагов, экспрессирующих TGFB1/TGF-бета, EGF, KGF/FGF7, и уменьшению пула bFGF/FGF2-позитивных макрофагов. Полученные данные указывают на способность наноалмазов существенно модифицировать регенераторный потенциал макрофагов – изменять экспрессию макрофагами ростовых факторов, потенциально способных модулировать процессы воспаления, репаративной регенерации или фиброза.

**Ключевые слова:** наноалмазы, макрофаги, экспрессия и секреция факторов роста, *in vitro***THE STUDY OF THE EFFECT OF NANODIAMONDS ON PROREGENERATING  
POTENTIAL OF MACROPHAGES IN VITRO****Neschadim D.V., Arkhipov S.A., Shkurupiy V.A., Akhramenko E.S.,  
Troitskiy A.V., Karpov M.A.***Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Experimental  
and Clinical Medicine» SB RAS, Novosibirsk, e-mail: arhipov@centercem.ru*

In experimental models *in vitro* investigated the effect of nano-sized particles (4–6 nm) of synthetic diamonds (mark «UDD-W-HO») on the expression and secretion by mice macrophages of different growth factors: transforming growth factor (TGFB1/TGF-beta), epidermal growth factor (EGF), keratinocyte growth factor (KGF/FGF7) and basic fibroblast growth factor (bFGF/FGF2). Culturing peritoneal macrophages in a culture medium containing a suspension of particles to the actuator to increase the amount of macrophages expressing TGFB1/TGF-beta, EGF, KGF/FGF7 and reduce pools bFGF-positive macrophages and bFGF/FGF2-positive macrophages. The obtained data indicate the ability of nanodiamonds to significantly modify the regenerative potential of macrophages – to alter the expression of the macrophage growth factors with the potential to modulate the inflammation, reparative regeneration or fibrosis.

**Keywords:** nanodiamonds, macrophages, expression and secretion of growth factors, *in vitro*

В последние годы появились работы, указывающие не только на высокую биосовместимость наноалмазов (НА), не имеющих токсических примесей, но и на их способность влиять на биологические свойства и функциональную активность клеток, взаимодействующих с ними [2, 5, 7, 8]. Например, *in vitro* на поверхностях пластиковых чашек Петри, покрытых НА, отмечена стимуляция процессов пролиферации и дифференцирования остеобластов, нейрональных стволовых клеток человека по сравнению с обычным полистиролом. Было отмечено, что такая стимуляция может осуществляться посредством запуска механизма клеточной сигнальной трансдукции через фибронектин-интегрин-FAK-ERK путь активации клеток [6, 10]. Однако, как отметили исследователи, использование НА в качестве возможного сорбента и даже ле-

чебного средства в профилактике и лечении ряда заболеваний является, вероятно, перспективным только при условии исключения рисков вероятных осложнений.

В настоящее время в медицине рассматривается несколько направлений применения НА: в качестве покрытия на трущихся поверхностях протезов в восстановительной хирургии, в качестве носителей лекарственных средств в фармакологии и в качестве сорбентов в средствах наружного применения, когда при их использовании возможен «захват» НА фагоцитирующими клетками, например макрофагами (МФ) [8, 9]. В связи с этим полезно располагать сведениями о влиянии НА на функциональный статус МФ их фагоцитирующих, например, на их прорегенераторный потенциал, который определяется их способностью синтезировать и секретировать, кроме

гидролаз, различные факторы роста, регулирующие процессы воспаления и репарации в поврежденных тканях.

В этой связи целью настоящего исследования было изучение влияния частиц наноразмерных алмазов марки «УДА-В-ГО» на экспрессию и секрецию макрофагами мышшей факторов роста: трансформирующего фактора роста (TGFB1/TGF-бета), эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста кератиноцитов (KGF/FGF7) и основного фактора роста фибробластов (bFGF/FGF2).

### Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено *in vitro* на МФ, выделенных из перитонеального трансудата мышшей-самцов линии BALB с 2-месячного возраста, с массой тела 21–22 г, полученных из питомника Института клинической иммунологии СО РАМН (г. Новосибирск, Россия). Перитонеальные клетки получали после выведения животных из эксперимента путем дислокации позвонков в шейном отделе под легким эфирным наркозом. Клетки из перитонеального трансудата эксплантировали в культуру и культивировали при 37°C, инкубировали в пластиковых чашках Петри (диаметром 40 мм) в течение 3-х часов на покровных стеклах для прикрепления МФ (10<sup>6</sup> клеток в 1,5 мл среды 199, содержащей 10% сыворотки эмбрионов коров). Через 3 часа неадгезированные клетки смывали средой для культивирования. Полученные первичные культуры МФ культивировали в течение 24 часов с целью их адаптации. В экспериментах использовали искусственно полученные НА «УДА-В-ГО» в диапазоне размеров 4–6 нм. Наноалмазы (НА) марки «УДА-В-ГО» были предоставлены НПО «Алтай» (Россия, г. Бийск), физико-химические характеристики которых достаточно хорошо исследованы [2, 3].

Исследование влияния НА частиц на экспрессию трансформирующего фактора роста (TGFB1/TGF-бета), эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста кератиноцитов (KGF/FGF7) и основного фактора роста фибробластов (bFGF/FGF2) в МФ проводили через 1, 3, 24 и 48 часов после внесения НА в первичные 24-часовые культуры МФ. В среду для культивирования вносили 1,6% стерильную суспензию НА в бидистиллированной воде до конечной концентрации в культуральной среде в 20 мкг в 1 мл. После этого суспензию тщательно перемешивали и обрабатывали ультразвуком при помощи ультразвукового дезинтегратора МУЗА-0,1/22-М в течение 10 с при мощности 75 Вт для разрушения вероятных агрегатов из НА. Внесение НА в культуры МФ осуществляли путем замены изначальной среды культивирования средой, содержащей НА в соответствующей концентрации. Эти группы рассматривали как экспериментальные. Согласно нашим предварительным данным, выбранная концентрация НА не вызывает цитотоксических эффектов в отношении МФ [5]. Контролем служили МФ, которым в среду для культивирования через 24 часа культивирования вносили свежую среду взамен предыдущей, в которую предварительно вносили бидистиллированную стерильную воду в объеме, идентичном тому, что получали МФ в суспензии с НА.

Иммуноцитохимическое исследование МФ проводили напрямую иммуноцитохимическим мето-

дом. Для исследования экспрессии ферментов в МФ культуры МФ фиксировали 4% водным раствором нейтрального формалина, демаскирование исследуемых ферментов проводили тритоном X-100 (0,3% раствор в фосфатном буфере, pH = 7,2). Экспрессию и секрецию МФ трансформирующего фактора роста (TGFB1/TGF-бета), эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста кератиноцитов (KGF/FGF7) и основного фактора роста фибробластов (bFGF/FGF2) выявляли при помощи моноклональных антител: anti-TGFB1 / TGF Beta (Rabbit polyclonal antibody, LS-B5663-50; LifeSpan BioSciences, США); anti-EGF (Mouse monoclonal antibody, LS-B5663-50; LifeSpan BioSciences, США); anti-KGF/FGF7 (Rabbit polyclonal antibody, bs-0734R; Bioss, США); anti-bFGF/FGF2 (Rabbit polyclonal antibody, bs-0217R; Bioss, США). Для визуализации кроличьих первичных антител использовали полимерную систему ImmPRESS Anti-Rabbit Ig (peroxidase) Polymer Detection Kit – Vector Labs MP-7401-15 (США). Для визуализации мышшиных первичных антител использовали полимерную систему ImmPRESS Anti-Mouse Ig (peroxidase) Polymer Detection Kit – Vector Labs MP-7402-15 (США). Окраску препаратов проводили в растворе диаминобензидина (DAB) с субстратом, содержащим H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, при использовании набора ImmPACTDAB-Kit (Vectorlabs, США).

Уровни экспрессии ферментов МФ в культурах определяли по количеству МФ, высокоэкспрессирующих TGFB1/TGF-бета, EGF, KGF/FGF7 и bFGF/FGF2 – доле МФ в %, у которых более половины цитоплазмы имела ярко выраженную хромогенную окраску. Поскольку экспрессия исследуемых факторов в той или иной степени выявлялась во всех МФ, то количественный анализ экспрессии TGFB1/TGF-бета, EGF, KGF/FGF7 и bFGF/FGF2 во всех исследуемых популяциях МФ в контрольной и экспериментальной группах проводили при помощи компьютерной морфометрии. Зоны цитоплазмы, содержащие выявляемые ферменты, окрашивались в коричневый цвет. Размеры окрашенных зон цитоплазмы МФ оценивали морфометрически в условных единицах по общей площади (в кв. пикселях) окрашенных зон (на пяти микрофотографиях, в которых размещалось от 50 до 70 МФ) после их фотографирования в микроскопе «AxioVision Z1» (Zeiss, Германия) при увеличении в 400 раз и с помощью морфометрического анализа цифровых откалиброванных изображений при помощи программы «ВидеоТест Морфо 3.2» (С.-П.). Далее производили расчет средней площади окрашенных зон цитоплазмы в пересчете на один МФ (в условных единицах).

