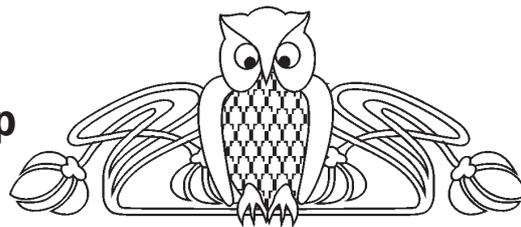




УДК 53.06:615.4:615.9

Токсичность апконверсионных наночастиц. Обзор

И. Ю. Янина, В. И. Кочубей



Янина Ирина Юрьевна, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры оптики и биофотоники, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского; старший научный сотрудник междисциплинарной лаборатории биофотоники, Томский национальный исследовательский государственный университет, irina-yanina@yandex.ru

Кочубей Вячеслав Иванович, доктор физико-математических наук, профессор кафедры оптики и биофотоники, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского; ведущий научный сотрудник междисциплинарной лаборатории биофотоники, Томский национальный исследовательский государственный университет, saratov_gu@mail.ru

Приведен обзор результатов исследований по выявлению токсичности различных типов апконверсионных наночастиц. Апконверсионные наночастицы являются перспективными для визуализации структуры биологических тканей и органов в люминесцентном свете, а также для использования при диагностике заболеваний и фотоиндуцированной терапии. Рассмотрены наночастицы с дополнительными оболочками или функционализированные при помощи покрытия поверхности адресными или фотоактивными молекулами, позволяющими создание частиц с несколькими модальностями. Отдельно рассмотрена фототоксичность таких частиц. При использовании наночастиц для терапии или диагностики состояния живых объектов вопрос токсичности является актуальным. Токсичное воздействие апконверсионных наночастиц на организм зависит от их концентрации при введении, а также от общего количества наночастиц, соотношенного с весом организма. Из рассмотренных концентрационных зависимостей на основе результатов гистологических и биохимических исследований показано, что у таких частиц, как правило, не наблюдалось заметной токсичности и предельно допустимой концентрацией частиц можно считать 2 мг/мл.

Ключевые слова: токсичность, апконверсионные частицы, концентрация, доза.

Поступила в редакцию: 27.08.2020 / Принята: 15.09.2020 / Опубликовано: 30.11.2020

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0)

DOI: <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2020-20-4-268-277>

Введение

В последние десятилетия активно развиваются методы исследования процессов, протекающих на клеточном и молекулярном уровнях. Одним из многообещающих методов в данном направлении является использование люминесцентной

визуализации, позволяющей неинвазивно определять структуру ткани, обнаруживать заданные биологические молекулы или регистрировать происходящие события. В самом методе, как ясно из названия, используются интенсивно люминесцирующие вещества. Немаловажными аспектами также являются возможность их модификации для увеличения биосовместимости и/или придания свойства адресной доставки к нужному объекту, а также низкая токсичность. Помимо этого, желательно, чтобы данные соединения люминесцировали в диапазоне 650–1450 нм, т. е. в красной и ближней инфракрасной областях спектра, так как излучение данного диапазона незначительно влияет на живые организмы и мало поглощается тканями. Благодаря малому поглощению фотоны возбуждающего света могут проникать глубоко в ткани. Поскольку автофлуоресценция живой ткани в основном находится в видимой области, визуализация в ИК области также обеспечивает преимущество в чувствительности обнаружения вследствие улучшения отношения сигнал/шум. Дополнительным преимуществом визуализации в ИК области является ограниченное рассеяние фотонов в биоткани по сравнению с фотонами видимой области, что приводит к улучшению разрешения изображения. Кроме того, на характеристики люминесценции люминофоров может влиять их окружение, благодаря чему они могут служить в качестве биосенсоров различных внешних факторов, таких как температура (внутриклеточные люминесцентные термометры), кислород (измерение содержания кислорода внутри живых систем), наличие в растворе (или в живой системе) определенных молекул (белков, аминокислот, антибиотиков, молекул ДНК и др.) или ионов (био- и иммуносенсоры). Отдельно стоит выделить люминофоры, которые способны передавать энергию возбужденного состояния молекулярному триплетному кислороду ($^3\text{O}_2$), переводя его в возбужденное синглетное состояние ($^1\text{O}_2$). Синглетный кислород имеет высокую химическую активность и вследствие этого, в случае его генерации внутри клеток, способен разрушать клеточные структуры, приводя к клеточной гибели. На этом основан один



из многообещающих методов терапии раковых заболеваний – фотодинамическая терапия. Таким образом, люминесцентные соединения имеют многочисленные применения в областях биологии и медицины. Это обуславливает активный рост публикаций по разработке люминесцентных соединений для биологической визуализации, диагностики заболеваний и терапии в последнее время.

Одним из таких люминофоров являются апконверсионные наночастицы (АКНЧ), излучение которых происходит вследствие кооперативных процессов возбуждения люминесценции. В результате того, что в процессе возбуждения принимают участие, как минимум, два фотона, люминесценция возбуждается в ИК области спектра, а длина волны люминесценции находится в более коротковолновой области, т. е. люминесценция характеризуется как антистоксовая. В результате АКНЧ не только обладают всеми положительными свойствами, описанными выше, но и имеют дополнительное преимущество: люминесценция биологических тканей, как правило, лежит в более длинноволновой области относительно длины волны возбуждения, соответственно, при возбуждении апконверсионной люминесценции (АКЛ) фоновая собственная люминесценция биотканей исчезающе мала.

1. Токсичность различных типов апконверсионных частиц

Токсичность соединений играет решающую роль при их применении в фотодинамической терапии и других биологических приложениях и является первичным критерием их отбора. В зависимости от целей разрабатываются частицы с различными типами покрытий или комплексов. Существует некоторое количество обзоров по токсичности АКНЧ [1–3], однако приводимые в статьях данные нередко противоречивы, в основном при анализе предельно допустимой концентрации наночастиц.

Тянь с соавторами [4] вводили внутривенно мышам 1200 мг/кг апконверсионных нанокапсул в течение 60 дней. При этих условиях воздействия не наблюдалось заметной токсичности, о чем свидетельствуют результаты по определению массы тела, гистологические и гематологические анализы, а также биохимические исследования крови. В то же время Янгом с соавторами [5] было показано, что при дозе 28 мг/кг АКНЧ вызывают временное повреждение легких и печени мыши.

Изучение биосовместимости наночастиц, поверхность которых покрыта слоем SiO_2 , показало, что они проявляют низкую темновую цитотоксичность, способны проникать в клетку и находиться в ней достаточно долгое время. Так, при внутривенном введении лабораторным крысам частиц $\text{NaYF}_4:25\%\text{Yb}^{3+}, 0.3\%\text{Tm}^{3+}$, покрытых SiO_2 , в дозах 10 мг/кг состояние здоровья и поведение всех животных оставались в норме на протяжении всего исследования (7 дней) [6, 7]. Недавно было показано [8], что при пероральном или внутривенном введении $\text{NaYF}_4:\text{Yb}/\text{Er}@\text{SiO}_2$ наночастиц они не проявляют явной токсичности у мышей даже при высокой дозе 100 мг/кг массы тела. Показано, что наночастицы в основном накапливаются в костях, желудке и кишечнике при пероральном введении, в то время как эти же наночастицы при внутривенном введении в основном накапливаются в печени и селезенке.

Группа Zhang сообщила, что наночастицы NaYF_4 , покрытые SiO_2 , в основном выводятся из организма мышей к 7-му дню после инъекции в дозе 10 мг/кг [9].

Обзор по свойствам функционализированных АКНЧ и их токсичности приведен в работах [10–12].

При применении полиэтиленimina (ПЭИ) в качестве покрытия АКНЧ $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$ при внутривенном введении лабораторным крысам, при концентрациях 1.5, 10, 15 и 25 мкг/мл и дозах 10 мг/кг не обнаружено токсического эффекта для клеток/мышы [13]. Авторами работ [14, 15] проведено исследование ПЭИ модифицированных $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}$ наночастиц при различных методах введения мышам: внутривенное, внутрибрюшинное и внутрижелудочное (в дозах 10 мг/кг). При внутрибрюшинном введении ПЭИ@АКНЧ обнаруживали очевидное накопление в селезенке в течение 30 дней. Для сравнения: при внутрижелудочном введении ПЭИ@АКНЧ накопление изменилось и уменьшилось со временем в различных тканях тела, частицы были обнаружены в основном в подвздошной кишке и слепой кишке, в то время как в других органах содержание было довольно низким. Для внутривенного введения АКНЧ демонстрировали выведение из организма в течение 30 дней и постепенное уменьшение накопления в селезенке.

В работе [16] помимо ПЭИ было изучено влияние на цитотоксичность и клеточное проникновение покрытия частиц $\text{NaYF}_4:\text{Yb}/\text{Er}$ и другими полимерами, такими как поливинилпирроли-



доном (ПВП) и полиакриловой кислотой (ПАК). Представленные полимеры несут различный заряд, ПВП – нейтральный, ПЭИ – положительный, ПАК – отрицательный и, таким образом, можно сказать, что данная работа направлена на изучение влияния поверхностного заряда частиц на их биосовместимость. $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er}$ -ПВП были получены сольвотермальным синтезом. $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er}$ -ПЭИ и $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er}$ -ПАК были получены путем замены ПВП посредством взаимодействия $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er}$ -ПВП с ПЭИ и ПАК соответственно в растворе при нагревании. Изучение цитотоксичности данных соединений на клеточных линиях HeLa и U87MG (клетки глиобластомы человека) показало, что самым нетоксичным материалом является отрицательно заряженный $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er}$ -ПАК. В то же время изучение клеточного проникновения с помощью конфокальной микроспектроскопии комбинационного рассеяния при возбуждении лазером с длиной волны 980 нм на тех же клеточных линиях выявило, что в обоих случаях частицы $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er}$ -ПЭИ показали значительно более высокую степень проникновения – $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er}$ -ПЭИ \gg $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er}$ -ПВП $>$ $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er}$ -ПАК. Данную особенность можно объяснить отрицательным зарядом клеточной мембраны, имеющую большее сродство к положительно заряженным частицам $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er}$ -ПЭИ. Для $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er}$ -ПЭИ, имеющего наибольшую проникающую способность, авторами был изучен механизм клеточного проникновения и показано, что частицы проникают внутрь клеток посредством клатрин-зависимого эндоцитоза.

При введении внутривенно мышам функционализированных частиц $\text{NaYF}_4:20\%\text{Yb}^{3+}, 1\%\text{Tm}^{3+}$ -ПАК в дозе 15 мг/кг не было обнаружено токсического воздействия на клетки/мышей, наблюдалась небольшая гиперплазия в периартериолярной лимфоидной оболочке белой пульпы [17]. Помимо этого было продемонстрировано отсутствие существенной токсичности в течение 115 дней [18].

В работе [19] мышам внутривенно вводили 200 мкл АКНЧ $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$, покрытых полиэтиленгликолем (ПЭГ) или функционализированных ПАК с концентрацией 2 мг/мл (доза 20 мг/кг), и анализировали состояние мышей в различные моменты времени после инъекции (3, 7, 20, 40 и 90 дней, по пять мышей в каждый момент времени). Никакого заметного токсического побочного эффекта для лабораторных животных не было замечено.

АКНЧ $\beta\text{-NaYF}_4:20\%\text{Yb}^{3+}, 2\%\text{Tm}^{3+}$, покрытые октиламино-ПАК или 1,2-дистеариол-sn-глицеро-3-фосфоэтанол-амин-ПЭГ, при внутривенном введении в полую вену, объема 200 мл, концентрации 2 мг/мл, в дозе 20 мг/кг, не приводят к очевидному гистологическому повреждению или поражению органов: биохимические, гематологические и гистологические исследования в норме при дозе 20 мг/кг. АКНЧ могут быть частично разложены или повреждены внутри клеток макрофагов без значительного высвобождения [19].

2. Токсичность апконверсионных частиц с несколькими модальностями

При инъекции в вену взвеси частиц $\text{NaGdF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Er}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$, покрытых олеиновой кислотой, окисленной до азелаиновой кислоты, объемом 150 мл, при концентрации 1 мг/мл показана их высокая релаксивность: $5.60 \text{ c}^{-1}\text{mM}^{-1}$. НЧ были успешно применены в качестве контрастных веществ для магнитно-резонансной томографии (МРТ) *in vivo* [20]. Авторами [21] показано, что ^{18}F -меченные NaYF_4 наночастицы, допированные $\text{Gd}^{3+}/\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$, одновременно обладают радиоактивными, магнитными и апконверсионными люминесцентными свойствами.