Исследование влияния НА (в дозе 20 мкг/мл в культуральной среде) на секрецию МФ TGFB1/TGF-бета, EGF, KGF/FGF7 и bFGF/FGF2 проводили при помощи метода культивирования МФ на нитроцеллюлозных миллипоровых фильтрах, применяемых для иммобилизации белков и других биомолекул. Определение секреторной активности МФ проводили через 24 и 48 часов после внесения НА в первичные 24-часовые культуры МФ. Эксперименты по оценке секреторной активности МФ в отношении исследуемых ферментов проводили по той же схеме, которую использовали для определения их экспрессии в МФ. Для этого в чашки Петри (диаметром 40 мм) предварительно (до эксплантации МФ в культуру) внесли не покровные стекла, а миллипоровые мембраны стандартных размеров (10×10 мм). Все последующие

операции с МФ, прикрепившимися к миллиметровым мембранам, были аналогичны тем, которые проводили с покровными стеклами. Определение секреторной активности МФ осуществляли иммуноцитохимическим методом. После завершения экспериментов *in vitro* мембраны с МФ отмывали в растворе Хенкса без фенолового красного, а затем проводили иммуноцитохимическую окраску. Зоны мембран вокруг МФ, секретирующих выявляемые ферменты, окрашивались в специфический коричневый цвет. Размеры окрашенных зон на мембранах измеряли морфометрически в условных единицах по общей площади (в кв. пикселях) окрашенных зон на тестируемых мембранах (на 5-ти фотографиях) после их фотографирования в микроскопе AxioVision Z1 (Zeiss, Германия) при увеличении в 400 раз и с помощью цитометрического анализа цифровых откалиброванных изображений при помощи программы «ВидеоТест Морфо 3.2» (С.-П.).

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной статистики. Данные представлены в виде средних арифметических величин и ошибок средних величин. Вероятность достоверности различий сравниваемых средних величин осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ «Statistica 7.0» (StatSoft. Inc., 2004).

### Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным, представленным в табл. 1, культивирование перитонеальных МФ в культуральной среде, содержащей суспензии частиц НА, приводило к увеличению количества МФ, высокоэкспрессирующих EGF, TGFβ1/TGF-β и KGF/FGF7 через 24 часа после внесения НА в культуры клеток.

Примечательно, что доля МФ, экспрессирующих каждый из исследованных

факторов, не изменялась в первые два периода культивирования (через 1 и 3 часа). Количество МФ, экспрессирующих bFGF/FGF2, несколько увеличивалось по мере увеличения времени культивирования, но, видимо, не в связи с захватом ими НА. Вероятно, это было обусловлено неспецифической активацией МФ, обусловленной их «реакцией» на пластиковую поверхность, к которой они прикреплялись, а также захватом каких-то компонентов среды для культивирования, например, фетальной сыворотки. Что касается изменения количества МФ, экспрессирующих другие факторы роста, то фактор влияния продолжительности контакта МФ с культуральной средой был менее очевиден. При этом время пребывания МФ в среде с НА в связи с продолжительностью воздействия НА на МФ оказалось доминирующим в «запуске» механизмов активации МФ и проявлялось повышением количества МФ, экспрессирующих факторы роста: EGF, TGFβ1/TGF-β и KGF/FGF7. Согласно этим данным складывается впечатление, что не только «нагрузка» вакуолярного аппарата МФ частицами НА, но и время пребывания НА в МФ (в связи с невозможностью переваривания) «стимулирует» активацию МФ.

Согласно данным «морфометрической» оценки экспрессии факторов роста МФ в различных экспериментальных группах (табл. 2) они по закономерностям изменений практически «совпали» с закономерностями изменений величин показателей их экспрессии МФ, которую определяли на основе оценки количества высокоэкспрессирующих МФ клеток (табл. 1).