Авторами работы [22] был исследован материал, выступающий в роли перспективного три-модального агента для биовизуализации *in vitro* и *in vivo* (АКЛ визуализация, магнитно-резонансный (МР)-контраст и компьютерная томография). Наночастицы $\text{NaLuF}_4:\text{Yb/Tm}$ были покрыты тонким слоем диоксида кремния. Покрытие проводили методом обратной микроэмульсии. Для придания НЧ свойства МР-контрастности авторы проводили модификацию поверхности SiO_2 диангидридом диэтилен-триаминпентауксусной кислоты (ДТПА) с последующим взаимодействием с GdCl_3 , что приводило к образованию хелатных комплексов GdДТПА , ковалентно связанных с поверхностью диоксида кремния. С полученными материалами были проведены подробные исследования биологических свойств на здоровой (LO2 – клетки печени человека) и раковой (HeLa) клеточных культурах. Изучение цитотоксичности показало, что наночастицы практически не влияют на жизнедеятельность клеток вплоть до концентрации 500 мкг/мл. Методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии ($\lambda_{\text{возб}} = 980 \text{ нм}$) было показано, что частицы проникают в оба типа клеток и механизмом проникновения является эндоцитоз. Заключительной



стадией работы были исследования на мышах. Изучение острой и хронической токсичности материалов на мышах показало практически полное отсутствие влияния препарата на морфологию тканей внутренних органов (низкая токсичность). Авторами была продемонстрирована возможность применения материалов в качестве тримодальных агентов для *in vivo* визуализации. Было показано, что при внутривенной инъекции имеется возможность визуализации внутренних органов такими методами, как *in vivo* АКЛ визуализация, МР и компьютерная томография с получением изображений высокого качества.

Авторы работы [23] продемонстрировали возможность использования трех основных свойств АКНЧ, интересных для биомедицинских применений: АКЛ, МР-контрастирование и высокая рентгеновская контрастность. Наночастицы были получены следующим образом: соли LnCl_3 растворяли в воде с добавлением мочевины, после чего нагревали при 90°C с получением $\text{Lu}(\text{OH})\text{CO}_3:\text{Gd}/\text{Yb}/\text{Er}$. Затем образец подвергали кальцинированию при 900°C с образованием наночастиц $\text{Lu}_2\text{O}_3:\text{Gd}/\text{Yb}/\text{Er}$. Заключительной стадией было покрытие их поверхности полимером. Для этого $\text{Lu}_2\text{O}_3:\text{Gd}/\text{Yb}/\text{Er}$ смешивали с ПЭГ, содержащим алкоксисилановую группу, и подвергали ультразвуковой обработке. Изучение цитотоксичности образцов на клетках линии MCF-7 показало, что они не проявляют заметного эффекта на пролиферацию клеток вплоть до концентрации 10 мкг/мл при инкубации в течение 24 и 48 часов. Далее авторами было проведено подробное изучение биосовместимости образцов при внутривенном введении и использовании *in vivo* АКЛ визуализации, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и рентгеновской компьютерной томографии. Было показано, что во всех случаях после введения образца при АКЛ визуализации и МРТ наблюдаются хорошо детектируемые сигналы. Было показано, что частицы являются перспективными агентами для рентгеновской компьютерной томографии, давая прекрасную картину контрастирования *in vivo*, причем эффективность контраста намного превосходит коммерческий препарат Йобитридол. Помимо этого, было проведено подробное исследование биораспределения частиц, механизма их выведения, гистологические исследования внутренних органов, а также острой и хронической токсичности после внутривенной инъекции на мышинной модели. Результаты экспериментов показали, что в целом вещество проявляет низкие показатели

токсичности, выводится из организма через печень и почки и не оказывает значительного влияния на внутренние органы. Практически полное выведение препарата из организма наблюдается через месяц после введения.

Согласно результатам авторов работы [24] хромофор-наноконъюгаты АКНЧ $\text{NaYF}_4:20\%\text{Yb}/2\text{ mol}\%\text{Tm}@/\text{NaYF}_4 + \text{Cy7}$ могут быть использованы для выявления парацетамол-индуцированной гепатотоксичности посредством внутривенной или внутривентриальной инъекции мышам (в дозе 100 мг/кг).

В работе [25] выращенные ростки фасоли с АКНЧ NaYF_4 , допированные 20 mol% Yb^{3+} , 1.6 mol% Er^{3+} , and 0.4 mol% Tm^{3+} , покрытые лимонной кислотой, в общей дозе 5 мг/мл (0.4 мл) вливали в желудок мышей. Было показано, что отличия в гистологии органов исследовательской группы мышей и контрольной нет.

Авторами [26] применены *in vivo* синтезированные комплексы анти- рецептора эпителиального фактора роста (РЭФР)-ПЭГ- TiO_2 -АКНЧ (системное введение). Серьезных подострых или долгосрочных токсических эффектов с точки зрения биохимических, гематологических или гистопатологических изменений в крови мышей при внутривенном введении в дозе 50 мг/кг в течение 120 дней не выявлено.

В работе [27] авторы показали возможность визуализации опухолей путем подкожного введения мышам функционализированных АКНЧ $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$, покрытых 3-меркаптопропионовой кислотой, 6-аминокапроновой кислотой и поли (этиленгликоль) метилом.

Авторами работы [28] показано, что при продолжительных исследованиях токсичности *in vivo* на мышах, которым внутривенно вводили 10 мг/кг $\text{BaGdF}_5:\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ с доксорубицином, они выживали в течение 40 дней без каких-либо явных неблагоприятных последствий для здоровья.

Пенг с соавторами [29] приводит результаты, исходя из которых можно сделать вывод об отсутствии *in vivo* токсичности покрытых этилендиаминтетраметилфосфоновой кислотой АКНЧ в дозе 100 мг / кг, что подтверждает их безопасность в качестве агента для визуализации общей крови.

В работе [30] сообщается о комбинированной терапии с использованием АКНЧ в сочетании с двумя терапевтическими агентами: бета-излучающим радионуклидом иттрия-90 (^{90}Y), фракционно замещающим иттрий в АКНЧ,



и фрагментом экзотоксина А. Синергетический эффект от данного типа частиц заметно выше (в 2200 раз) по сравнению с применением только одного из агентов. Частицы вводились мышам внутриопухолево в дозах 10 и 15 мкг/г. Показано статистически значимое уменьшение объема опухолевого узла по сравнению с контрольной группой.

При *in vivo* внутривенном введении мышам 100 мкл комплексов $\text{CaCO}_3@NaLuF_4:Yb^{3+}, Tm^{3+}$ патологических изменений в органах не обнаружено [31]. Кроме того, не было никаких явных признаков структурных изменений, воспаления, разрушения или эрозии в тканях по сравнению с контрольной тканью. В почках произошли некоторые изменения, которые могут быть связаны с большей агрегацией наночастиц.

3. Фототоксичность апконверсионных частиц

АКНЧ УФ-фототоксичность была продемонстрирована в работе [32]. *In vivo* фотодинамическое воздействие излучения ближней ИК области на опухоли проводили на инокулированной модели эпидермоида Льюиса карциномы легкого (рак легкого Льюиса). Лабораторные животные (мыши), которых облучали лазерным излучением (975 нм, длительность импульса 50 мс, частота следования 8 Гц, доза 1200 Дж/см²) без введения АКНЧ, использовались в качестве контрольной группы. Животным вводили интатуморально $\beta\text{-NaYF}_4:Yb^{3+}, Tm^{3+}/NaYF_4$ наночастицы. Гистологический анализ опухолевой ткани на 2-й день после введения люминесцирующих в УФ области АКНЧ и их облучения показали выраженные кровоизлияния, в то время как использование контрольных АКНЧ и не излучающих в УФ области не показывают никаких отклонений от нормы.

В работе [33] частицы $\text{Ca}_{0,2}\text{Zn}_{0,9}\text{Mg}_{0,9}\text{-Si}_2\text{O}_6$, допированные редкоземельными катионами (Eu^{3+} , Dy^{3+} , Mn^{3+}) и покрытые ПЭГ, при концентрации 1 мг/мл возбуждались в течение 5 мин УФ светом (254 нм), затем 100 мл коллоидного раствора (1 мг устойчивые люминесцентные наночастицы, ресуспендировали в 1 мл стерильного 150 мМ NaCl). Обнаружено, что распределение частиц в ткани сильно зависит от покрытия поверхности, а также диаметра сердцевинки частиц: количество частиц в крови было значительно для мелких (до 80 нм) и частиц-звезд. Напротив, использование поверхностного ПЭГ с молекулярной массой в диапазоне от 5 до 20 кДа оказало лишь незначительное влияние на биораспределение *in vivo* наночастиц с силикатным покрытием.

Авторами [34] была продемонстрирована высокая фототоксичность частиц в опухоли. В ткани, окружающие опухоль, вводили 50 мкл буферного раствора, содержащего 500 мкМ мононуклеотид флавина (Pharmstandart®) и 25 мкг АКНЧ $\beta\text{-NaYF}_4:Yb:Tm/NaYF_4$ (МНФ + АКНЧ), и инкубировали их в течение 1.5 ч с последующим облучением 975 нм, доза 900 Дж/см² (средняя интенсивность была ограничена 1,5 Вт/см² для предотвращения перегрева ткани). В качестве контроля использовали лабораторных животных, которым внутривенно вводили МНФ + АКНЧ без последующего лазерного воздействия. *In vivo* показана ИК-индуцированная эффективность фотодинамической терапии, выявленная путем измерения изменений объемов опухоли в течение 50 дней. Контрольная группа характеризовалась наличием здоровых клеток без каких-либо патологических изменений. Однако опухоли после МНФ + АКНЧ инъекций с последующим облучением на 975 нм показали резкое снижение плотности ядросодержащих клеток. Кроме того, часть области опухоли была заполнена эозинофильным материалом или пустыми пространствами, лишенными каких-либо клеток. ФДТ вызвала разрыв кровеносных сосудов с обширными кровоизлияниями в пространство опухоли.

В работе [35] исследовались АКНЧ, одновременно нагруженные хлорином е6 (Ce6), фотосенсибилизатором и имиквимодом (R837), агонистом толл-подобного рецептора-7. Полученные многозадачные наночастицы АКНЧ-Ce6-R837 при облучении в БИК области спектра с большой глубиной проникновения в ткани позволили эффективно фотодинамически разрушать опухоли и генерировать область ассоциированных с опухолью антигенов, которые в присутствии R837-содержащих наночастиц как адъювант способны стимулировать сильные противоопухолевые иммунные реакции.

Авторами работы [36] показана возможность применения АКНЧ $\text{NaYF}_4:Yb^{3+}, Er^{3+}$ с α -циклодекстрином для фотоакустической визуализации на мышах.

Группой [37] была разработана нацеленная на ядро биофотонная система на основе фото-/ радиосенсибилизаторов, ковалентно загруженных АКНЧ. Эти нацеливающиеся на ядро биофотонные агенты могут не только генерировать большое количество множественных цитотоксических активных форм кислорода в ядре, полностью используя БИК / рентгеновское облу-



чение, но также производить значительно усиленные внутриядерные синергетические радио- / фотодинамические терапевтические эффекты под действием магнитного поля / при помощи люминесцентной бимодальной визуализации. Это может помочь достичь оптимальной эффективности при лечении радиоустойчивых опухолей.

В работе [38] показано, что для достижения фототаргетинга адресный агент (то есть фолиевая кислота) был использован в качестве фотореагирующей молекулы. Для химиотерапевтического эффекта противоопухолевый препарат доксорубин тиолируется на поверхности АКНЧ, образуя дисульфидную связь, которая может расщепляться лизосомальными ферментами внутри клеток.

Заключение

Приведен обзор результатов исследований по выявлению токсичности различных типов апконверсионных наночастиц с разными покрытиями для функционализации частиц с несколькими модальностями, а также их фототоксичности. Апконверсионные частицы являются перспективными для биологической визуализации, диагностики заболеваний и терапии. Показано, что в основном у данных частиц не наблюдалось заметной токсичности, о чем свидетельствуют результаты гистологических и биохимических исследований. Исходя из анализа большинства публикаций можно сделать вывод, что предельно допустимой концентрацией частиц можно считать 2 мг/мл.

Благодарности

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-12-00118).