Таблица 1

Результаты исследования *in vitro* влияния наноразмерных алмазов (НА) на изменения количества (%) макрофагов (МФ) в культуре, высокоэкспрессирующих EGF, TGFβ1/TGF-β, KGF/FGF7 и bFGF/FGF2 (M ± m)

Время инкубации (часы)	Условия культивирования МФ	Доля МФ, экспрессирующих EGF, %	Доля МФ, экспрессирующих TGFβ1/TGF-β, %	Доля МФ, экспрессирующих KGF/FGF7, %	Доля МФ, экспрессирующих bFGF/FGF2, %
1	МФ без НА	45,3 ± 4,21	53,3 ± 5,94	49,5 ± 4,77	35,8 ± 3,49
	МФ + НА	51,1 ± 6,35	55,8 ± 6,73	47,9 ± 5,62	32,3 ± 2,99
3	МФ без НА	47,5 ± 5,32	49,3 ± 4,87	45,3 ± 5,46	39,4 ± 4,15
	МФ + НА	53,4 ± 6,78	51,1 ± 7,52	57,6 ± 6,65	45,2 ± 5,76
24	МФ без НА	51,7 ± 4,29	54,6 ± 4,71	48,4 ± 6,81	48,4 ± 6,55
	МФ + НА	69,2 ± 5,86*	70,3 ± 5,64*	82,2 ± 9,33**	55,1 ± 7,74
48	МФ без НА	53,1 ± 6,67	52,6 ± 6,75	55,3 ± 7,48	52,6 ± 7,34
	МФ + НА	93,3 ± 9,45**	75,3 ± 8,23**	76,9 ± 3,25*	48,9 ± 6,31

Примечание. Степень различий сравниваемых средних величин показателей в группах «МФ без НА» (контроль) и «МФ + НА» на соответствующие сроки культивирования представлены в виде \* P < 0,05, \*\* P < 0,01. Обозначения: МФ – макрофаги; НА – нанодиамазы.

**Таблица 2**

Результаты исследования *in vitro* влияния наноразмерных алмазов (НА) на экспрессию макрофагами (МФ) EGF, TGFB1/TGF-бета, KGF/FGF7 и bFGF/FGF2 (M ± m)

Время инкубации (часы)	Условия культивирования МФ	Показатель экспрессии EGF, пиксел кв.	Показатель экспрессии TGFB1/TGF-бета, пиксел кв.	Показатель экспрессии KGF/FGF7, пиксел кв.	Показатель экспрессии bFGF/FGF2, пиксел кв.
1	МФ без НА	8,4 ± 2,37	13,2 ± 1,76	9,7 ± 0,93	12,6 ± 2,58
	МФ + НА	9,2 ± 2,34	9,9 ± 1,98	8,0 ± 1,19	7,3 ± 1,56
3	МФ без НА	8,3 ± 1,43	15,3 ± 2,54	5,4 ± 1,35	10,7 ± 2,23
	МФ + НА	9,6 ± 1,89	12,5 ± 1,67	15,7 ± 1,68**	11,2 ± 2,27
24	МФ без НА	10,9 ± 2,52	14,1 ± 2,58	9,7 ± 1,39	7,4 ± 1,99
	МФ + НА	19,4 ± 1,57*	22,5 ± 2,92*	13,6 ± 1,82*	8,3 ± 2,21
48	МФ без НА	10,5 ± 1,55	6,8 ± 0,48	17,4 ± 1,55	21,3 ± 2,62
	МФ + НА	30,0 ± 3,74**	15,7 ± 0,98**	11,8 ± 1,34*	9,8 ± 1,19**

**Примечание.** Степень различий сравниваемых средних величин показателей в группах «МФ без НА» (контроль) и «МФ + НА» на соответствующие сроки культивирования представлены в виде \* P < 0,05, \*\* P < 0,01. Обозначения: МФ – макрофаги; НА – наноалмазы.

Единственное отличие было выявлено при исследовании морфометрическим методом экспрессии bFGF/FGF2. В течение 24 часов после воздействия НА частиц на МФ не было выявлено какого-либо их влияния на экспрессию bFGF/FGF2 в МФ. Через 48 часов культивирования было отмечено увеличение показателя экспрессии bFGF в МФ контрольной группы. При этом показатель экспрессии этого фактора в экспериментальной группе был ниже в 2,2 раза. Таким образом, в данном эксперименте был выявлен эффект своего рода «блокады» продукции b-FGF/FGF2 МФ после воздействия НА.