Список литературы

1. Li J., Chang X., Chen X., Gu Z., Zhao F., Chai Z., Zhao Y. Toxicity of inorganic nanomaterials in biomedical imaging // *Biotechnol. Adv.* 2014. Vol. 32, № 4. P. 727–743.
2. Ahmad M. Z., Abdel-Wahab B. A., Alam A., Zafar S., Ahmad J., Ahmad F. J., Midoux P., Pichon C., Akhter S. Toxicity of Inorganic Nanoparticles Used in Targeted Drug Delivery and Other Biomedical Application : An Updated Account on Concern of Biomedical Nanotoxicology // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2016. Vol. 16, № 8. P. 7873–7897.
3. Gnach A., Lipinski T., Bednarkiewicz A., Rybka J., Capobianco J. A. Upconverting nanoparticles : assessing the toxicity // *Chem. Soc. Rev.* 2015. Vol. 44, № 6. P. 1561–1584.
4. Tian B., Wang Q., Su Q., Feng W., Li F. In vivo biodistribution and toxicity assessment of triplet-triplet annihilation-based upconversion nanocapsules // *Biomaterials.* 2017. Vol. 112. P. 10–19.
5. Yang R., Cai L., Zheng A., Guan J. Inhalation of up-conversion nanoparticles does transient damage to the mouse liver and lung // *Chinese J. Tissue Eng. Res.* 2016. Vol. 20, № 52. P. 7865–7871.
6. Abdul Jalil R., Zhang Y. Biocompatibility of silica coated NaYF₄ upconversion fluorescent nanocrystals // *Biomaterials.* 2008. Vol. 29. P. 4122–4128.
7. Wang F., Banerjee D., Liu Y., Chen X., Liu X. Upconversion nanoparticles in biological labeling, imaging, and therapy // *Analyst.* 2010. Vol. 135, № 8. P. 1839–1854.
8. Zhou M., Ge X., Ke D.-M., Tang H., Zhang J.-Z., Calvarresi M., Gao B., Sun L., Su Q., Wang H. The Bioavailability, Biodistribution, and Toxic Effects of Silica-Coated Upconversion Nanoparticles *in vivo* // *Front. Chem.* 2019. Vol. 7. P. 218.
9. Rufaihah A. J., Zhang Y. Biocompatibility of silica coated NaYF₄ upconversion fluorescent nanocrystals // *Biomaterials.* 2008. Vol. 29, № 30. P. 4122e8.
10. Chen F., Bu W., Cai W., Shi J. Functionalized Upconversion Nanoparticles : Versatile Nanoplatfoms for Translational Research // *Curr. Mol. Med.* 2013. Vol. 13, № 10. P. 1613–1632.
11. Yu Z., Xia Y., Xing J., Li Z., Zhen J., Jin Y., Tian Y., Liu C., Jiang Z., Li J., Wu A. Y₁-receptor–ligand-functionalized ultrasmall upconversion nanoparticles for tumor-targeted trimodality imaging and photodynamic therapy with low toxicity // *Nanoscale.* 2018. Vol. 10, № 36. P. 17038–17052.
12. Sun L., Wei Z., Chen H., Liu J., Guo J., Cao M., Wen T., Shi L. Folic acid-functionalized up-conversion nanoparticles : toxicity studies in vivo and in vitro and targeted imaging applications // *Nanoscale.* 2014. Vol. 6. P. 8878–8883.
13. Chatterjee D. K., Rufaihah A. J., Zhang Y. Upconversion fluorescence imaging of cells and small animals using lanthanide doped nanocrystals // *Biomaterials.* 2008. Vol. 29. P. 937–943.
14. Yu J., Yin W., Peng T., Chang Y., Zu Y., Li J., He X., Ma X., Gu Z., Zhao Y. Biodistribution, Excretion, and Toxicity of Polyethyleneimine Modified NaYF₄:Yb,Er Upconversion Nanoparticles in Mice via Different Administration Routes // *Nanoscale.* 2017. Vol. 9, № 13. P. 4497–4507.
15. Long N., Wong W.-T. *The Chemistry of Molecular Imaging*, John Wiley & Sons, 2014. 408 p. URL: <https://avidreaders.ru/book/the-chemistry-of-molecular-imaging.html>
16. Jin J. F., Gu Y. J., Man C. W. Y., Cheng J. P., Xu Z. H., Zhang Y., Wang H. S., Lee V. H. Y., Cheng S. H., Wong W. T. Polymer-coated NaYF₄:Yb³⁺, Er³⁺ up-conversion nanoparticles for charge-dependent cellular imaging // *ACS Nano.* 2011. Vol. 5, № 10. P. 7838–7847.



17. Xiong L., Yang T., Yang Y., Xu C., Li F. Long-term *in vivo* biodistribution imaging and toxicity of polyacrylic acid-coated upconversion nanophosphors // *Biomaterials*. 2010. Vol. 31. P. 7078–7085.
18. Sun X., Shi J., Fu X., Yang Y., Zhang H. Long-term *in vivo* biodistribution and toxicity study of functionalized near-infrared persistent luminescence nanoparticles // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. P. 10595.
19. Cheng L., Yang K., Shao M., Lu X., Liu Z. *In vivo* pharmacokinetics, long-term biodistribution and toxicology study of functionalized upconversion nanoparticles in mice // *Nanomedicine (London)*. 2011. Vol. 6, № 8. P. 1327–1340.
20. Zhou J., Sun Y., Du X., Xiong L., Hu H., Li F. Dual-modality *in vivo* imaging using rare-earth nanocrystals with near-infrared to near-infrared (NIR-to-NIR) upconversion luminescence and magnetic resonance properties // *Biomaterials*. 2010. Vol. 31. P. 3287–3295.
21. Zhou J., Yu M., Sun Y., Zhang X., Zhu X., Wu Z., Wu D., Li F. Fluorine-18-labeled $Gd^{3+}/Yb^{3+}/Er^{3+}$ co-doped $NaYF_4$ nanophosphors for multimodality PET/MR/UCL imaging // *Biomaterials*. 2011. Vol. 32. P. 1148–1156.
22. Xia A., Chen M., Gao Y., Wu D. M., Feng W., Li F. Y. Gd^{3+} complex-modified $NaLuF_4$ -based upconversion nanophosphors for trimodality imaging of NIR-to-NIR upconversion luminescence, X-ray computed tomography and magnetic resonance // *Biomaterials*. 2012. Vol. 33, № 21. P. 5394–5405.
23. Liu Z., Dong K., Liu J. H., Han X. L., Ren J. S., Qu X. G. Anti-biofouling polymer-decorated lutetium-based nanoparticulate contrast agents for *in vivo* high-resolution trimodal imaging // *Small*. 2014. Vol. 10, № 12. P. 2429–2438.
24. Peng J., Samanta A., Zeng X., Han S., Wang L., Su D., Loong D. T., Kang N. Y., Park S. J., All A. H., Jiang W., Yuan L., Liu X., Chang Y. T. Real-Time *In Vivo* Hepatotoxicity Monitoring through Chromophore-Conjugated Photon-Upconverting Nanoprobes // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2017. Vol. 56, № 15. P. 4165–4169.
25. Peng J., Sun Y., Liu Q., Yang Y., Zhou J., Feng W., Zhang X., Li F. Upconversion nanoparticles dramatically promote plant growth without toxicity // *Nano Res.* 2012. Vol. 5. P. 770–782.
26. Lucky S. S., Idris N. M., Huang K., Kim J., Li Z., Thong P. S. P., Xu R., Soo K. C., Zhang Y. *In vivo* Biocompatibility, Biodistribution and Therapeutic Efficiency of Titania Coated Upconversion Nanoparticles for Photodynamic Therapy of Solid Oral Cancers // *Theranostics*. 2016. Vol. 6, № 11. P. 1844–1865.
27. Wang Z.-L., Hao J., Chan H. L. W., Law G.-L., Wong W.-T., Wong K.-L., Murphy M. B., Su T., Zhang Z. H., Zeng S. Q. Simultaneous synthesis and functionalization of water-soluble up-conversion nanoparticles for *in-vitro* cell and nude mouse imaging // *Nanoscale*. 2011. Vol. 3, № 5. P. 2175–2181.
28. Yang D., Dai Y., Liu J., Zhou Y., Chen Y., Li C., Ma P., Lin J. Ultra-small $BaGdF_5$ -based upconversion nanoparticles as drug carriers and multimodal imaging probes // *Biomaterials*. 2014. Vol. 35, № 6. P. 2011–2023.
29. Peng J., Sun Y., Zhao L., Wu Y., Feng W., Gao Y., Li F. Polyphosphoric acid capping radioactive/upconverting $NaLuF_4:Yb,Tm,^{153}Sm$ nanoparticles for blood pool imaging *in vivo* // *Biomaterials*. 2013. Vol. 34, № 37. P. 9535–9544.
30. Guryev E. L., Volodina N. O., Shilyagina N. Y., Gudkov S. V., Balalaeva I. V., Volovetskiy A. B., Lyubeshkin A. V., Sen' A. V., Ermilov S. A., Vodeneev V. A., Petrov R. V., Zvyagin A. V., Alferov Z. I., Deyev S. M. Radioactive (90Y) upconversion nanoparticles conjugated with recombinant targeted toxin for synergistic nanotheranostics of cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2018. Vol. 115, № 39. P. 9690–9695.
31. Asadi M., Ghahari M., Hassanzadeh-Tabrizi S. A., Masoud Arabi A., Nasiri R. Studying the toxicity effects of coated and uncoated $NaLuF_4: Yb^{3+}, Tm^{3+}$ upconversion nanoparticles on blood factors and histopathology for Balb/C mice's tissue // *Mater. Res. Express*. 2020. Vol. 6. P. 125421.
32. Mironova K. E., Khochenkov D. A., Generalova A. N., Rocheva V. V., Sholina N. V., Nechaev A. V., Semchishen V. A., Deyev S. M., Zvyagin A. V., Khaydukov E. V. Ultraviolet phototoxicity of upconversion nanoparticles illuminated with near-infrared light // *Nanoscale*. 2017. Vol. 9, № 39. P. 14921–14928.
33. Maldiney T., Richard C., Seguin J., Wattier N., Bessodes M., Scherman D. Effect of core diameter, surface coating, and PEG chain length on the biodistribution of persistent luminescence nanoparticles in mice // *ACS Nano*. 2011. Vol. 5. P. 854–862.
34. Khaydukov E. V., Mironova K. E., Semchishen V. A., Generalova A. N., Nechaev A. V., Khochenkov D. A., Stepanova E. V., Lebedev O. I., Zvyagin A. V., Deyev S. M., Panchenko V. Y. Riboflavin photoactivation by upconversion nanoparticles for cancer treatment // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 35103.
35. Xu J., Xu L., Wang C., Yang R., Zhuang Q., Han X., Dong Z., Zhu W., Peng R., Liu Z. Near-Infrared-Triggered Photodynamic Therapy with Multitasking Upconversion Nanoparticles in Combination with Checkpoint Blockade for Immunotherapy of Colorectal Cancer // *ACS Nano*. 2017. Vol. 11, № 5. P. 4463–4474.
36. Maji S. K., Sreejith S., Joseph J., Lin M., He T., Tong Y., Sun H., Yu S. W., Zhao Y. Upconversion Nanoparticles as a Contrast Agent for Photoacoustic Imaging in Live Mice // *Adv. Mater.* 2014. Vol. 26, № 32. P. 5633–5638.
37. Fan W., Shen B., Bu W., Zheng X., He Q., Cui Z., Ni D., Zhao K., Zhang S., Shi J. Intranuclear biophotonics by smart design of nuclear-targeting photo-/radio-sensitizers co-loaded upconversion nanoparticles // *Biomaterials*. 2015. Vol. 69. P. 89–98.
38. Chien Y.-H., Chou Y.-L., Wang S.-W., Hun S.-T., Liao M.-C., Chao Y.-J., Su C.-H., Yeh C.-S. Near-Infrared Light Photocontrolled Targeting, Bioimaging, and Chemotherapy with Caged Upconversion Nanoparticles *in Vitro* and *in Vivo* // *ACS Nano*. 2013. Vol. 7, № 10. P. 8516–8528.



Образец для цитирования:

Янина И. Ю., Кочубей В. И. Токсичность апконверсионных наночастиц. Обзор // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика. 2020. Т. 20, вып. 4. С. 268–277. DOI: <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2020-20-4-268-277>

Toxicity of Upconversion Nanoparticles. Overview

I. Yu. Yanina, V. I. Kochubey

Irina Yu. Yanina, <https://orcid.org/0000-0002-6814-556X>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, irina-yanina@yandex.ru

Vyacheslav I. Kochubey, <https://orcid.org/0000-0001-7834-9067>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, saratov_gu@mail.ru

Background and Objectives: The object of the study was the toxicity of upconversion nanoparticles. The aim is to overview the literature on the toxicity of various types of upconversion nanoparticles and to search for their maximum permissible concentration when administered to laboratory animals *in vivo*. **Materials and Methods:** The approach used has been the analysis of recent publications on the topic. **Results:** Upconversion particles are promising for visualization of the structure of biological tissues and organs in fluorescent light, as well as for use in diagnostics of diseases and photoinduced therapy. Nanoparticles with additional shells or functionalized by surface coating with targeted or photoactive molecules, allowing the creation of particles with several modalities, are considered. The phototoxicity of such particles is considered separately. When using nanoparticles for therapy or diagnostics of the state of living objects, the issue of toxicity is urgent. The toxic effect of upconversion nanoparticles on the body depends on their concentration upon administration, as well as on the total amount of nanoparticles correlated with the body weight. **Conclusion:** From the considered concentration dependences, based on the results of histological and biochemical studies, it was shown that, as a rule, no noticeable toxicity was observed in such particles, and the maximum permissible concentration of particles can be considered 2 mg/ml.

Keywords: toxicity, upconversion particles, concentration, dose.

Received: 27.08.2020 / Accepted: 15.09.2020 / Published: 30.11.2020

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0)

Acknowledgements: This work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 19-12-00118).