Представляется полезным исследовать, в какой мере увеличение доли МФ, экспрессирующих исследованные факторы, может быть связано с их секрецией. В связи с этим нами было проведено исследование влияния НА не только на внутриклеточную

экспрессию МФ EGF, TGFB1/TGF-бета, KGF/FGF7 и bFGF/FGF2, но и на их секрецию. Поскольку при изучении всех перечисленных факторов, за исключением bFGF/FGF2, их экспрессия в МФ после воздействия НА заметно возрастала через 24 часа, то изучение их секреции проводили именно через этот период времени после введения в среду для культивирования НА (табл. 3). Величина показателя секреции EGF возрастала в экспериментальной группе через 24 часа после воздействия НА по сравнению с контролем в 5,3 раза. Величина показателя секреции TGFB1/TGF-бета возрастала в экспериментальной группе через 24 часов после воздействия НА по сравнению с контролем в 9,2 раза. НА, хотя и приводили к значительному повышению экспрессии KGF/FGF7 в МФ, но не влияли на уровень внеклеточной секреции этого фактора.

**Таблица 3**

Результаты исследования *in vitro* влияния наноразмерных алмазов (НА) на секрецию макрофагами (МФ) EGF, TGFB1/TGF-бета, KGF/FGF7 и bFGF/FGF2 при «сокультивировании» в течение 24 часов (M ± m)

Условия культивирования МФ	Показатель секреции EGF, кв. пиксели	Показатель секреции TGFB1/TGF-бета, кв. пиксели	Показатель секреции KGF/FGF7, кв. пиксели	Показатель секреции bFGF/FGF2, кв. пиксели
МФ без НА	290,4 ± 18,0	2065 ± 445,5	15448,6 ± 3460,7	2499,8 ± 1240,6
МФ + НА	1543,6 ± 493,6**	19033,2 ± 2605,7**	12487,8 ± 2892,2	2948 ± 558,7

**Примечание.** Степень различий сравниваемых средних величин показателей в группах «МФ без НА» (контроль) и «МФ + НА» на соответствующие сроки культивирования представлены в виде \* P < 0,05, \*\* P < 0,01. Обозначения: МФ – макрофаги; НА – наноалмазы.

Величины показателей секреции bFGF/FGF2 в контрольной и экспериментальной группах не различались (табл. 1). Таким образом, полученные данные указывают на способность НА активировать МФ и модулировать их функциональное состояние, изменяя их прорегенераторный потенциал, обусловленный стимуляцией продукции и секреции таких важных в репаративных процессах ростовых факторов, как EGF и TGFβ1/TGF-β. Поскольку доля МФ, экспрессирующих KGF/FGF7, возрастала уже на ранних сроках после воздействия НА (на 3-й час культивирования), то можно предположить, что и стимуляция секреторного процесса НА в отношении этого ростового фактора могла происходить несколько раньше выбранного для исследования секреторного процесса периода времени.

В нашем исследовании в рамках выбранной экспериментальной модели не было выявлено эффекта стимуляции МФ экспрессии и секреции фактора роста фибробластов (bFGF/FGF2) в ответ на воздействие НА. Эти данные согласуются с данными других исследователей [7–10], указывающих или на отсутствие или на слабо выраженную профиброгенную активность НА (различных производителей НА) в экспериментах *in vivo*, в отличие от наночастиц другой физико-химической природы, существенно повышающих продукцию активных форм кислорода и обладающих в связи с этим (а также с другими особенностями НА) высокой цитотоксичностью и профиброгенной активностью. Полученные нами данные указывают на то, что продукция bFGF/FGF2 МФ и продукция других исследованных факторов роста в ответ на воздействие относительно химически инертных НА может быть обусловлена «запуском» некоего сигнального пути активации МФ, природу которого еще предстоит исследовать.

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о «способности» НА модулировать функциональную активность МФ, что может опосредованно, при попадании НА в организм, в значительной степени модулировать процессы репаративной регенерации как в системе соединительной ткани, так, возможно, и в паренхиме органов при их повреждении.

Работа выполнена при использовании оборудования Центра коллективного пользования научным оборудованием «Современные оптические системы» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины».