References

- Li J., Chang X., Chen X., Gu Z., Zhao F., Chai Z., Zhao Y. Toxicity of inorganic nanomaterials in biomedical imaging. *Biotechnol. Adv.*, 2014, vol. 32, no. 4, pp. 727–743. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2013.12.009
- Ahmad M. Z., Abdel-Wahab B. A., Alam A., Zafar S., Ahmad J., Ahmad F. J., Midoux P., Pichon C., Akhter S. Toxicity of Inorganic Nanoparticles Used in Targeted Drug Delivery and Other Biomedical Application: An Updated Account on Concern of Biomedical Nanotoxicology. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2016, vol. 16, no. 8, pp. 7873–7897. DOI: 10.1166/JNN.2016.13032
- Gnach A., Lipinski T., Bednarkiewicz A., Rybka J., Capobianco J.A. Upconverting nanoparticles: assessing the toxicity. *Chem. Soc. Rev.*, 2015, vol. 44, no. 6, pp. 1561–1584. DOI: 10.1039/c4cs00177j
- Tian B., Wang Q., Su Q., Feng W., Li F. *In vivo* biodistribution and toxicity assessment of triplet-triplet annihilation-based upconversion nanocapsules. *Biomaterials*, 2017, vol. 112, pp. 10–19. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.008
- Yang R., Cai L., Zheng A., Guan J. Inhalation of upconversion nanoparticles does transient damage to the mouse liver and lung. *Chinese J. Tissue Eng. Res.*, 2016, vol. 20, no. 52, pp. 7865–7871. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.52.016
- Abdul Jalil R., Zhang Y. Biocompatibility of silica coated NaYF₄ upconversion fluorescent nanocrystals. *Biomaterials*, 2008, vol. 29, pp. 4122–4128. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.07.012>
- Wang F., Banerjee D., Liu Y., Chen X., Liu X. Upconversion nanoparticles in biological labeling, imaging, and therapy. *Analyst*, 2010, vol. 135, no. 8, pp. 1839–1854. DOI: <https://doi.org/10.1039/C0AN00144A>
- Zhou M., Ge X., Ke D.-M., Tang H., Zhang J.-Z., Calvarresi M., Gao B., Sun L., Su Q., Wang H. The Bioavailability, Biodistribution, and Toxic Effects of Silica-Coated Upconversion Nanoparticles *in vivo*. *Front. Chem.*, 2019, vol. 7, pp. 218. DOI: 10.3389/fchem.2019.00218
- Rufaihah A. J., Zhang Y. Biocompatibility of silica coated NaYF₄ upconversion fluorescent nanocrystals. *Biomaterials*, 2008, vol. 29, no. 30, pp. 4122e8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.07.012>
- Chen F., Bu W., Cai W., Shi J. Functionalized Upconversion Nanoparticles: Versatile Nanoplatforms for Translational Research. *Curr. Mol. Med.*, 2013, vol. 13, no. 10, pp. 1613–1632. DOI: 10.2174/156652401366613111122133
- Yu Z., Xia Y., Xing J., Li Z., Zhen J., Jin Y., Tian Y., Liu C., Jiang Z., Li J., Wu A. Y₁-receptor–ligand-functionalized ultrasmall upconversion nanoparticles for tumor-targeted trimodality imaging and photodynamic therapy with low toxicity. *Nanoscale*, 2018, vol. 10, no. 36, pp. 17038–17052. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/c8nr02387e>
- Sun L., Wei Z., Chen H., Liu J., Guo J., Cao M., Wen T., Shi L. Folic acid-functionalized up-conversion na-



- nanoparticles: toxicity studies *in vivo* and *in vitro* and targeted imaging applications. *Nanoscale*, 2014, vol. 6, pp. 8878–8883. DOI: <https://doi.org/10.1039/C4NR02312A>
13. Chatterjee D. K., Rufaihah A. J., Zhang Y. Upconversion fluorescence imaging of cells and small animals using lanthanide doped nanocrystals. *Biomaterials*, 2008, vol. 29, pp. 937–943. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.10.051
14. Yu J., Yin W., Peng T., Chang Y., Zu Y., Li J., He X., Ma X., Gu Z., Zhao Y. Biodistribution, Excretion, and Toxicity of Polyethyleneimine Modified NaYF₄:Yb,Er Upconversion Nanoparticles in Mice via Different Administration Routes. *Nanoscale*, 2017, vol. 9, no. 13, pp. 4497–4507. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/c7nr00078b>
15. Long N., Wong W.-T. *The Chemistry of Molecular Imaging*. John Wiley & Sons, 2014. 408 p. Available at: <https://avidreaders.ru/book/the-chemistry-of-molecular-imaging.html>
16. Jin J. F., Gu Y. J., Man C. W. Y., Cheng J. P., Xu Z. H., Zhang Y., Wang H. S., Lee V. H. Y., Cheng S. H., Wong W. T. Polymer-coated NaYF₄:Yb³⁺, Er³⁺ upconversion nanoparticles for charge-dependent cellular imaging. *ACS Nano*, 2011, vol. 5, no. 10, pp. 7838–7847. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/nn201896m>
17. Xiong L., Yang T., Yang Y., Xu C., Li F. Long-term *in vivo* biodistribution imaging and toxicity of polyacrylic acid-coated upconversion nanophosphors. *Biomaterials*, 2010, vol. 31, pp. 7078–7085. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.05.065
18. Sun X., Shi J., Fu X., Yang Y., Zhang H. Long-term *in vivo* biodistribution and toxicity study of functionalized near-infrared persistent luminescence nanoparticles. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, pp. 10595. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-29019-z>
19. Cheng L., Yang K., Shao M., Lu X., Liu Z. *In vivo* pharmacokinetics, long-term biodistribution and toxicology study of functionalized upconversion nanoparticles in mice. *Nanomedicine (London)*, 2011, vol. 6, no. 8, pp. 1327–1340. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/nmm.11.56>
20. Zhou J., Sun Y., Du X., Xiong L., Hu H., Li F. Dual-modality *in vivo* imaging using rare-earth nanocrystals with near-infrared to near-infrared (NIR-to-NIR) upconversion luminescence and magnetic resonance properties. *Biomaterials*, 2010, vol. 31, pp. 3287–3295. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.01.040>
21. Zhou J., Yu M., Sun Y., Zhang X., Zhu X., Wu Z., Wu D., Li F. Fluorine-18-labeled Gd³⁺/Yb³⁺/Er³⁺ co-doped NaYF₄ nanophosphors for multimodality PET/MR/UCL imaging. *Biomaterials*, 2011, vol. 32, pp. 1148–1156. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.09.071
22. Xia A., Chen M., Gao Y., Wu D. M., Feng W., Li F. Y. Gd³⁺ complex-modified NaLuF₄-based upconversion nanophosphors for trimodality imaging of NIR-to-NIR upconversion luminescence, X-ray computed tomography and magnetic resonance. *Biomaterials*, 2012, vol. 33, no. 21, pp. 5394–5405. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.04.025
23. Liu Z., Dong K., Liu J. H., Han X. L., Ren J. S., Qu X. G. Anti-biofouling polymer-decorated lutetium-based nanoparticulate contrast agents for *in vivo* high-resolution trimodal imaging. *Small*, 2014, vol. 10, no. 12, pp. 2429–2438. DOI: 10.1002/sml.201303909
24. Peng J., Samanta A., Zeng X., Han S., Wang L., Su D., Loong D. T., Kang N. Y., Park S. J., All A. H., Jiang W., Yuan L., Liu X., Chang Y. T. Real-Time *In Vivo* Hepatotoxicity Monitoring through Chromophore-Conjugated Photon-Upconverting Nanoprobes. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 2017, vol. 56, no. 15, pp. 4165–4169. DOI: 10.1002/anie.201612020
25. Peng J., Sun Y., Liu Q., Yang Y., Zhou J., Feng W., Zhang X., Li F. Upconversion nanoparticles dramatically promote plant growth without toxicity. *Nano Res.*, 2012, vol. 5, pp. 770–782. DOI: 10.1007/s12274-012-0261-y
26. Lucky S. S., Idris N. M., Huang K., Kim J., Li Z., Thong P. S. P., Xu R., Soo K. C., Zhang Y. *In vivo* Biocompatibility, Biodistribution and Therapeutic Efficiency of Titania Coated Upconversion Nanoparticles for Photodynamic Therapy of Solid Oral Cancers. *Theranostics*, 2016, vol. 6, no. 11, pp. 1844–1865. DOI: <http://dx.doi.org/10.7150/thno.15088>
27. Wang Z.-L., Hao J., Chan H. L. W., Law G.-L., Wong W.-T., Wong K.-L., Murphy M. B., Su T., Zhang Z. H., Zeng S. Q. Simultaneous synthesis and functionalization of water-soluble up-conversion nanoparticles for *in-vitro* cell and nude mouse imaging. *Nanoscale*, 2011, vol. 3, no. 5, pp. 2175–2181. DOI: 10.1039/c1nr10090d
28. Yang D., Dai Y., Liu J., Zhou Y., Chen Y., Li C., Ma P., Lin J. Ultra-small BaGdF₅-based upconversion nanoparticles as drug carriers and multimodal imaging probes. *Biomaterials*, 2014, vol. 35, no. 6, pp. 2011–2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.11.018>
29. Peng J., Sun Y., Zhao L., Wu Y., Feng W., Gao Y., Li F. Polyphosphoric acid capping radioactive/upconverting NaLuF₄:Yb,Tm,¹⁵³Sm nanoparticles for blood pool imaging *in vivo*. *Biomaterials*, 2013, vol. 34, no. 37, pp. 9535–9544. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.07.098>
30. Guryev E. L., Volodina N. O., Shilyagina N. Y., Gudkov S. V., Balalaeva I. V., Volovetskiy A. B., Lyubeshkin A. V., Sen' A. V., Ermilov S. A., Vodenev V. A., Petrov R. V., Zvyagin A. V., Alferov Z. I., Deyev S. M. Radioactive (90Y) upconversion nanoparticles conjugated with recombinant targeted toxin for synergistic nanotheranostics of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2018, vol. 115, no. 39, pp. 9690–9695. DOI: 10.1073/pnas.1809258115
31. Asadi M., Ghahari M., Hassanzadeh-Tabrizi S. A., Masoud Arabi A., Nasiri R. Studying the toxicity effects of coated and uncoated NaLuF₄: Yb³⁺, Tm³⁺ upconversion nanoparticles on blood factors and histopathology for Balb/C mice's tissue. *Mater. Res. Express*, 2020, vol. 6, pp. 125421. DOI: 10.1088/2053-1591/ab6199
32. Mironova K. E., Khochenkov D. A., Generalova A. N., Rocheva V. V., Sholina N. V., Nechaev A. V., Semchi-



- shen V. A., Deyev S. M., Zvyagin A. V., Khaydukov E. V. Ultraviolet phototoxicity of upconversion nanoparticles illuminated with near-infrared light. *Nanoscale*, 2017, vol. 9, no. 39, pp. 14921–14928. DOI: 10.1039/c7nr04092j
33. Maldiney T., Richard C., Seguin J., Wattier N., Bessodes M., Scherman D. Effect of core diameter, surface coating, and PEG chain length on the biodistribution of persistent luminescence nanoparticles in mice. *ACS Nano*, 2011, vol. 5, pp. 854–862. DOI: 10.1021/nn101937h
34. Khaydukov E. V., Mironova K. E., Semchishen V. A., Generalova A. N., Nechaev A. V., Khochenkov D. A., Stepanova E. V., Lebedev O. I., Zvyagin A. V., Deyev S. M., Panchenko V. Y. Riboflavin photoactivation by upconversion nanoparticles for cancer treatment. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, pp. 35103. DOI: 10.1038/srep35103
35. Xu J., Xu L., Wang C., Yang R., Zhuang Q., Han X., Dong Z., Zhu W., Peng R., Liu Z. Near-Infrared-Triggered Photodynamic Therapy with Multitasking Upconversion Nanoparticles in Combination with Checkpoint Blockade for Immunotherapy of Colorectal Cancer. *ACS Nano*, 2017, vol. 11, no. 5, pp. 4463–4474. DOI: 10.1021/acsnano.7b00715
36. Maji S. K., Sreejith S., Joseph J., Lin M., He T., Tong Y., Sun H., Yu S. W., Zhao Y. Upconversion Nanoparticles as a Contrast Agent for Photoacoustic Imaging in Live Mice. *Adv. Mater.*, 2014, vol. 26, no. 32, pp. 5633–5638. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/adma.201400831>
37. Fan W., Shen B., Bu W., Zheng X., He Q., Cui Z., Ni D., Zhao K., Zhang S., Shi J. Intranuclear biophotonics by smart design of nuclear-targeting photo-/radio-sensitizers co-loaded upconversion nanoparticles. *Biomaterials*, 2015, vol. 69, pp. 89–98. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.08.017
38. Chien Y.-H., Chou Y.-L., Wang S.-W., Hun S.-T., Liao M.-C., Chao Y.-J., Su C.-H., Yeh C.-S. Near-Infrared Light Photocontrolled Targeting, Bioimaging, and Chemotherapy with Caged Upconversion Nanoparticles *in Vitro* and *in Vivo*. *ACS Nano*, 2013, vol. 7, no. 10, pp. 8516–8528. DOI: 10.1021/nn402399m

Cite this article as:

Yanina I. Yu., Kochubey V. I. Toxicity of Upconversion Nanoparticles. Overview. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Physics*, 2020, vol. 20, iss. 4, pp. 268–277 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2020-20-4-268-277>