### Список литературы

1. Бгатова Н.П., Мешалкин Ю.П., Изаак Т.И., Шедина В.В., Коробчевская К.Ю., Пожидаева А.А., Каледин В.И., Бородин Ю.И. // Бюлл. СО РАМН. – 2008. – Т. 133. – № 5. – С. 18–25.
2. Долматов В.Ю. // Успехи химии. – 2011. – Т. 70. – № 7. – С. 687–693.
3. Долматов В.Ю., Кострова Л.Н. // Сверхтвердые материалы. – 2000. – № 3. – С. 82–85.
4. Онищенко Г.Г., Арчаков А.И., Бессонов В.В., Бокитко Б.Г., Гинцбург А.Л., Гмошинский И.В., Григорьев А.И., Измеров Н.Ф., Кирпичников М.П., Народицкий Б.С., Покровский В.И., Потапов А.И., Рахманин Ю.А., Тутельян В.А., Хотимченко С.А., Шайтан К.В., Шевелева С.А. // Гигиена и санитария. – 2007. – № 6. – С. 3.
5. Шкурупий В.А., Архипов С.А., Нешади Д.В., Ахраменко Е.С., Троицкий А.В. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2014. – Т. 158. – № 10. – С. 503–506.
6. Huang H., Pierstorff E., Osawa E., Ho D. // Nano Lett. – 2007. – Vol. 7. – P. 3305–3314.
7. Mochalin V., Shenderova O., Ho D., Gogotsi Yu. // Nature Nanotechnology. – 2012. – № 7. – P. 11–23.
8. Kruger A // Angew. Chem. Int. – 2006. – Vol. 45. – P. 6426–6427.
9. Schrand A., Huang H., Carlson C., Schlager J., Osawa E., Hussain S., Dai L. // J. Phys. Chem. B. – 2007. – Vol. 111. – № 1. – P. 2–7.
10. Thomas V., Halloran B., Ambalavanan N., Catledge S., Vohra Y. // Acta Biomater. – 2012. – Vol. 8. – № 5. – P. 1939–1947.

### References

1. Bgatova N.P., Meshalkin Yu.P., Izaak T.I., Shedina V.V., Korobchevskaya K.Yu., Pozhidaeva A.A., Kaledin V.I., Borodin Yu. I. // *Byull. SO RAMN*, 2008, T. 133, no. 5, pp. 18–25.
2. Dolmatov V.Yu. // *Uspekhi khimi*, 2011, T. 70, no. 7, pp. 687–693.
3. Dolmatov V.Yu., Kostrova L.N. // *Sverkhтвердые материалы*, 2000, no.3, pp. 82–85.
4. Onischenko G.G., Archakov A.I., Bessonov V.V., Bokitko B.G., Gintsburg A.L., Gmoshinskiy I.V., Grigorev A.I., Izmerov N.F., Kirpichnikov M.P., Naroditskiy B.S., Pokrovskiy V.I., Potapov A.I., Rakhmanin Yu.A., Tutelyan V.A., Khotimchenko S.A., Shaytan K.V., Shevelova S.A. // *Gigiena i sanitariya*, 2007, no. 6, pp. 3.
5. Skurupy V.A., Arkhipov S.A., Neshchadim D.V., Akhramenko E.S., Troitskiy A.V. // *Byull. Eksperim. Biol. Med.*, 2014, T. 158, no. 10, pp. 503–506.
6. Huang H., Pierstorff E., Osawa E., Ho D. // *Nano Lett*, 2007, Vol. 7, pp. 3305–3314.
7. Mochalin V., Shenderova O., Ho D., Gogotsi Yu. // *Nature Nanotechnology*, 2012, no. 7, pp. 11–23.
8. Kruger A // *Angew. Chem. Int.*, 2006, Vol. 45, pp. 6426–6427.
9. Schrand A., Huang H., Carlson C., Schlager J., Osawa E., Hussain S., Dai L. // *J. Phys. Chem. B.*, 2007, Vol. 111, no. 1, pp. 2–7.
10. Thomas V., Halloran B., Ambalavanan N., Catledge S., Vohra Y. // *Acta Biomater.*, 2012, Vol. 8, no. 5, pp. 1939–1947.

### Рецензенты:

Усынин И.Ф., д.б.н., зав. лабораторией молекулярной биологии клетки, ФГБУ «Научно-исследовательский институт биохимии», г. Новосибирск;

Бгатова Н.П., д.б.н., профессор, зав. лабораторией ультраструктурных исследований, ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 06.03.2015.